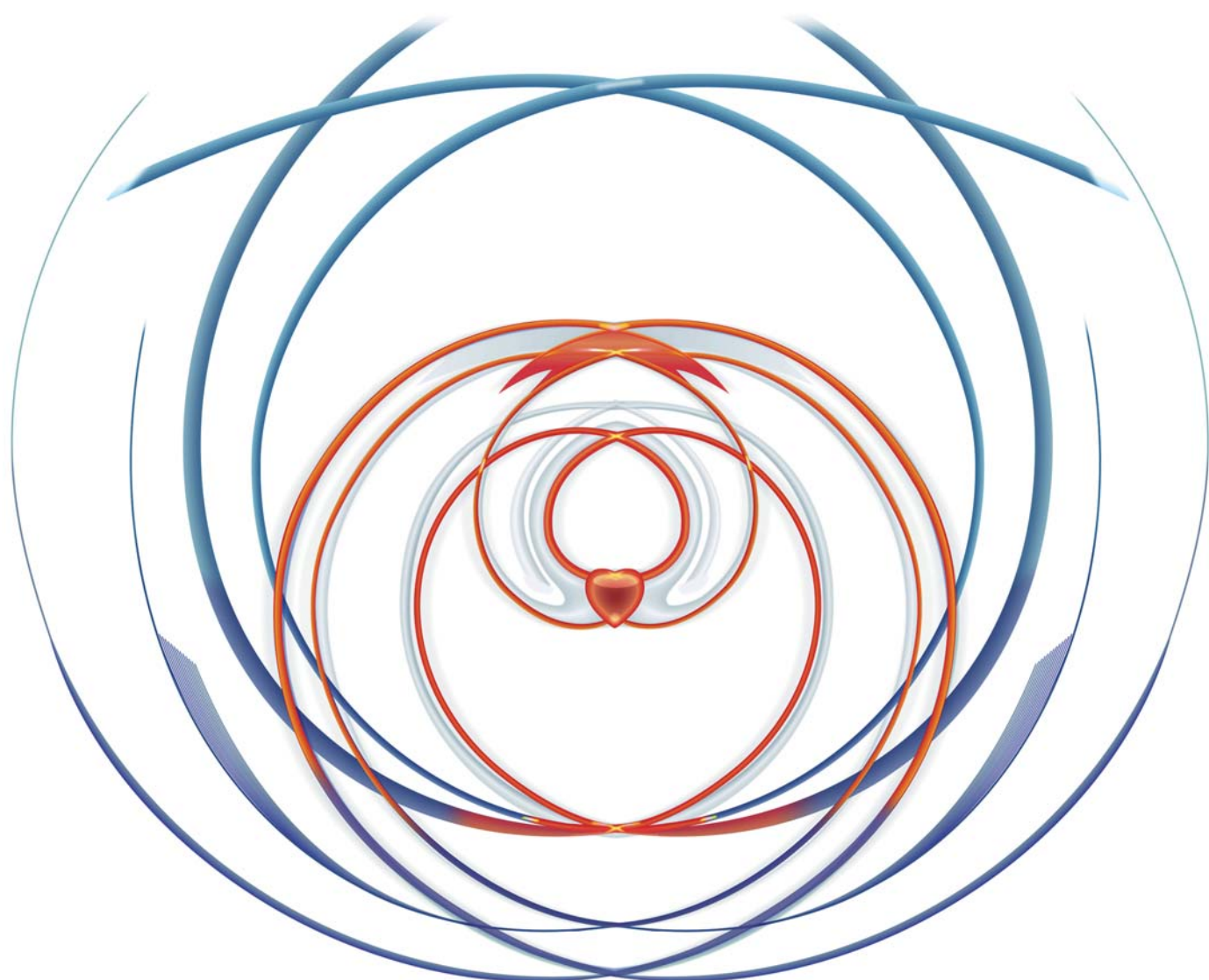


DOCUMENT DE RÉFÉRENCE **2015**

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



 **CARMAT**

SOMMAIRE

REMARQUES GÉNÉRALES	3	5 COMMENTAIRES SUR L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE <small>RFA</small>	105
LE MOT DU PRÉSIDENT	4	5.1 Information sur la vie économique de la société	106
QUELQUES FAITS MARQUANTS DE 2015 ET DE DÉBUT 2016	6	5.2 Situation financière de la société, trésorerie et capitaux	108
PROFIL	7	5.3 Progrès réalisés et difficultés rencontrées au cours de l'exercice	111
CARMAT EN BREF	8	5.4 Évolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	112
1 PRÉSENTATION DE CARMAT	9	5.5 Présentation des comptes 2015 et affectation du résultat	113
1.1 Informations financières sélectionnées	10	5.6 Information sur les dividendes	117
1.2 Histoire et évolution de la société	11	5.7 Contrats importants	117
1.3 Présentation générale de l'activité	14	6 COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2015 <small>RFA</small>	123
1.4 Organigramme	16	6.1 Compte de résultat	124
1.5 Propriétés immobilières, usines et équipements	16	6.2 Bilan	126
1.6 Investissements	17	6.3 Tableau de flux de trésorerie	128
2 DESCRIPTION DES ACTIVITÉS	19	6.4 Annexe aux comptes annuels	129
2.1 L'insuffisance cardiaque	20	6.5 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	140
2.2 Le premier projet de cœur artificiel bioprothétique autorégulé	25	7 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL	143
2.3 Marché et stratégies	41	7.1 Capital social <small>RFA</small>	144
2.4 Recherche et développement, brevets et licences	54	7.2 Principaux actionnaires <small>RFA</small>	154
3 FACTEURS DE RISQUES <small>RFA</small>	59	7.3 Acte constitutif et statuts	158
3.1 Risques relatifs au marché sur lequel intervient la société	60	7.4 Informations sur la vie juridique de la Société sur l'exercice <small>RFA</small>	166
3.2 Risques relatifs à l'activité de la société	62	7.5 Conventions réglementées	169
3.3 Risques réglementaires et juridiques	68	8 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	173
3.4 Assurances et couverture des risques	73	8.1 Responsable du document de référence <small>RFA</small>	174
3.5 Risques financiers	74	8.2 Contrôleurs légaux des comptes <small>RFA</small>	175
3.6 Risques liés à l'organisation de la société	81	8.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	176
3.7 Faits exceptionnels et litiges	82	8.4 Documents accessibles au public	176
4 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	83	8.5 Informations sur les participations	177
4.1 Composition des organes d'administration et de direction de la société <small>RFA</small>	84	8.6 Événements récents	177
4.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale	88	8.7 Tables de concordance	178
4.3 Fonctionnement des organes d'administration et de direction	89	8.8 Glossaire	181
4.4 Comités spécialisés	90	8.9 Table des références bibliographiques	184
4.5 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise <small>RFA</small>	92		
4.6 Rémunérations et avantages des dirigeants et administrateurs <small>RFA</small>	95		
4.7 Salariés <small>RFA</small>	100		

LES ÉLÉMENTS DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL SONT CLAIREMENT IDENTIFIÉS DANS LE SOMMAIRE À L'AIDE DU PICTOGRAMME RFA

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2015

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL

- ▶ Le document de référence peut être consulté et téléchargé sur le site <http://www.carmatsa.com/>



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 mars 2016, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'AMF. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

REMARQUES GÉNÉRALES

Dans le présent document de référence, les termes « CARMAT » ou la « Société » désignent la société CARMAT.

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, les objectifs et axes de développement figurant dans le présent document de référence pourraient être affectés par des risques connus et inconnus, des incertitudes liées notamment à la nature même d'essais cliniques, à l'environnement réglementaire, économique, financier et concurrentiel, et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations de la Société soient significativement différents des objectifs formulés ou suggérés.

Ces facteurs peuvent notamment inclure les facteurs exposés au chapitre 3 Facteurs de risques du présent document de référence. Ces objectifs et axes de développement pourraient donc 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.

Le présent document de référence contient en outre des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources internes et externes (rapports d'analystes, études spécialisées, publications du secteur, toutes autres informations publiées par des sociétés d'études de marché, de sociétés et d'organismes publics ou de sociétés savantes).

La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché et de l'industrie dans lesquels elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle ; cependant bien que ces informations soient considérées comme fiables, ces dernières n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et 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.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 3, Facteurs de risques du présent document de référence. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs.

Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif.

Les dessins, images, graphiques, ou photographies utilisés dans ce document le sont uniquement à fins d'illustration et ne constituent en aucun cas un quelconque engagement de CARMAT. Toute reproduction d'une quelconque partie de ce document est strictement interdite.

Pour la bonne compréhension du lecteur, le présent document de référence comporte un glossaire en annexe. Les mots signalés lors de leur première apparition par un signe « * » figurent dans ce glossaire. Une table récapitulant les références utilisées dans le document et leurs sources figure à la fin du document.

LE MOT DU PRÉSIDENT

Jean-Claude CADUDAL



« Les 21 mois de fonctionnement du système CARMAT apportent une preuve de concept d'un dispositif qui a validé ses fondamentaux. »

Comment qualifieriez-vous l'année 2015 de CARMAT ?

L'année 2015 a été complexe à plus d'un titre pour CARMAT, dans la mesure où l'étude de faisabilité s'est intensifiée dans le contexte d'un niveau de trésorerie sous pression. Mais nous avons l'immense chance de travailler avec des gens exceptionnels à tous égards, à commencer par les patients eux même et les équipes médicales.

Je veux tout d'abord rendre hommage aux quatre patients qui ont été opérés, ainsi qu'à leurs familles. Leur personnalité attachante, le niveau d'échange avec les équipes médicales et leur participation active au projet se sont révélés essentiels pour la finalisation de l'essai de faisabilité.

Notre objectif premier est bien entendu d'accompagner au mieux les futurs patients afin de leur permettre de quitter l'hôpital dans les meilleures conditions possibles.

Pendant ces longs mois, il a été montré que le retour à domicile dans de bonnes conditions de vie était réalisable, que la prothèse pouvait être remplacée et, enfin, que sur le plan physiologique elle répondait à ce que l'on attendait d'elle. En effet, les 21 mois de fonctionnement du système CARMAT, dont plus d'un tiers dans une configuration portée en dehors de l'hôpital, apportent une preuve de concept de notre dispositif, qui a validé ses fondamentaux : un acte chirurgical proche de celui d'une transplantation cardiaque, une restauration de certaines fonctions vitales, une absence de thrombose et d'infection et une hémocompatibilité acquise.

Sur le plan technique nous avons été confrontés à des complications inattendues au moment du dysfonctionnement de la 2e prothèse. Les analyses réalisées par nos ingénieurs et techniciens ainsi que par des laboratoires indépendants hautement qualifiés ont permis d'identifier la source du problème et apporter des solutions permettant de sécuriser les étapes critiques de réalisation de la prothèse.

Y a-t-il eu des moments où vous étiez saisi par le doute ?

Le doute fait partie de notre vie. D'un côté, nous avons le sentiment d'avoir tout fait pour concevoir une prothèse robuste. Et d'un autre côté, nous ne disposons d'aucune base de comparaison avec un produit équivalent. Nous sommes comme des explorateurs en terre inconnue, mais peut être que dans dix ans tout le monde trouvera assez banal de remplacer un cœur natif par une prothèse intelligente.

Je le rappelle souvent, mais dans des projets médico-scientifiques de cette ampleur, le risque zéro n'existe pas. Nous sommes vigilants et prévoyants, nous analysons et essayons d'intervenir le plus en amont possible. C'est une dynamique d'amélioration continue. Si on prend l'exemple du dysfonctionnement de la 2e prothèse, les analyses très poussées ont montré une dispersion de tolérance sur des pièces manufacturées, ce qui a provoqué une micro-fuite qui a altéré le pilotage du groupe moto-pompes... quelques millièmes de millimètre. Les analyses et les mesures correctives ont pris beaucoup de temps à nos ingénieurs pour se prémunir contre ce risque dont la probabilité d'occurrence est pourtant faible.

Quels sont les principaux défis de CARMAT en 2016 ?

Sortir de nos frontières pour poursuivre les essais cliniques (étude dite pivot) dans les grands centres européens de transplantation cardiaque. À ce titre des équipes médicales et chirurgicales ont été et continuent d'être formées.

Stabiliser et mécaniser nos processus de fabrication pour atteindre les niveaux de production nécessaires. Nous avons besoin d'ateliers dédiés à la production de prothèses sur toute la chaîne d'approvisionnement des sous-ensembles fonctionnels.

Préparer les principales étapes réglementaires et pré-marché pour obtenir un marquage CE et une commercialisation dans des délais compatibles avec les attentes. CARMAT est un des deux lauréats français retenus dans le programme SEED dont l'objectif est d'initier

un dialogue préliminaire avec les agences d'évaluation des technologies de santé sur le remboursement en amont du marquage CE.

Quels sont vos atouts pour atteindre ces objectifs ?

D'abord, les besoins se font de plus en plus pressants et la communauté médicale tend à penser assez majoritairement que les qualités de la prothèse pensée par le Professeur Carpentier pourraient bien être une solution à ce problème de santé publique.

Ensuite, j'ai une confiance absolue dans la qualité et la mobilisation constante de nos équipes, qu'il s'agisse des administrateurs de la Société, des salariés, des médecins, de nos partenaires et de nos investisseurs, comme Airbus, Truffle Capital et les milliers de petits porteurs qui continuent à croire au projet.

Enfin, l'augmentation de capital réservée de 50 M€ que nous venons d'annoncer. Avec un intérêt marqué de la puissance publique, la participation du groupe Air Liquide avec lequel nous avons des projets de coopération dans le domaine des piles à combustible, des personnalités de premier plan comme Pierre Bastide, industriel et entrepreneur reconnu, et le Docteur Antonino Ligresti, cardiologue et ancien président de La Générale de Santé, nous nous dotons non seulement d'une structure financière solide, mais également de compétences indispensables sur la scène internationale.

QUELQUES FAITS MARQUANTS DE 2015 ET DE DÉBUT 2016

Janvier 2015

Système portable approuvé et retour du patient chez lui

Le patient implanté en août est rentré chez lui et se porte bien.

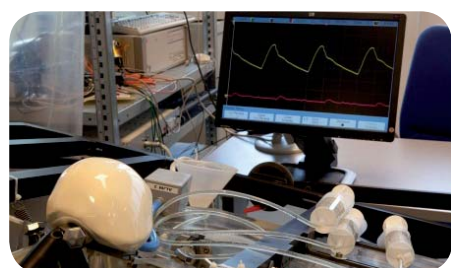
Le système portable CARMAT est désormais disponible pour tous les patients de l'essai de faisabilité.

Nouveau financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux

Cet accord permet à la Société de diversifier ses sources de financement avec une ligne de 50 M€ sur 3 ans.

Participation au programme européen SEED *

L'objectif du programme est d'initier un dialogue préliminaire avec les agences d'évaluation des technologies de santé sur le remboursement, en amont du marquage CE.



Mars 2015

Airbus Group rejoint le conseil d'administration

Cooptation de Mme Anne-Pascale Guédon, représentant de Matra Défense, filiale à 100% d'Airbus Group, en qualité d'administrateur de CARMAT, en remplacement de M. Michel Finance, démissionnaire.

Avril 2015

Implantation du cœur CARMAT chez un 3^e patient

Cette 3^e implantation du cœur CARMAT a été réalisée le 8 avril 2015 par l'équipe de l'Hôpital européen Georges-Pompidou - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Mai 2015

Confirmation des fondamentaux de conception du cœur CARMAT

Les premières analyses du cœur CARMAT, implanté chez le 2^e patient décédé 9 mois après, ont confirmé les fondamentaux de conception de la bioprothèse.

Août 2015

Résultats intermédiaires de l'étude de faisabilité

Les données des deux premières implantations, publiées dans *The Lancet*, confirment les atouts de la bioprothèse CARMAT et notamment son hémocompatibilité.

Novembre 2015

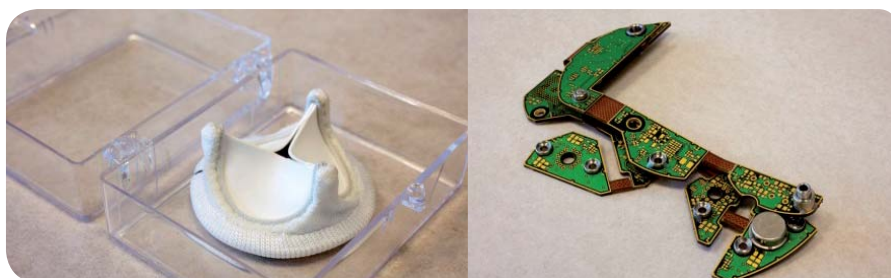
Autorisation de l'ANSM et du CPP pour la finalisation de l'essai faisabilité

Autorisation de reprendre l'essai de faisabilité dans le cadre d'un protocole clinique élargi pour qu'un plus grand nombre de patients puisse bénéficier du cœur CARMAT.

Décembre 2015

Décès du 3^e patient

Les analyses réalisées n'ont pas montré d'implication de la prothèse, le 3^e patient étant décédé d'une mort subite par arrêt respiratoire au cours d'une insuffisance rénale chronique. CARMAT poursuit l'étude de faisabilité.



Janvier 2016

Décès du 4^e patient implanté

Malgré un fonctionnement optimal du cœur artificiel CARMAT implanté chez ce patient en décembre 2015, celui-ci est décédé de complications médicales liées à son état critique pré et post opératoire.

L'étude de faisabilité portant sur 4 patients étant terminée, l'expérience accumulée par CARMAT permet de préparer la documentation nécessaire pour l'étude pivot.

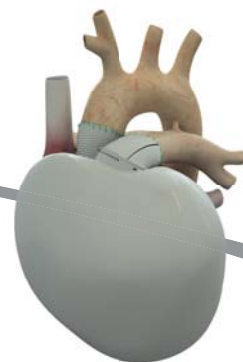
Février 2016

Nouveaux moyens financiers apportés à CARMAT pour poursuivre son projet

Avec le soutien de ses actionnaires Matra Défense et Truffle Capital, mais également via l'arrivée de nouveaux investisseurs, dont Air Liquide, Bpifrance et l'État au travers du Programme des Investissements d'Avenir, CARMAT renforce ses fonds propres pour un montant minimum de 50,0 M€.

* SEED : Shaping European Early Dialogues for health technologies

PROFIL



CARMAT, un projet de cœur artificiel avec des caractéristiques uniques



Biomatériaux à base de péricarde

- Le péricarde bovin ou l'ePTFE sont les seuls composants en contact avec le sang.
- Aucun contact entre le sang et le groupe moto-pompes.
- Valves péricardiques.

Autorégulation grâce aux capteurs embarqués

- Capteurs, processeurs et logiciels embarqués pour adapter le flux sanguin et le rythme cardiaque aux besoins du patient en fonction de la pression du retour veineux.
- Autorégulation qui mime le comportement cardiaque naturel aussi bien dans des situations physiologiques que pathologiques.



Société

- Créée en 2008, la société CARMAT est le fruit du rapprochement de deux expertises uniques : l'expertise médicale du Pr. Alain Carpentier, mondialement reconnu pour l'invention des valves cardiaques Carpentier-Edwards®, et l'expertise technologique de Matra (Airbus Group), leader mondial de l'aéronautique.
- Grâce à la poursuite du développement de son cœur artificiel total, CARMAT a pour ambition de pallier le manque notoire de greffons dont sont victimes des dizaines de milliers de personnes souffrant d'insuffisance cardiaque terminale irréversible, les plus malades des 20 millions de patients concernés par cette maladie en Europe et aux États-Unis.
- CARMAT mène ses opérations de production certifiée ISO 13485 sur son site de Vélizy.

Stratégie

- Transformer le traitement de l'insuffisance cardiaque terminale grâce à une thérapie définitive (*Destination Therapy*) innovante.
- Maintenir et développer une robuste politique de R&D conduisant à des technologies licenciables.
- Atteindre une croissance pérenne rapidement après le lancement commercial grâce à un ciblage et une exécution efficaces.
- Utiliser le capital et le cash-flow opérationnel pour développer et rationaliser les activités et/ou pour acquérir des technologies complémentaires.

CARMAT EN BREF



NOMBRE D' ACTIONS
(AU 31 DÉCEMBRE 2015)

4 577 935

Marché : Alternext d'Euronext Paris

Mnémonique : ALCAR

ISIN : FR0010907956

Cours de l'action : 41,00 €

Cap. boursière : 256,5 M€

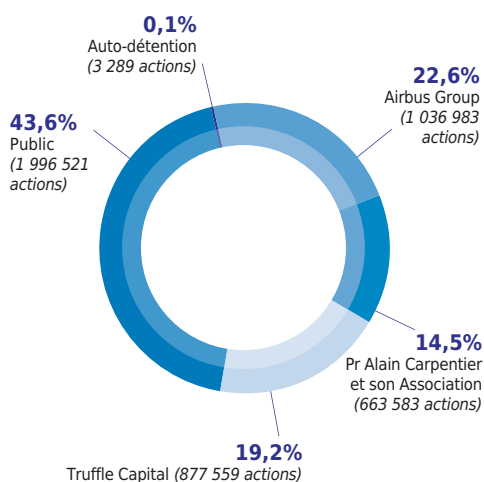
Liquidité moyenne (12 mois) : 6 168 actions/jour

Président	Jean-Claude Cadudal
Directeur général	Marcello Conviti
Directeur général adjoint	Patrick Coulombier
Directeur financier & Responsable relations investisseurs	Benoît de la Motte +33 1 39 45 64 50 contact@carmatsas.com
Siège social	Vélizy-Villacoublay, France
Employés	48
Site web	www.carmatsa.com

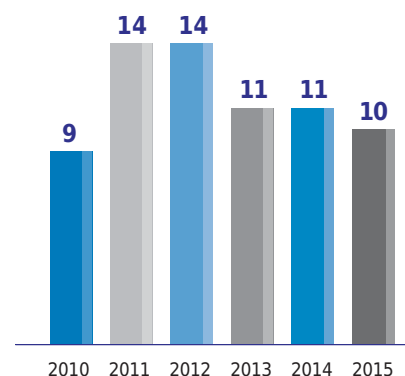
Couverture analystes (au 31 décembre 2015)

Broker	Opinion
Exane	Neutre
Edison	-
Invest Securities	Achat
Portzamparc	Renforcer
Obj. de cours moyen	81,00 €
Potentiel	+97,6%

Actionnariat (au 31 décembre 2015)*



Dépenses R&D (M€)



* Il est précisé que l'actionnariat de la Société sera amené à évoluer, notamment après réalisation effective de l'opération de levée de fonds annoncée le 26 février dernier.



Pourquoi investir dans CARMAT

- La première bioprothèse cardiaque physiologique visant à devenir une alternative thérapeutique et économique crédible à la transplantation cardiaque.
- Une position de leader innovant doté d'une forte propriété intellectuelle et de barrières à l'entrée importantes grâce au leadership scientifique du Pr. Carpentier et à l'excellence technologique d'Airbus Group.
- Un marché en forte croissance et à fort potentiel avec plus de 100 000 patients victimes de l'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale chaque année.
- Des étapes créatrices de valeur à court terme.



1

PRÉSENTATION DE CARMAT

1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES 10

1.2 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ 11

1.2.1	Dénomination sociale	12
1.2.2	Lieu et numéro d'immatriculation de la Société	12
1.2.3	Date de constitution et durée	12
1.2.4	Siège social, forme juridique et législation applicable	12
1.2.5	Événements importants dans le développement des activités de la Société	13

1.3 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ACTIVITÉ 14

1.4 ORGANIGRAMME 16

1.4.1	Organisation du groupe	16
1.4.2	Filiales et participations	16

1.5 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS 16

1.5.1	Immobilisations corporelles importantes existantes ou planifiées	16
1.5.2	Questions environnementales	16

1.6 INVESTISSEMENTS 17

1.6.1	Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices	17
1.6.2	Principaux investissements en cours et mode de financement	17
1.6.3	Principaux investissements envisagés	17



1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont issues des comptes sociaux pour les exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013, préparés conformément aux normes françaises généralement applicables (*French GAAP*), figurant au paragraphe 6 du présent document de référence.

Elles doivent être lues avec les informations contenues au paragraphe 5.2 Situation financière de la Société, trésorerie et capitaux, et notamment au paragraphe 5.2.3 Trésorerie et capitaux, ainsi qu'au paragraphe 6 Comptes annuels au 31 décembre 2015 du présent document de référence.

Compte de résultat simplifié (en euros)	12 mois	12 mois	12 mois
	2015	2014	2013
Chiffre d'affaires	0	0	0
Subventions d'exploitation	14 350	10 000	2 873 627
Charges d'exploitation	19 781 708	19 918 350	18 990 251
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	-19 767 358	-19 869 008	-16 116 624
Résultat financier	-837 644	-476 155	-323 611
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	-20 605 002	-20 345 163	-16 440 235
Résultat exceptionnel	-89 293	-127 078	25 219
Crédit d'impôt recherche*	-3 148 534	-2 209 185	-1 770 114
RÉSULTAT NET	-17 545 761	-18 263 056	-14 644 902

Tableau de flux de trésorerie simplifié (en euros)	12 mois	12 mois	12 mois
	2015	2014	2013
RÉSULTAT NET	-17 545 761	-18 263 056	-14 644 902
Capacité d'autofinancement	-16 205 850	-17 239 415	-13 263 605
Flux de trésorerie liés à l'exploitation	-17 186 806	-18 745 679	-9 637 682
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements	-204 502	-203 239	-316 948
Flux de trésorerie résultant des opérations de financement	11 184 586	11 283 792	15 704 166
Variation de trésorerie	-6 206 721	-7 665 126	5 749 536
TRÉSORERIE INITIALE	9 218 849	16 883 974	11 134 438
TRÉSORERIE FINALE	3 012 127	9 218 848	16 883 974

Bilan simplifié ACTIF (en euros)	12 mois	12 mois	12 mois
	2015	2014	2013
ACTIF IMMOBILISÉ NET	1 215 110	1 376 611	1 633 314
dont immobilisations incorporelles	217 606	253 601	125 412
dont immobilisations corporelles	619 535	668 429	945 370
dont immobilisations financières	377 969	454 581	562 532
ACTIF CIRCULANT	7 434 590	12 665 480	20 350 868
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	3 012 127	9 218 848	16 883 974
TOTAL ACTIF	8 649 700	14 042 091	21 984 183

PASSIF (en euros)	12 mois	12 mois	12 mois
	2015	2014	2013
Capitaux propres	-11 362 897	-5 001 722	7 228 579
Autres fonds propres ⁽¹⁾	12 766 092	12 766 092	7 515 054
Provisions pour risques et charges	278 098	179 210	142 100
Dettes	6 968 407	6 098 511	7 098 449
dont dettes financières	2 223 797	1 348 776	822 187
dont dettes d'exploitation	4 722 347	4 749 735	6 276 262
TOTAL PASSIF	8 649 700	14 042 091	21 984 183

(1) Les Autres fonds propres correspondent aux avances reçues de Bpifrance. Ces avances sont remboursables dans les conditions précisées dans l'annexe des comptes annuels (notes 6.4.4.7.1 ou 6.4.6.1.1 pour l'exercice clos le 31 décembre 2015). En cas de succès du projet, elles constitueront donc des dettes.

1.2 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

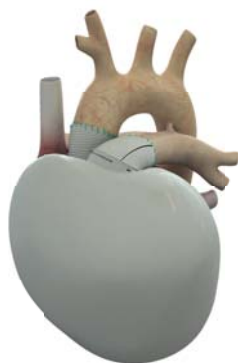
1

CARMAT et son projet de cœur artificiel bioprothétique sont le fruit de la collaboration entre une équipe médicale de renommée mondiale, celle du Professeur Alain Carpentier, et une société de haute technologie, Matra Défense.

La bioprothèse est en effet née d'une rencontre, au début des années 1990, entre le Professeur Alain Carpentier - qui travaillait depuis 1988 sur un projet de cœur artificiel bioprothétique, avec le dépôt d'un premier brevet et des premiers travaux de concept avec le CETIM (Centre technique des industries mécaniques) - et Jean-Luc Lagardère, alors président de Matra (aujourd'hui filiale d'Airbus Group). Le rapprochement qui en a résulté a donné lieu à une coopération très active à partir de 1993 dans le but de concevoir un cœur artificiel bioprothétique comprenant les ventricules, les actionneurs* et une électronique de commande et de contrôle intégralement embarquée en un seul dispositif monobloc. Au sein de ce partenariat, le Professeur Alain Carpentier a apporté toute sa connaissance sur les valves bioprothétiques et les traitements des tissus biologiques d'origine animale qu'il a développés (valves Carpentier-Edwards®). Pour sa part, Matra a apporté son expertise des systèmes embarqués et de leurs contraintes (fiabilité, environnements sévères, masse et volume) permettant ainsi à leurs ingénieurs de travailler sur le concept à l'aide de simulations, de modélisations et de bancs d'essais. L'objectif est de mettre au point un cœur artificiel le plus physiologique possible pouvant notamment :

- offrir au sang une interface bioprothétique à même de réduire les complications thromboemboliques* majeures rencontrées par les projets précédents ;
- procurer au patient une réponse immédiate et adaptée à ses besoins métaboliques en termes de débit et de fréquence cardiaque.

En 2001, le projet connaît une nouvelle impulsion grâce aux implantations animales réussies du tout premier prototype sur le veau. Ces implantations mettent en lumière les efforts restant à accomplir mais confirment la faisabilité du concept. Une équipe dédiée d'une douzaine de personnes aux expertises complémentaires (conception système, matériaux biocompatibles, polymères particuliers, technologies embarquées et électronique) est alors mise en place. Cette équipe va travailler en lien constant avec la partie médicale dirigée par le Professeur Alain Carpentier dans le laboratoire d'étude de greffes et prothèses de l'Université Pierre et Marie Curie et à l'Hôpital européen Georges-Pompidou pour optimiser la prothèse.



La collaboration de ces deux équipes pluridisciplinaires venant à la fois du médical (médecins et biologistes) et de l'aéronautique et du spatial a permis de réaliser des progrès considérables aboutissant notamment à la miniaturisation du « système embarqué » tant en termes de volume, de consommation, de poids que de compatibilité avec l'être humain par le développement de biomatériaux et procédés uniques (se référer au paragraphe 2.2.2 Innovations et avantages concurrentiels).

Un grand nombre de procédés a été breveté dont l'architecture, la membrane hybride à la fois étanche et hémocompatible*, l'interface auriculaire (connexion aux oreillettes* du patient grâce à un dispositif d'interface permettant une suture aisée, sur lequel la prothèse est ensuite encliquetée), la pompe ou encore l'autorégulation physiologique.

Ainsi, après quinze années de recherche, un nouveau prototype d'un poids inférieur à 900 g (contre 1 200 g pour l'ancien prototype conçu 4 ans plus tôt) et complètement optimisé (gain de volume, de poids et de consommation électrique de l'ordre de 25%) a permis en juin 2008 la création de la société CARMAT.

Son objectif est de finaliser le développement d'un cœur artificiel bioprothétique susceptible de procurer dans l'indication visée - l'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale - une survie équivalente à celle de la transplantation cardiaque à un coût global inférieur et d'en assurer l'industrialisation et la commercialisation.

La société CARMAT a, jusqu'à présent, consacré l'intégralité de son activité à la recherche et au développement du cœur artificiel bioprothétique et n'a donc encore généré aucun chiffre d'affaires. Pour financer son projet, la Société a notamment bénéficié :

- en septembre 2008, d'une augmentation de capital d'un montant de 7,25 millions d'euros (5 millions d'euros investis par les fonds gérés par Truffle Capital, 2,25 millions par Matra Défense et le Professeur Alain Carpentier), prime d'émission incluse ;
- en septembre 2008, d'un montant de 33 millions d'euros de subventions et d'avances remboursables accordées par Bpifrance dans le cadre du programme Innovation stratégique industrielle (ISI), ce qui constitue la plus importante aide jamais accordée à une Jeune entreprise innovante (JEI) par cet organisme (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants) ;
- en juin 2009, d'une subvention d'un montant de 1,5 million d'euros octroyée par le conseil général des Yvelines ;
- en février 2010, d'une augmentation de capital de 0,95 million d'euros (prime d'émission incluse) souscrite par les fonds gérés par Truffle Capital ;
- en mai 2010, d'une émission d'obligations convertibles pour un montant de 2 millions d'euros souscrites par les fonds gérés par Truffle Capital et converties à l'occasion de l'introduction en bourse de CARMAT sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext ;
- en juillet 2010, d'une augmentation de capital de 16 millions d'euros (prime d'émission incluse), réalisée dans le cadre de l'introduction en bourse par offre au public de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext ;
- en août 2011, d'une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'un montant de 29,3 millions d'euros (prime d'émission incluse), réalisée sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext ;



1

PRÉSENTATION DE CARMAT

HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

- en juin 2013, de la mise en place avec Kepler Cheuvreux d'une ligne optionnelle de financement en fonds propres, pour un maximum de 200 000 actions nouvelles dont 83 200 ont été émises en 2014 représentant une augmentation de capital d'environ 6,05 millions d'euros (prime d'émission incluse). L'intégralité des BEA émis au titre de cette ligne de financement ont été exercés ;
- en janvier 2015, de la mise en place avec Kepler Cheuvreux d'une ligne optionnelle de financement en fonds propres, pour un maximum de 400 000 actions nouvelles dont 190 100 ont été émises au 31 décembre 2015 et 15 000 supplémentaires ont été émises au 31 janvier 2016, représentant au total, sur 2015 et 2016, une augmentation de capital de 11 927 773 euros (prime d'émission incluse). Kepler Cheuvreux n'a pas vocation à conserver les actions souscrites dans ce cadre, ces dernières étant ensuite cédées à des investisseurs ou sur le marché.

Au-delà de ces financements historiques, CARMAT a annoncé très récemment, le 26 février dernier, avoir sécurisé une enveloppe minimale de 50,0 millions d'euros en fonds propres, moyens apportés au travers d'une augmentation de capital réservée réalisée auprès

d'actionnaires historiques, à savoir Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital, mais aussi avec le soutien de nouveaux investisseurs (Air Liquide, Bpifrance et l'État au travers du Programme des Investissements d'Avenir, et les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL). Cet apport, qui reste soumis à l'aval de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires devant avoir lieu le 12 avril 2016, est susceptible d'être complété par une opération de levée de fonds additionnelle à réaliser auprès d'investisseurs qualifiés.

La Société a débuté en France un premier essai clinique de son cœur artificiel bioprothétique en décembre 2013, après l'obtention, en septembre 2013, de l'autorisation des autorités réglementaires compétentes. Les financements évoqués ci-avant devraient permettre à la Société de poursuivre le développement industriel et clinique en vue du marquage CE de son produit. CARMAT est actuellement en train de finaliser le protocole de l'étude pivot qui sera soumis au comité de protection des patients (CPP) et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

1.2.1 Dénomination sociale

La Société a pour dénomination sociale : « CARMAT ».

1.2.2 Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Versailles sous le numéro 504 937 905.

1.2.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 25 juin 2008 et immatriculée le 30 juin 2008, pour une durée de 99 ans sauf prorogation ou dissolution anticipée.

1.2.4 Siège social, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé 36, avenue de l'Europe - Immeuble l'Étendard - Energy III - 78140 Vélizy-Villacoublay. La Société est une société anonyme de droit français à conseil d'administration, régie notamment par les dispositions du livre II du code de commerce.

1.2.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société

1

1988	<ul style="list-style-type: none"> ► Premier brevet sur le cœur artificiel déposé par le Professeur Carpentier 	2011	<ul style="list-style-type: none"> ► Intégration de CARMAT dans l'indice NYSE Alternext Bpifrance ► Présentation des résultats prometteurs des tests de compatibilité anatomique ► CARMAT dépose son dossier à l'AFSSAPS* ► CARMAT est certifiée ISO 13485 : 2003 et ISO 9001:2008 (validation du système Qualité) ► Augmentation de capital d'un montant de 29,3 millions d'euros (prime d'émission incluse) ► CARMAT présente des données précliniques d'hémocompatibilité au 25^e congrès annuel de l'Association européenne de chirurgie cardio-thoracique ► Avis favorable du comité de protection des personnes (CPP*)
1993	<ul style="list-style-type: none"> ► Alliance avec Jean-Luc Lagardère, président directeur général de Matra, pour la création d'un cœur totalement artificiel 	2012	<ul style="list-style-type: none"> ► CARMAT publie une Lettre aux actionnaires bisannuelle ► CARMAT est lauréat des <i>European Mediscience Awards</i> dans la catégorie <i>Best Technology</i> ► Nouvelles données versées au dossier ANSM, notamment résultats des implantations sur animaux et résultats intermédiaires des tests d'endurance. ► Participation au Symposium franco-américain sur les biotechnologies (FABS 2012) à Nice et au <i>Techno College</i> du 26^e congrès annuel de l'Association européenne de chirurgie cardio-thoracique (EACTS) à Barcelone
2000	<ul style="list-style-type: none"> ► Création d'un premier prototype de cœur artificiel (1 900 grammes) ► Validation industrielle des concepts 	2013	<ul style="list-style-type: none"> ► CARMAT reçoit 5 millions d'euros de crédit d'impôt recherche au titre de l'année 2012, en ligne avec le plan de financement 2013 de la Société ► CARMAT obtient des accords de coopération clinique de 4 centres de chirurgie cardiaque de renommée mondiale dans 4 pays ► CARMAT obtient de l'ANSM l'autorisation de procéder en France à une étude de faisabilité sur 4 patients ► CARMAT participe à la 27^e réunion de l'Association européenne de chirurgie cardiothoracique ► Première implantation effectuée avec succès le 18 décembre 2013 à l'Hôpital européen Georges-Pompidou par le Professeur Christian Latrémouille
2001	<ul style="list-style-type: none"> ► Première transplantation animale réussie ► Création d'une équipe projet dédiée à temps plein au sein d'Airbus Group 	2014	<ul style="list-style-type: none"> ► Poursuite, en France, de l'essai clinique du premier cœur artificiel bioprothétique ; le premier patient a survécu 74 jours. ► CARMAT participe au 34^e congrès annuel de l'ISHLT à San Diego (États-Unis) ► CARMAT lauréat des <i>Mechatronics Awards</i> de la décennie ► CARMAT participe à la <i>French Touch Conference 2014</i> à New York ► Autorisation de reprendre l'essai de faisabilité du cœur bioprothétique CARMAT ► CARMAT a accompli la moitié de l'essai de faisabilité de sa bioprothèse cardiaque et annonce la poursuite du recrutement pour deux autres patients. ► CARMAT nomme Eric Richez directeur du développement ► CARMAT reçoit le Prix d'honneur du jury des Microns d'Or ► CARMAT participe au 28^e congrès annuel de l'EACTS à Milan (Italie) ► CARMAT lauréat des Trophées INPI 2014 dans la catégorie « Brevet » ► CARMAT sécurise sa trésorerie en franchissant la 5^e étape-clé de son contrat avec Bpifrance et reçoit 5,3 millions d'euros
2004	<ul style="list-style-type: none"> ► Création d'un second prototype de cœur artificiel bioprothétique (1 200 grammes) 		
2004-2008	<ul style="list-style-type: none"> ► Optimisation du volume, du poids et de la consommation d'énergie du cœur artificiel bioprothétique 		
2008	<ul style="list-style-type: none"> ► Création de CARMAT entre Matra Défense (Airbus Group) et le Professeur Alain Carpentier ► Apport en nature (brevets, licences, logiciels, matériels...) à CARMAT par la Fondation Carpentier (Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier) et Airbus Group (via sa filiale Matra Défense) ► Attribution à CARMAT et ses partenaires d'un montant de 33 millions d'euros en subventions et avances remboursables par Bpifrance dans le cadre du programme Innovation stratégique industrielle, somme la plus importante jamais accordée à une jeune entreprise innovante par Bpifrance ► Augmentation de capital de CARMAT d'un montant, prime d'émission incluse, de 7,25 millions d'euros (5 millions d'euros investis par Truffle Capital, 2,25 millions par Matra Défense et le Professeur Alain Carpentier) 		
2009	<ul style="list-style-type: none"> ► Attribution d'une subvention de 1,5 million d'euros à CARMAT par le conseil général des Yvelines ► Autorisation de la Commission européenne à l'octroi des 33 millions d'euros en faveur du programme de recherche et développement de CARMAT ► Nomination de Marcello Conviti en qualité de directeur général de CARMAT SAS ► Inauguration de la salle blanche* de CARMAT par Mme Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ► Finalisation des travaux de modélisation et d'optimisation du cœur artificiel (900 grammes) en vue de la phase d'assemblage et d'implantation pour les essais précliniques 		
2010	<ul style="list-style-type: none"> ► Augmentation de capital de CARMAT d'un montant, prime d'émission incluse, de 0,95 million d'euros par les fonds gérés par Truffle Capital ► Transformation de la Société en société anonyme ► Nomination au conseil d'administration de CARMAT de Jean-Claude Cadudal, Marcello Conviti, M. Alain Carpentier, M. André-Michel Ballester et de Truffle Capital représentée par M. Philippe Pouletty ► Émission d'obligations convertibles pour un montant de 2 millions et de BSA-OC souscrits par trois fonds de Truffle Capital convertis ou exercés lors de l'introduction en bourse de CARMAT sur le marché Alternext d'Euronext Paris ► Obtention par CARMAT de la qualification « Entreprise Innovation » pour les fonds communs de placement dans l'Innovation (FCPI) par Bpifrance ► Augmentation de capital d'un montant (prime d'émission incluse) de 16 millions d'euros réalisée à l'occasion de l'introduction en bourse de CARMAT sur le marché Alternext d'Euronext Paris ► Signature d'un accord avec Edwards Lifesciences, numéro un mondial dans le secteur des valves cardiaques et dans la surveillance hémodynamique, pour l'utilisation des valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards dans le cœur artificiel bioprothétique de CARMAT ► Assemblage industriel des deux premières prothèses du cœur artificiel bioprothétique CARMAT dans la salle blanche ► Entrée au conseil d'administration de CARMAT d'Henri Lachmann 		



1

PRÉSENTATION DE CARMAT

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ACTIVITÉ

- 2015**
- ▶ Le patient implanté au CHU de Nantes le 5 août 2014 du cœur bioprothétique CARMAT est rentré chez lui, et aura bénéficié de la prothèse pendant près de 9 mois avant de décéder
 - ▶ CARMAT annonce son éligibilité au dispositif PEA-PME
 - ▶ CARMAT bénéficiera du programme européen EUnetHTA - SEED qui accompagne les concepteurs de thérapies innovantes dans le processus de remboursement
 - ▶ CARMAT met en place un nouveau financement flexible en fonds propres avec Kepler Cheuvreux, mécanisme ayant permis à CARMAT de lever plus de 11 millions d'euros au cours de l'année
 - ▶ CARMAT nomme Benoît de la Motte en qualité de directeur administratif et financier
 - ▶ Une 3^e implantation du cœur CARMAT est réalisée le 8 avril par le service de chirurgie cardiaque l'Hôpital européen Georges-Pompidou - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, patient rentré chez lui en août. Ce patient est décédé en décembre dernier suite à un arrêt respiratoire, les analyses réalisées n'ont pas montré d'implication de la prothèse CARMAT dans le décès du patient
 - ▶ CARMAT reçoit en novembre l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et du CPP (Comité de Protection des Personnes) pour la finalisation de l'essai clinique de faisabilité
 - ▶ Une 4^e implantation du cœur CARMAT est réalisée le 22 décembre par l'équipe de La Pitié Salpêtrière sur un patient souffrant de défaillance bi-ventriculaire sévère, patient toutefois décédé de complications médicales liées à son état critique

- 2016**
- ▶ L'étude de faisabilité portant sur 4 patients étant terminée, l'expérience accumulée permet à CARMAT d'engager les travaux correspondant à la préparation de la documentation pour l'étude pivot
 - ▶ Le 26 février, CARMAT annonce avoir signé un accord de financement sécurisant de nouveaux apports en fonds propres, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, avec le concours notamment de certains actionnaires historiques (Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital) ainsi qu'avec l'arrivée de nouveaux investisseurs (Air Liquide, Bpifrance et l'État au travers du Programme des Investissements d'Avenir, et les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL)).

1.3 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ACTIVITÉ

Fondée en 2008, après plus de 15 ans de recherches, CARMAT développe un cœur artificiel total, orthotopique*, bioprothétique*, autorégulé et implantable, ainsi que son système d'alimentation en énergie électrique et ses systèmes de contrôle et de télédiagnostic.

En 2015, la Société a terminé l'étude de faisabilité portant sur 4 patients. Elle est actuellement en train de finaliser le protocole de l'étude pivot qui sera soumis au comité de protection des patients (CPP) et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Les ressources financières de l'augmentation de capital en cours de préparation procureront à la Société des moyens financiers solides pour réaliser les phases industrielles (sécurisation des éléments clés de la supply chain, production en série) et cliniques en France et à l'étranger en vue du marquage CE.

Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les processus de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 150 millions d'euros. Des levées de fonds seront nécessaires au-delà de l'augmentation de capital en cours de préparation et de l'utilisation des lignes de financement en fonds propres Kepler. Le dimensionnement et le séquençage de ces levées dépendront, notamment, (i) des opportunités qui se présenteront au fur et à mesure de l'avancement des essais cliniques et (ii) de la capacité à mener en parallèle des étapes usuellement déployées de manière séquentielle, comme par exemple, les études cliniques en Europe et aux États-Unis, ou l'extension des capacités de production.

À la date du présent document de référence, le calendrier prévisionnel du projet est le suivant :

Domaine d'activité	1 ^{er} semestre 2016	2 ^{ème} semestre 2016	2017 - 2018
Scientifique	▶ Participation aux congrès de l'ISHLT (Washington).	▶ Participation aux congrès de l'EACTS (Barcelonne), EUMS (Berlin).	▶ Participation aux congrès de l'ISHLT, de l'EACTS, de l'EUMS.
Clinique : étude pivot	▶ Obtention des autorisations nécessaires à l'étude pivot en France ou dans d'autres pays.	▶ Premières implantations pour l'étude pivot.	▶ Finalisation des implantations pour l'étude pivot.
Clinique : marquage CE	▶ Soumission de la stratégie de marquage CE.	▶ Soumission modulaire du dossier technique de marquage CE.	▶ Soumission du module clinique du dossier de marquage CE.
Commercial	▶ Validation avec le SEED de l'adéquation du protocole avec les attentes des principales agences européennes en vue du remboursement.	▶ Poursuite du dialogue avec le SEED et déploiement des discussions avec les principales agences européennes.	▶ Recrutement de la force de vente et clinique. Obtention du remboursement dans les pays cibles. Lancement commercial en Europe.
Industriel	▶ Sécurisation des éléments clés de la supply chain. Déploiement de l'ERP sur la gestion de production.	▶ Adaptation des process de production des composants et équipements pour assurer une meilleure répliquabilité.	▶ Extension des capacités de production.

Ce calendrier prévoit l'obtention des autorisations nécessaires à l'étude pivot durant le 1^{er} semestre 2016, faisant suite à la finalisation de l'essai de faisabilité en janvier 2016. Le calendrier présenté dans le document de référence 2014 prévoyait respectivement le 2^{ème} semestre 2015 et le 1^{er} semestre 2015 pour ces deux étapes. Le nouveau calendrier prend en compte le temps passé pour identifier la cause du dysfonctionnement de la prothèse survenu en mai 2015, développer et mettre en œuvre la solution industrielle.

Le lecteur est également invité à se référer notamment aux paragraphes 2.2.3 Processus et stade de développement, 3.2 Risques relatifs à l'activité de la Société et 3.5 Risques financiers ainsi qu'aux communiqués de la Société. Les derniers communiqués publiés entre la clôture de l'exercice 2015 et la date du présent document sont rappelés au paragraphe 8.6 Événements récents.

Le nom CARMAT est issu de la rencontre, au début des années 1990, entre le Professeur Alain Carpentier et Jean-Luc Lagardère, alors président de Matra. Le rapprochement qui en a résulté a donné lieu à une coopération très active à partir de 1993 dans le but de concevoir un cœur artificiel bioprothétique. Ce partenariat unique associe :

- l'expérience de plus de 30 ans du Professeur Alain Carpentier¹, père de la chirurgie cardiaque valvulaire moderne. Le Professeur Carpentier a développé les traitements des tissus biologiques d'origine animale qui lui ont permis de concevoir les valves biologiques les plus utilisées

au monde (valves Carpentier-Edwards®). Il a aussi développé les techniques de chirurgie réparatrice et d'annuloplastie* mitrale utilisées aujourd'hui dans le monde entier, sur le principe qu'un dispositif doit toujours être associé à une procédure reproductible ; et

- l'expertise de Matra sur les systèmes embarqués et leurs contraintes (fiabilité, environnements sévères, masse et volume) permettant aux ingénieurs de travailler sur le concept à l'aide de simulations, de modélisations et de bancs d'essais.

L'objectif de la Société est de répondre à un besoin mondial de santé publique qui est le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée. Il s'agit d'une maladie sévère, évolutive, et souvent fatale, en progression constante dans les pays développés.

Le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT vise à offrir une solution thérapeutique de long terme aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée biventriculaire, non éligibles à une transplantation, ayant épuisé toutes les possibilités de traitement et auxquels aucune solution satisfaisante n'est proposée actuellement.

Au-delà du domaine du cœur artificiel bioprothétique, la Société entend également s'atteler dans le futur au développement de nouvelles applications de ses savoir-faire dans le domaine cardiovasculaire. Toutefois elle ne prévoit pas de consacrer de ressources à ces applications potentielles tant que le projet de cœur artificiel n'est pas abouti.

1 Carpentier A. Cardiac valve surgery - the French correction. J Thorac Cardiovasc Surg.1983 Sep ; 86(3):323-37.



1.4 ORGANIGRAMME

1.4.1 Organisation du groupe

La Société ne fait pas partie d'un groupe.

1.4.2 Filiales et participations

La Société ne détient ni filiale ni participation.

1.5 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

1.5.1 Immobilisations corporelles importantes existantes ou planifiées

La Société exerce ses activités dans les locaux dont elle est locataire au terme d'un bail conclu à des prix et conditions de marché avec des sociétés qui n'ont aucun lien, direct ou indirect avec ses dirigeants. CARMAT n'est propriétaire d'aucun bien immobilier.

Société titulaire du bail	Adresse	Nature des locaux	Surface	Date d'entrée en vigueur	Échéance	Loyers 2015 (charges incluses)
CARMAT	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	1 053 m ²	01/02/2009	31/01/2018	278 570,37 €
CARMAT	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	01/10/2010	30/09/2019	125 837,57 €
CARMAT	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	01/07/2011	31/03/2022	83 904,88 €

Pour l'exercice en cours à la date du présent document de référence, la Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée et à ses effectifs.

1.5.2 Questions environnementales

Dans le cadre de la recherche de matériaux non thrombogènes*, CARMAT a décidé de suivre une voie originale ouverte par l'expérience des valves biologiques du Professeur Alain Carpentier, en utilisant du péricarde animal traité chimiquement pour le rendre inerte et biologiquement stable, de façon à éviter tout rejet par le corps humain. Dans la conception et la fabrication du cœur artificiel bioprothétique, la Société est donc soumise à des risques chimiques et biologiques la contraignant à mettre en place des mesures de prévention et de protection des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur en matière d'environnement et de

sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation et la mise au rebut de matières dangereuses. La Société estime être en règle avec ces réglementations.

Notamment, la Société confie à deux sous-traitants spécialisés la gestion de ses déchets. Elle réalise une revue annuelle de l'évaluation des risques par unité de travail dans laquelle chaque situation dangereuse est analysée, les risques sont chiffrés en gravité et occurrence et les mesures de prévention sont décrites. De façon générale l'ensemble des opérations comportant une possibilité d'évaporation de substances est réalisé sous hottes ou étuves à charbon actif.

1.6 INVESTISSEMENTS

1.6.1 Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2015, la Société a engagé des nouvelles dépenses d'investissements pour un montant de 292 393 euros correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 221 655 euros, liées principalement l'acquisition de moyens de mesures et de contrôles et outillages industriels, à des travaux d'aménagement des locaux et à l'acquisition de matériels informatiques ;
- immobilisations incorporelles, pour un montant de 70 738 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2014, la Société avait engagé des nouvelles dépenses d'investissements de 330 694 euros correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 131 112 euros, liées principalement l'acquisition de moyens de mesures et de contrôles et outillages industriels, à des travaux d'aménagement des locaux et à l'acquisition de matériels informatiques ;

- immobilisations incorporelles, pour un montant de 199 582 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2013, la Société a constaté la mise en service des immobilisations qui étaient en cours à la date du 31 décembre 2012, pour un montant de 184 621 euros. La Société a par ailleurs engagé des nouvelles dépenses d'investissements de 199 288 euros correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 118 075 euros, liées principalement à l'acquisition de bancs d'essais pour la prothèse et la validation du logiciel, à des travaux d'aménagement des locaux, et à l'achat d'appareils de mesure et de mobiliers ;
- immobilisations incorporelles, pour un montant de 81 213 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

1.6.2 Principaux investissements en cours et mode de financement

Il n'y a pas d'immobilisation en cours d'acquisition à la clôture de l'exercice 2015. Les immobilisations incorporelles en cours à la fin de l'exercice 2014 correspondaient à l'acquisition d'un logiciel de

gestion de type *Enterprise Resource Planning*. Cette acquisition, d'un montant cumulé de 253 601 euros, a été mise en service au début de l'année 2015.

1.6.3 Principaux investissements envisagés

Les principaux investissements à venir à court terme concernent des équipements informatiques pour la gestion de la maintenance des équipements et la mise en place du progiciel de gestion intégré (ERP),

et des outillages de production pour améliorer les process ou fluidifier la production.



1

PRÉSENTATION DE CARMAT



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

2.1 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 20

2.1.1	Pathologie et étiologies*	20
2.1.2	Épidémiologie, prévalence et incidence	21
2.1.3	Enjeu économique	22
2.1.4	Traitements disponibles	22

2.2 LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE AUTORÉGULÉ 25

2.2.1	Description	25
2.2.2	Innovations et avantages concurrentiels	28
2.2.3	Processus et stade de développement	33

2.3 MARCHÉ ET STRATÉGIES 41

2.3.1	Chiffres du marché	41
2.3.2	Technologies et acteurs du marché	44
2.3.3	Stratégie de commercialisation	49
2.3.4	Stratégie industrielle	50
2.3.5	Stratégie réglementaire	51
2.3.6	Stratégie d'innovation – applications des savoir-faire	53
2.3.7	Calendrier prévisionnel du projet	54

2.4 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES 54

2.4.1	Recherche et développement	54
2.4.2	Propriété intellectuelle	54



2.1 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

2.1.1 Pathologie et étiologies*

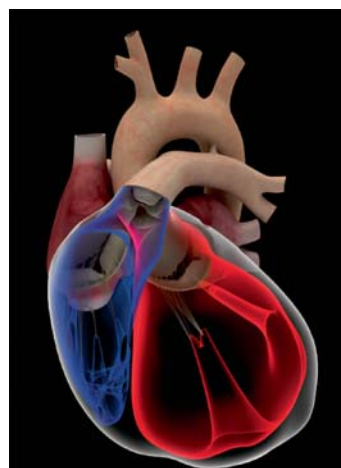
L'insuffisance cardiaque survient lorsque le myocarde (muscle cardiaque) ne peut plus assurer sa fonction essentielle de « pompe » du sang et assurer un débit cardiaque suffisant pour satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme. Lorsque la défaillance atteint le ventricule gauche, on parle d'insuffisance ventriculaire gauche ; lorsqu'elle atteint le ventricule droit, on parle d'insuffisance ventriculaire droite ; lorsque la défaillance atteint les deux ventricules, droit et gauche, on parle d'insuffisance cardiaque globale ou biventriculaire.

La principale cause est la maladie coronaire* (en particulier l'infarctus du myocarde*), pour environ 2/3 des cas d'insuffisance cardiaque systolique², l'hypertension artérielle* étant estimée comme un facteur contributif important dans de nombreux cas.

- Dans l'infarctus, une plaque de lipides ou un caillot de sang se forme dans l'une des artères du cœur, qu'on appelle les coronaires, et le flux est interrompu à ce niveau. La partie du muscle cardiaque qui ne reçoit plus de sang n'est plus oxygénée (ischémie*). Elle est détruite et remplacée par une cicatrice.
- Si la partie endommagée est importante, le muscle cardiaque s'affaiblit et le cœur tend à se dilater ; cette dilatation secondaire à l'élévation des pressions au sein du cœur, va à son tour détériorer la partie saine du cœur et l'insuffisance cardiaque va s'aggraver au fil du temps.
- Dans l'hypertension artérielle (HTA), la résistance à l'écoulement du sang augmente dans les artères. Le cœur doit lutter contre cette résistance. Comme tout muscle soumis à un effort accru, il va tout d'abord augmenter en épaisseur (hypertrophie*).
- Si l'HTA n'est pas correctement traitée, le cœur peut se dilater ; sa force de contraction va alors progressivement diminuer et une insuffisance cardiaque va se développer. Cette insuffisance cardiaque est fréquemment aggravée par la propension des cœurs d'hypertendus à développer un infarctus.

Le ventricule le plus fréquemment touché est le ventricule gauche.

L'insuffisance ventriculaire droite est le plus souvent la conséquence d'une surcharge de pression du ventricule droit, c'est-à-dire d'une hypertension artérielle pulmonaire. Mais la principale cause d'hypertension pulmonaire est de fait l'insuffisance cardiaque gauche³. C'est pourquoi l'insuffisance cardiaque progresse fréquemment du ventricule gauche au ventricule droit.



Ventricule dilaté

Jusqu'à 30% des patients dont l'insuffisance cardiaque gauche est traitée par un dispositif d'assistance ventriculaire gauche développent une insuffisance cardiaque droite^{4, 5, 6, 7}.

Les complications les plus fréquentes sont les suivantes :

- les troubles du rythme : le cœur doit pomper plus vite pour assurer le même débit malgré sa dilatation ; une arythmie ventriculaire grave peut alors se développer pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque ;
- les accidents thromboemboliques (formation de caillots) : lorsqu'un caillot remonte jusqu'au cerveau, il crée un accident vasculaire cérébral* (AVC), aux conséquences dramatiques et souvent handicapantes ; et
- l'insuffisance rénale, le rein étant un organe très sensible aux variations de pression induites par une pompe cardiaque défaillante.

S'agissant d'une maladie évolutive, le pronostic est sévère : moins de 50% de survie 5 ans après le diagnostic⁸, plus de 40% de décès dans l'année qui suit la première hospitalisation⁹.

Les praticiens distinguent la sévérité de l'insuffisance ou l'ampleur du handicap à l'aide de la classification NYHA (New York Heart Association) fondée sur les symptômes et comportant 4 classes.

2 Adamopoulos S et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787-1847.

3 Voelkel NF et al. Right Ventricular Function and Failure : Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*. 2006; 114 :1883-1891.

4 Dang NC et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25 : 1-6.

5 Boyle AJ et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003 ; 22 : S205.

6 Kormos RL et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010 ; 139(5):1316-24.

7 Cordtz J et al. Right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device: early haemodynamic predictors. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 ; 45(5):847-53.

8 Blackledge HM et al. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure : survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart*. 2003;89:615-620.

9 Stewart S et al. More 'malignant' than cancer ? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:315-322.

NYHA	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Symptômes	Pas de symptômes	Fatigue, palpitations, essoufflement après un effort soutenu	Symptômes et gêne au moindre effort	Symptomatique même au repos
Activité	Pas de limitation	Limitation modeste	Réduction marquée	Impossibilité de toute activité, alitement permanent.

Le passage en classe III constitue un seuil déterminant¹⁰ :

- pour le patient, cela marque le passage entre une vie quasi normale et une activité fortement diminuée, impliquant très souvent la perte d'autonomie ;
- sur le plan clinique, cela signifie des thérapies plus agressives, la dépendance aux médicaments, et en classe IV, le début des hospitalisations répétées ;
- pour la Société, cela représente une explosion des coûts, en particulier en raison des hospitalisations : un patient en classe IV

coûte à la collectivité jusqu'à 15 fois plus cher qu'un patient en classe II¹¹.

Les patients en classe III et IV représentent entre 20 et 35% du total, la classe IV pouvant atteindre 5% des insuffisances cardiaques¹².

Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT s'adressera dans un premier temps aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale – la forme la plus avancée de la maladie, pour laquelle la mortalité à un an est estimée entre 60 et 94%¹³. En fonction des bénéfices qui seraient démontrés par les études cliniques, il pourrait être offert ensuite à des patients bénéficiant d'un meilleur pronostic.

2.1.2 Épidémiologie, prévalence et incidence

La prévalence* de l'insuffisance cardiaque est en très forte augmentation dans les pays développés.

En Europe, cette pathologie touche environ 2% de la population générale^{14, 15} soit environ 15 millions d'Européens^{16, 17}. La prévalence s'accroît fortement avec l'âge. Une étude épidémiologique française a démontré qu'elle peut atteindre près de 12% pour les patients âgés de plus de 60 ans¹⁸.

Aux États-Unis, plus de 5,8 millions de personnes étaient atteintes d'insuffisance cardiaque en 2012, avec une incidence* annuelle supérieure à 550 000 nouveaux patients chaque année. Selon une nouvelle étude publiée par un groupe de travail de l'*American Heart Association* en mai 2013, le taux de prévalence de l'insuffisance cardiaque aux États-Unis devrait s'accroître de 46% entre 2010 et 2030¹⁹, portant la population atteinte à plus de 8 millions d'individus.

Cette évolution de l'épidémiologie est liée au vieillissement de la population, mais aussi dans le cas de l'insuffisance cardiaque avancée à l'amélioration de la survie après un infarctus du myocarde et aux

progrès réalisés dans la prise en charge médicamenteuse, comme les bêtabloquants* et les diurétiques*²⁰ ou les stents coronaires.

En effet, le paradoxe est que la disponibilité de ces nouveaux médicaments ou de ces nouvelles technologies a permis un traitement plus efficace des syndromes coronaires aigus et a permis d'augmenter sensiblement la survie des patients après un infarctus, ce dernier étant le prédicteur le plus fort d'une dysfonction systolique gauche et du risque d'insuffisance cardiaque : les patients ne décèdent plus immédiatement mais sont traités au long cours, temps durant lequel la maladie continue à évoluer. En conséquence, le nombre absolu de personnes vivant avec une fonction cardiaque compromise et en insuffisance cardiaque au sens clinique est appelé à augmenter considérablement dans les prochaines décennies²¹. Cette évolution conduit aussi à une population de patients insuffisants cardiaques plus âgés, souffrant de comorbidités diverses, et donc encore moins susceptibles d'accéder à la greffe²². Ainsi, sur les 8,5 millions d'Américains insuffisants cardiaques prédits par l'AHA en 2030, seulement environ 2,5 millions auront moins de 65 ans¹⁹.

10 Launois R et al. Coût de la sévérité de la maladie ; le cas de l'insuffisance cardiaque. *Journal d'économie médicale*. 1990, T. 8, n° 7-8, p. 395-412.

11 Kulbertus HE et al. What has long medical treatment to offer and what does it cost. *Eur Heart J* 1987 (suppl F) 26-28. Les patients en classe III et IV représentent entre 20 et 35% du total, la classe IV pouvant atteindre 5% des insuffisances cardiaques¹².

12 Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé – Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque – Avril 2001. Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT s'adressera dans un premier temps aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale – la forme la plus avancée de la maladie, pour laquelle la mortalité à un an est estimée entre 60 et 94%¹³. En fonction des bénéfices qui seraient démontrés par les études cliniques, il pourrait être offert ensuite à des patients bénéficiant d'un meilleur pronostic.

13 Gorodeski EZ et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009 Jul ; 2(4) : 320-4.

14 Cowie MR, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997 ; 18:208-225.

15 Davies MK et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echographic Heart of England Screening Study : a population based study. *Lancet* 2001 ; 358:439-444.

16 Remme WJ et al. Public awareness of heart failure in Europe : first results from SHAPE. *Eur Heart J* 2005 ; 26:2413-2421.

17 McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012 ; 33:1787-1847 (nombre incluant les 51 pays adhérents de la Société européenne de cardiologie).

18 Saudubray T et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles La revue de médecine interne 26 (2005) 845-850.

19 Heidenreich PA et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013 ; 6:606-619.

20 Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque. Rapport de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé) – Avril 2001 – E.

21 Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *European Heart Journal Supplements* (2005) 7 (Supplement J), J5-J9.

22 Croft JB et al. Heart failure survival among older adults in the United States : a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999 ; 159:505-510.



2.1.3 Enjeu économique

L'insuffisance cardiaque constitue un véritable enjeu de santé publique appelé à s'amplifier : dans les pays occidentaux, le coût de l'insuffisance cardiaque est aujourd'hui l'un des plus importants parmi toutes les maladies chroniques.

Selon l'étude la plus récente du groupe de travail de l'*American Heart Association*²³ publiée en mai 2013, le coût total de l'insuffisance cardiaque qui était de 31 milliards de dollars pour les États-Unis en 2012 est désormais estimé à 70 milliards en 2030. Les coûts directs (coûts médicaux) de traitement des patients devraient progresser de 250% entre 2012 et 2030. Si l'on prend en compte l'ensemble des coûts directs liés aux comorbidités induites, le coût explose à 160 milliards de dollars en 2030.

Cette étude indique par ailleurs que 80% des dépenses médicales sont attribuables aux hospitalisations.

Il n'existe pas d'étude récente traitant du coût de l'insuffisance cardiaque à l'échelle européenne. À titre d'exemple, le coût direct de l'insuffisance cardiaque chronique avancée en France était de l'ordre de 1,5 milliard d'euros²³ (3,3 milliards d'euros pour la classe d'affections de longue durée regroupant les pathologies cardiovasculaires graves

- ALD 5 en 2009, uniquement pour le régime général de l'Assurance maladie) et concernait plus de 730 000 personnes en 2011 (en augmentation de 9% par rapport à l'année précédente).

Dans un communiqué publié le 7 mai 2010 à l'occasion de la journée européenne de l'insuffisance cardiaque, la Société Française de Cardiologie et la Fédération Française de Cardiologie ont rappelé quelques chiffres. Il y a en France plus de 100 000 nouveaux cas annuels. 10% de ces patients ont été hospitalisés, étant précisé que la durée moyenne d'hospitalisation excède dix jours et que le taux de ré-hospitalisation dans les six mois est de 20%. En 2008, l'insuffisance cardiaque était le diagnostic principal de 195 800 séjours d'hospitalisation en France, où le coût journalier d'une hospitalisation en soins intensifs en cardiologie était supérieur à 2 000 euros.

Au total, l'insuffisance cardiaque représente 2% à 2,5% des dépenses de santé globale dans les pays occidentaux, les dépenses liées à l'hospitalisation représentant, à elles seules, plus de 70% du coût total de la pathologie²⁴. En raison des hospitalisations répétées, l'insuffisance cardiaque chronique de classe IV représente entre 61% et 92% du coût total de l'insuffisance cardiaque²⁵.

2.1.4 Traitements disponibles

Il est rappelé que cette pathologie n'est pas curable en phase chronique et que les traitements actuels visent uniquement à réduire les symptômes. Les traitements évoluent au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie.

2.1.4.1 Médicaments

En classe I et II, le traitement est essentiellement médicamenteux²⁶ et associe notamment en fonction de la gravité et des symptômes :

- des anticoagulants* et des antiagrégants plaquettaires* pour prévenir la formation de caillots ;
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion* pour réduire la résistance vasculaire ;
- des bêta-bloquants qui réduisent le rythme et le débit cardiaque pour diminuer la pression sanguine ;
- des diurétiques pour éliminer l'excès de fluides et de ce fait soulager la charge du cœur et prévenir l'œdème pulmonaire ;
- des vaso-dilatateurs* qui détendent les vaisseaux pour augmenter l'apport de sang et d'oxygène au cœur sans accroître son travail ;
- etc.

La complexité du traitement et la nécessité d'ajustements fréquents conduisent à un respect assez faible de la prescription : 40% des patients ne suivent plus leur traitement de manière conforme après 3 mois²⁷.

2.1.4.2 Dispositifs

À partir de la classe III, des options chirurgicales et l'implantation de dispositifs médicaux de soutien sont envisagées, comme notamment :

- stimulateurs cardiaques mono ou biventriculaires pour prévenir des arythmies ;
- défibrillateurs implantables pour traiter les tachycardies ventriculaires et prévenir la mort subite ;
- reconstruction ventriculaire gauche ;
- annuloplastie mitrale restrictive ;
- systèmes d'assistance circulatoire mécanique, implantables ou non et cœurs artificiels.

Ces options poursuivent pour la plupart l'objectif de la récupération de la fonction du cœur natif. Par exemple, les stimulateurs biventriculaires visent à rééduquer les ventricules en synchronisant leurs contractions.

L'annuloplastie mitrale restrictive vise à rééduquer le ventricule gauche en influant sur sa géométrie. Cependant, si ces approches soulagent certains patients de manière temporaire, elles se heurtent à des difficultés importantes de sélection des patients²⁸ ou d'exécution technique²⁹ qui ne permettent pas leur généralisation et elles n'empêchent pas la progression de la maladie.

23 Régime général de l'Assurance maladie - www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/.

24 McMurray JJ, Stewart S. *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. *Heart* 2000 ; 83:596-602.

25 Clegg AJ et al. *Clinical and cost effectiveness of LVAD for end stage heart failure* - Health Technology Assessment NHS - 2005.

26 American Heart Association - *Heart Failure Medications* - http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/PreventionTreatmentofHeartFailure/Heart-Failure-Medications_UCM_306342_Article.jsp.

27 Benner JS et al. *Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients*. *JAMA*. 2002 ; 288:455-61.

28 Marwick TH. *Restrictive Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation Too Little or Too Much*. *J Am Coll Cardiol*. 2008 ; 51(17):1702-1703.

29 Strickberger SA et al. *Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy*. *Circulation*. 2005 ; 111:2146-2150.

Enfin, l'utilisation de cellules souches pour régénérer un muscle cardiaque endommagé est une voie de recherche prometteuse, mais encore très controversée³⁰, notamment en raison de la difficulté de collecte ou génération, puis d'administration (un nombre important de cellules « meurent » lors de l'injection) et de l'absence à ce jour de la démonstration clinique de la pérennité de la régénération de myocarde.

Les systèmes d'assistance circulatoire mécanique sont les dispositifs qui pourraient être considérés comme les plus proches, en fonctionnement et en indication, du projet de cœur artificiel de CARMAT. Leurs caractéristiques et leur évolution sont détaillées au paragraphe 2.4.2. Technologies et acteurs du marché. Néanmoins, au contraire des cœurs artificiels qui remplacent les deux ventricules, le cœur malade est laissé en place et peut continuer à se dégrader.

Au stade le plus avancé de la maladie sont généralement introduits des inotropes* positifs. Ce sont des médicaments, administrés par voie intraveineuse en milieu hospitalier, qui augmentent la contractilité du muscle cardiaque, et qui permettent, au moins temporairement, de résoudre des situations critiques de bas débit cardiaque dans les épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée* ou de choc cardiogénique*. La dépendance aux inotropes marque la phase terminale de l'insuffisance cardiaque avec une survie moyenne de 3 mois et demi³¹.

2.1.4.3 Transplantation

De fait, dans la forme terminale de la maladie, le seul traitement possible est le remplacement des ventricules malades par la transplantation* d'un greffon* cardiaque sain, c'est-à-dire du cœur d'un donneur.

Le Professeur Christian Barnard a réalisé la première transplantation cardiaque en Afrique du Sud le 3 décembre 1967. Les premiers greffés, à de rares exceptions près, ne survivaient pas plus de quelques semaines à l'intervention, notamment en raison du problème de rejet (réaction de l'hôte contre le greffon considéré comme un corps biologique étranger). Plusieurs progrès importants ont permis l'amélioration de la survie du patient :

- la préservation des cœurs des donneurs grâce au froid, permettant d'effectuer le prélèvement à distance du lieu de la transplantation ;
- la biopsie endomyocardique permettant le diagnostic précoce du rejet : une sonde est introduite sous contrôle radiologique et sous anesthésie locale dans une grosse veine et poussée jusque dans le ventricule droit, permettant d'en prélever un petit morceau qui est examiné au microscope ;
- enfin et surtout, l'avènement de la cyclosporine, un agent immunosuppresseur* dont l'utilisation thérapeutique a permis dès le début des années 1980 un essor considérable du domaine de la transplantation d'organes en prévenant le rejet aigu.

Aujourd'hui, la survie des transplantés cardiaques est légèrement supérieure à 50% à 10 ans³². Néanmoins, la survie après 1 an a fort peu progressé durant les 20 dernières années.

Les espoirs fondés sur ce traitement continuent à buter sur des problèmes majeurs qui limitent sa généralisation.

L'Institut national de la santé des États-Unis (*National Institute of Health*) estimait en septembre 2010³³ que « [...] les progrès dans la gestion pharmacologique ou par dispositifs de l'insuffisance cardiaque ont conduit à une survie plus longue des patients en insuffisance cardiaque avancée, créant ainsi une population de patients potentiellement receveurs [d'un greffon] supérieure à 50 000 par an aux États-Unis. Cependant, le nombre de transplantations cardiaques effectuées dans ce pays est resté relativement fixe à 2 200 par an, un nombre qui n'a pas changé en 10 ans ». (se référer au paragraphe 2.3.1 Chiffres du marché)

La première raison de cette divergence réside dans les critères très stricts d'éligibilité tant pour le prélèvement d'organes que pour la transplantation. Notamment, le donneur³⁴ doit être a priori âgé de moins de 61 ans, en état de mort encéphalique, ne pas être porteur de certains virus comme le VIH ou les hépatites B et C, ne pas être toxicomane ou avoir un cancer, et bien entendu ne pas souffrir d'une pathologie cardiaque. Cela limite donc la possibilité de dons principalement aux décès dus à des traumatismes (notamment lors d'accidents de la route, en constante diminution). Ainsi en France en 2012 seuls 435 cœurs ont pu être prélevés et 397 implantés³⁵.

En France, 41% des donneurs ont plus de 60 ans en 2011, contre 22% en 2007, ce qui explique que tous les greffons prélevés ne puissent être utilisés.

Compte tenu de cette pénurie de greffons, les critères d'éligibilité du receveur sont encore plus stricts³⁶ afin d'assurer les plus grandes chances de succès à chaque greffe. Les groupes sanguins doivent être identiques, le poids et la taille équivalents. L'hypertension pulmonaire irréversible, une infection active ou un cancer sont des contre-indications formelles. D'autres contre-indications relatives sont aussi prises en compte telles que le diabète, une pathologie pulmonaire ou hépatique avancée, l'insuffisance rénale, l'obésité morbide... Une évaluation psychologique est prise en compte pour s'assurer que le patient comprend et s'engage à se plier à un traitement médicamenteux complexe à vie. Les patients souffrant de troubles psychiatriques, ou de dépendance à l'alcool ou aux drogues ne sont donc pas considérés.

L'âge, qui doit être inférieur à 65 ans, est un critère particulièrement discriminant. Les greffons sont donc de fait réservés aux patients les plus jeunes, alors que la grande majorité des patients en insuffisance cardiaque chronique a plus de 60 ans ou souffre de comorbidités les rendant inéligibles.

30 Garbarn J et al. *Cell Stem Cell*, Volume 12, Issue 6, 689-698, 6 June 2013.

31 Hershberger RE et al. *Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. J Card Fail.* 2003 ; 9(3):180-7.

32 Stehlik J et al. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report. J Heart Lung Transplant* 2011 ; 30:1078-1094.

33 Shah MR et al. *Cardiac Transplantation Research in the Next Decade: A Goal to Evidence-Based Outcomes.* <http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2010-ctr-decade>.

34 Latrémouille C et al. *Transplantation cardiaque. EMC - ©Elsevier, Techniques chirurgicales - Thorax*, 42-748, 2006.

35 Agence de la biomédecine - *Synthèse nationale de prélèvement et de greffe 2012 et annexe au bilan 2012.*

36 Mehra MR et al. *Listing Criteria for Heart Transplantation : International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25:1024-42.



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

De plus, la survie après transplantation diminue significativement avec l'âge. Seuls 80% des patients de plus de 60 ans sont encore en vie après un mois, et 67% à un an³⁷.

De ce fait, le nombre de transplantations est stable ou en décroissance dans tous les pays développés depuis plus de 10 ans, alors que la prévalence de l'insuffisance cardiaque a considérablement augmenté.

Les listes d'attente de transplantation cardiaque ne reflètent donc pas le besoin en traitement, mais simplement le nombre de patients satisfaisants à tous les critères d'éligibilité, notamment l'âge. La faible pénétration de la transplantation cardiaque comme traitement de choix de l'insuffisance cardiaque terminale s'illustre dans le tableau suivant où l'on peut constater le petit nombre de patients qui peuvent espérer en bénéficier :

	France ⁽¹⁾	États-Unis ⁽²⁾	Allemagne ⁽³⁾	Royaume-Uni ⁽⁴⁾
Transplantations	423	2 066	292	193
Patients en liste d'attente	364	3 634	842	246

(1) 2013 – Agence de la biomédecine – rapport annuel 2014 <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>.

(2) 2014 – > 18 ans – Organ Procurement and Transplantation Network – Scientific Registry of Transplant Recipients.

(3) 2014 – Eurotransplant statistics.

(4) 2013/2014 NHS Organ Donation Annual Report.

Les limites de la transplantation apparaissent également dans les difficultés de prise en charge du patient transplanté et les complications – soit du greffon lui-même, soit induites par l'immunosuppression. Ainsi, 5 ans après une transplantation cardiaque, 95% des patients souffrent d'hypertension, 81% d'hyperlipidémie* et 32% de diabète. De plus, 25% à 50% développent une maladie coronaire du greffon, et 33% souffrent d'insuffisance rénale chronique³⁸.

La transplantation cardiaque est un traitement lourd au coût très élevé. L'institut Milliman a publié un rapport détaillé³⁹ sur les estimations de coût de la transplantation d'organes aux États-Unis. En ce qui concerne la transplantation cardiaque, ses conclusions pour 2014 faisaient ressortir un coût de 1 242 200 dollars, incluant 30 jours pré-transplantation et 180 jours post-transplantation et répartis comme suit (en dollars US) :

30 jours pré-transplantation	Prélèvement	Admission	Procédure	180 jours post-transplantation	Immuno-suppresseurs et autres traitements	Total
50 900	97 200	771 500	88 600	198 400	35 600	1 242 200

Il est difficile d'effectuer des comparaisons internationales compte tenu de systèmes de financement de la santé très différents et de chiffres disponibles recouvrant des périodes pré et post-implantation hétérogènes.

Par exemple la France utilise aujourd'hui – depuis le passage à la T2A (Tarification à l'acte) en 2008 –, un système de forfaits couvrant

les activités transversales au prélèvement et à la greffe, en sus de remboursements par procédure variant du simple au quadruple en fonction de la gravité et de la complexité, mais il n'existe pas de synthèse nationale annuelle du coût. À titre d'illustration, les forfaits et remboursement maximaux s'établissaient comme suit pour 2014 (en euros)⁴⁰ :

2014	Au forfait	Par patient
Forfait annuel de coordination de prélèvement (au moins 40 prélèvements tous organes – secteur public)	335 000	
Forfait annuel greffe (pour 5 greffes)	35 839	
Prélèvement		10 321
Procédure niveau 4 + assistance		74 207
Rejet		25 976

37 Agence de la biomédecine – Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement – septembre 2013 et bilan 2013 : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>.

38 Lindenfeld JA et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. *Circulation*.2005 ; 111:113-117.

39 Milliman Report 2014 - Table 2 : Estimated U.S Average 2014 Billed Charges Per Transplant.

40 Agence de biomédecine - Modalités de financement 2014 des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques - www.agence-biomedecine.fr/

Ces montants ne couvrent pas les dépenses préopératoires habituellement prises en charge par l'Assurance maladie, comme le forfait hospitalier et le tarif journalier en cas d'hospitalisation, pouvant aller jusqu'à 2 000 euros par jour en unité de soins intensifs cardiologiques, ou les médicaments, ni les coûts postopératoires comme la réhabilitation fonctionnelle, les examens, le traitement immunosuppresseur ou les complications autres que le rejet aigu.

L'objectif de CARMAT est de proposer une alternative à la transplantation immédiatement disponible, à un coût global pré et post-opératoire inférieur, avec une survie équivalente et des complications réduites (se référer au paragraphe 2.3.3 Stratégie de commercialisation).

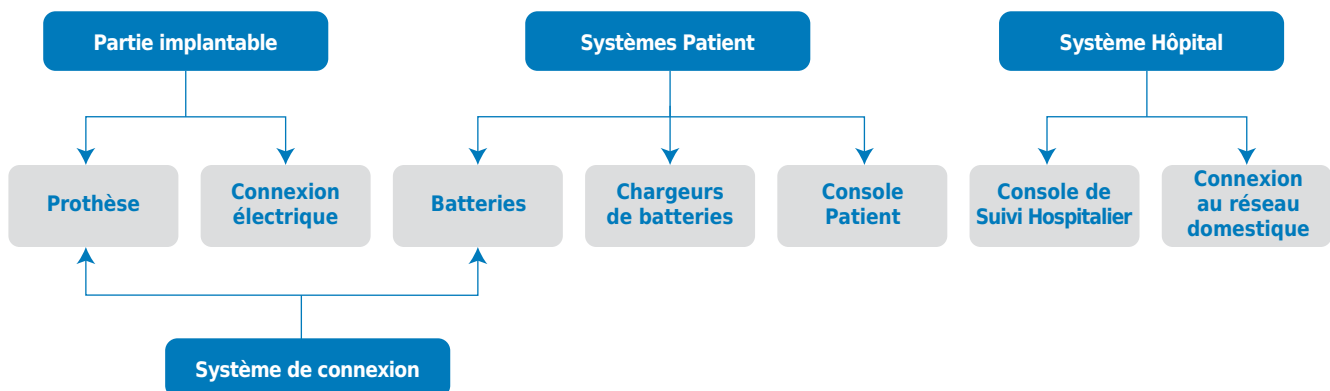
Un prix visé du système CARMAT entre 140 000 et 180 000 euros devrait permettre d'offrir une alternative économique attractive, dans la mesure où certains coûts très importants comme ceux des hospitalisations répétées en attente de greffe ou des traitements immunosuppresseurs seront évités. CARMAT n'est cependant pas en mesure d'anticiper les éventuels montants de prise en charge et taux de remboursement de ses produits qui seraient décidés par les payeurs (se référer au paragraphe 3.3.4 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux).

2.2 LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE AUTORÉGULÉ

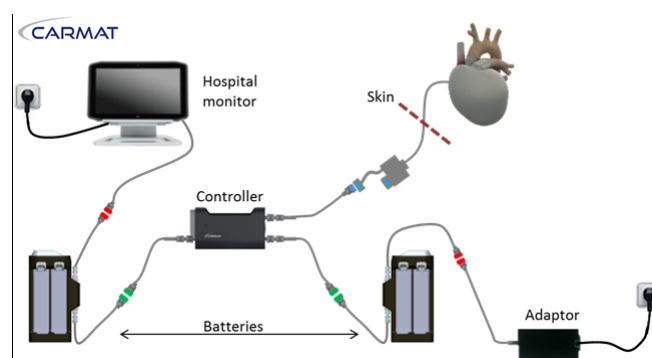
2.2.1 Description

Le système est composé :

- d'une partie implantable, le cœur artificiel bioprothétique en tant que tel ;
- de systèmes destinés au patient permettant son retour à domicile ;
- d'un système hôpital permettant le paramétrage complet de la prothèse et le suivi du patient.



Source CARMAT - Le projet de système CARMAT complet.





2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE AUTORÉGULÉ

2.2.1.1 La prothèse

La partie implantable comprend la prothèse cardiaque et le raccordement électrique à l'alimentation électrique soit par batteries, soit au réseau domestique.

La prothèse reproduit le fonctionnement du cœur naturel et utilise pour cela un actionnement hydraulique, un liquide servant d'intermédiaire pour pousser le sang. Le rythme cardiaque se décompose en deux temps, la diastole* lors du remplissage des ventricules par le sang, et la systole* lors de l'éjection du sang vers les gros vaisseaux et les organes.

La prothèse comprend 2 cavités ventriculaires, droite et gauche, chacune étant séparée en 2 volumes, un pour le sang, un pour le liquide

d'actionnement, par une membrane souple hybride. Cette membrane reproduit le caractère viscoélastique du muscle cardiaque et agit de la même façon sur le sang, poussant celui-ci lors de la contraction.

Un groupe moto pompe - comprenant deux pompes miniatures - déplace le liquide d'actionnement vers les ventricules générant ainsi la systole - ou, par inversion de sens de rotation, vers le sac externe lors de la diastole.

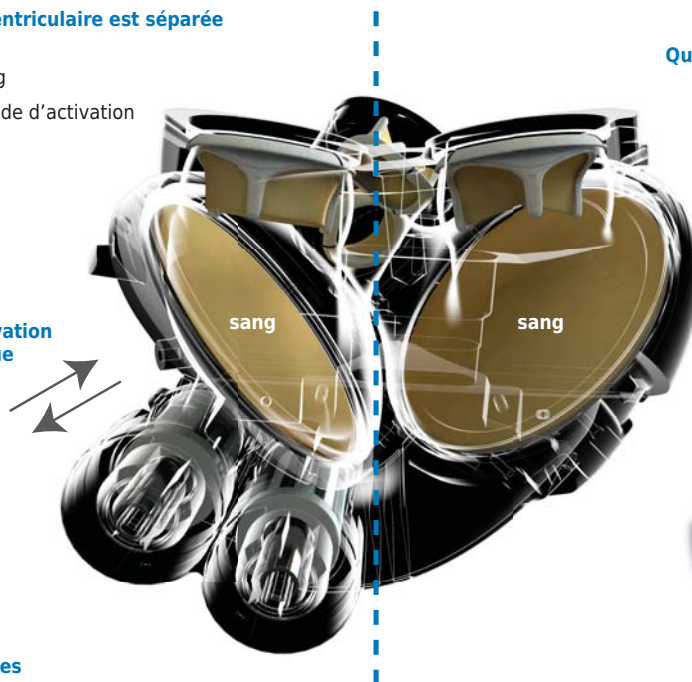
Un dispositif électronique régule le fonctionnement de la prothèse en fonction des besoins des patients à partir d'informations données par des capteurs et traitées par un microprocesseur.

Un sac externe souple contient le liquide d'actionnement et bat au rythme cardiaque.

Chaque cavité ventriculaire est séparée en deux parties

- Une pour le sang
- Une pour le liquide d'activation

Liquide d'activation hydraulique



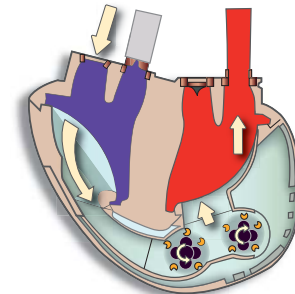
Deux micropompes

- Fournissent un débit pulsatile autorégulé à 3 types de capteurs et une électronique embarquée.

Quatre valves biologiques (Carpentier-Edwards®)

Deux membranes hybrides

- Côté sang : péricarde bovin
- Côté pompe : polyuréthane



Source CARMAT - Fonctionnement du projet de cœur artificiel bioprothétique.

L'agencement interne du projet de cœur artificiel a fait l'objet d'une optimisation continue durant les dernières années.

Les ingénieurs se sont attachés à optimiser les différents sous-ensembles de la prothèse pour garder le volume ventriculaire le plus important, permettant ainsi d'obtenir un bon débit sanguin sans augmenter artificiellement la fréquence de fonctionnement. (Se référer au paragraphe 2.2.2. Innovations et avantages concurrentiels).

La prothèse est connectée aux oreillettes du patient grâce à un dispositif d'interface permettant une suture aisée sur lequel la prothèse est ensuite encliquetée. (Se référer à l'animation disponible sur le site internet de la Société www.carmatsa.com).

Par ailleurs, de nombreux outils d'implantation dédiés ont été développés en collaboration avec des chirurgiens pour faciliter la procédure, réduire le temps d'ischémie opératoire et de ce fait minimiser les complications inhérentes à une circulation extracorporelle prolongée.

2.2.1.2 La connexion électrique

Le transfert de l'énergie électrique de la console de suivi ou des batteries portables vers la prothèse se fera par voie percutanée pour les premiers essais cliniques. Cette solution présente le mérite d'être éprouvée puisqu'utilisée par la majorité des systèmes d'assistance ventriculaires implantables actuellement disponibles.

Néanmoins, le câble percutané représente une cause majeure d'infection. Par rapport aux diverses solutions envisagées à ce jour, la solution la plus prometteuse apparaît comme étant la mise en place d'un point de différenciation supplémentaire. Cette solution sera incorporée dans un proche avenir.

2.2.1.3 La console de suivi hospitalier

La console de suivi hospitalier (CSH) - d'ores et déjà disponible - est utilisée uniquement dans les centres d'implantation par du personnel médical certifié.

Elle permet la mise en route de la prothèse durant l'implantation, l'alimentation électrique durant le séjour à l'hôpital ; le suivi et le paramétrage de la prothèse lors des visites de contrôle périodiques, et le téléchargement en fonctionnement de nouvelles fonctionnalités ou versions, comme par exemple, le logiciel qui permet l'adaptation automatique aux besoins métaboliques du patient sur la base des informations fournies par les capteurs, et qui est téléchargé quand le patient quitte l'hôpital⁴¹.

Elle peut importer les données de suivi des systèmes patient et à terme elle pourrait s'interfacer avec l'ordinateur du médecin pour recevoir et analyser les données transmises par télétransmission. Elle offre aux chirurgiens des fonctions détaillées d'analyse du fonctionnement de la prothèse et des paramètres physiologiques mesurés.



Source CARMAT - Console de suivi hospitalier (CSH).

2.2.1.4 Le système patient

Les systèmes qui suivent le patient à domicile contribuent fortement à sa qualité de vie puisqu'ils lui apportent la mobilité et l'autonomie indispensables à une vie proche de la normale.

- Le premier système portable d'un poids de 3 kg (sacoche incluse) fournit plus de 5 heures d'autonomie - (à un débit fixe de 6 litres par minute) - avec des piles Lithium-Ion et permet une bonne mobilité. L'autonomie au sens propre n'est cependant pas limitée à 5 heures puisque le patient peut emporter avec lui des batteries supplémentaires préalablement chargées, ou se raccorder directement au secteur lorsque c'est possible. L'utilisation de ce système portable dans le cadre de l'essai de faisabilité en cours à la date du présent document a été approuvée par les autorités et le deuxième patient de l'étude a ainsi pu rentrer chez lui. Ce système est désormais accessible à tous les patients de cette étude⁴².

- La seconde génération d'alimentation portable, objet de recherches sur les piles à combustible avec la société PaxiTech vise à donner aux patients une autonomie supérieure à 12 heures dans moins de 3 kg. L'utilisation d'une pile à combustible devrait être une première dans le domaine médical. Elle devrait offrir une solution originale intégrant la génération d'hydrogène à la demande et optimiser la sécurité du patient tout en étant ergonomique. Les premiers prototypes opérationnels de cette pile à combustible pourront être testés dans le cadre du système portable décrit ci-dessus.

D'autres accessoires externes comme un chargeur de batteries, des moyens de connexion au réseau électrique de son domicile ou à l'alimentation électrique d'une voiture via l'allume-cigare, des sacs ou des ceintures pour le transport ou pour assurer la protection du système pendant la douche sont également prévus. Tous les éléments des systèmes destinés aux patients visent à leur permettre de se sentir sécurisés, d'avoir une vie de bonne qualité à leur domicile et d'assurer leur mobilité pour les besoins de la vie quotidienne.

L'amélioration des systèmes destinés aux patients - dont les batteries - a constitué durant l'exercice 2015 une part importante de l'effort de développement de la Société. En effet, ces systèmes sont déterminants pour la qualité de vie du patient et donc pour l'adoption du cœur CARMAT par le marché. De plus, ils permettent une réduction des coûts directs et indirects pour les systèmes de santé en favorisant un retour rapide à domicile, créant ainsi un rapport coût/bénéfice favorable au remboursement.



Source CARMAT - Le système patient.

⁴¹ Lettre aux actionnaires n° 3 - Janvier 2013.

⁴² Communiqué du 19 janvier 2015 et Lettre aux actionnaires n° 6, disponibles sur le site internet de la Société.



2.2.2 Innovations et avantages concurrentiels

Historiquement, les recherches sur le cœur artificiel bioprothétique ont débuté aux États-Unis en 1963 sous l'impulsion du Congrès américain. Cependant, toutes les recherches sur les cœurs artificiels implantables se sont rapidement heurtées aux problèmes d'hémocompatibilité, d'auto-adaptation du fonctionnement aux besoins physiologiques du patient, de miniaturisation, d'autonomie et de fiabilité dans la durée.

Les défis posés par le Professeur Alain Carpentier à l'équipe de Matra étaient de ce fait nombreux :

- concevoir une prothèse minimisant les risques de thrombose* (formation de caillots), problème auquel se sont heurtés tous les autres projets. (se référer au paragraphe 2.3.2 Technologies et acteurs du marché) ;
- développer un automate permettant de rendre autonome le fonctionnement de la prothèse et de mimer ainsi au plus près le fonctionnement du cœur naturel sans que le patient ou le clinicien ait à intervenir ;
- intégrer tous les éléments nécessaires au fonctionnement physiologique du cœur artificiel dans un poids et un volume compatible avec l'espace thoracique disponible de la majorité des patients ;
- optimiser la fiabilité et la durée de vie de la prothèse, caractéristiques essentielles d'un dispositif implantable vital pour obtenir une survie du patient équivalente à celle d'une transplantation ;
- procurer au patient une autonomie et une mobilité aussi proche que possible de la vie normale ;
- enfin, s'assurer que la procédure d'implantation de ce cœur puisse être effectuée sans difficulté par toute équipe de chirurgie cardiaque.

De nombreuses innovations et des avantages concurrentiels multiples découlent des réponses de l'équipe CARMAT aux défis du Professeur Alain Carpentier.

2.2.2.1 Hémocompatibilité

Le seul projet de cœur artificiel dont toutes les surfaces en contact avec le sang sont constituées de matériaux biologiquement compatibles pour réduire les risques thromboemboliques

Tous les implants et appareils d'assistance ou de substitution d'organes en contact avec le sang posent le problème essentiel de

leur hémocompatibilité : ils ne doivent pas générer de destruction des hématies* (hémolyse*) ou activer la chaîne de coagulation*, favorisant ainsi la formation d'un caillot obturant un vaisseau sanguin pouvant entraîner une embolie pulmonaire* ou un accident vasculaire cérébral.

Les causes de ces altérations reposent sur deux points :

- l'hémodynamique, respect de l'écoulement sanguin, qui doit interdire les stases (l'accumulation et la stagnation anormales de sang) ou le « cisaillement » des hématies (*shear stress*) ;
- l'état de surface et la toxicité des matériaux en contact direct avec le sang. Ces matériaux peuvent être de nature chimique variée mais leur état de surface doit être soit parfaitement lisse et hydrophobe pour n'engendrer aucune adhérence ou à structure microporeuse afin de garantir une adhérence satisfaisante des tissus biologiques protéiques.

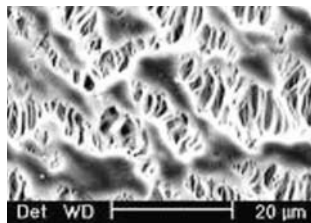
Le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT apporte des solutions originales à cet obstacle majeur en développant un type d'actionnement du flux sanguin compatible avec les pressions sanguines physiologiques, par un design optimisé des cavités ventriculaires et par l'utilisation de biomatériaux synthétiques et biologiques microporeux permettant un recouvrement protéique* continu adhérent sur l'ensemble des surfaces en contact direct avec le sang. La recherche de matériaux non-thrombogènes, essentiels pour les performances finales du système, est une quête que de nombreux industriels ont poursuivie sans succès, en particulier dans le domaine des assistances ventriculaires.

Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT a suivi la voie ouverte par les principes d'hémocompatibilité démontrés par les recherches réalisées sur les valves biologiques Carpentier-Edwards, conçues par le Professeur Alain Carpentier, bénéficiant d'un recul clinique éprouvé de 30 ans, avec une implantation sur plus d'un million de patients, sur des durées d'implantation de plus de 25 ans^{43,44}. Ces valves biologiques, à la différence des valves mécaniques, permettent de réduire considérablement, voire de supprimer dans certains cas, le traitement anticoagulant particulièrement contraignant pour le patient.

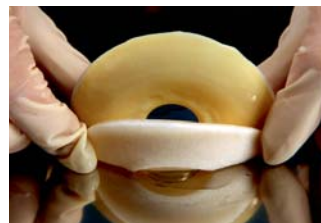
Un accord d'une durée initiale d'un an renouvelable automatiquement chaque année, a été conclu le 5 novembre 2010 entre CARMAT et Edwards Lifesciences, numéro un mondial dans le secteur des valves cardiaques et dans la surveillance hémodynamique, pour l'utilisation et la fourniture de valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards® dans le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT.



Membrane biosynthétique



Ventricule en PTFE microporeux



Interface biosynthétique avec les oreillettes



Valve péricardique Carpentier-Edwards®

Source : CARMAT - Matériaux hémocompatibles

43 Ayegnon KG, et al. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2011 Feb ; 19(1):14-9.

44 Apart MR et al. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis : 18-year experience with 1 133 patients. *J Heart Valve Dis.* 2006 Nov ; 15(6):768-75; discussion 775-6.

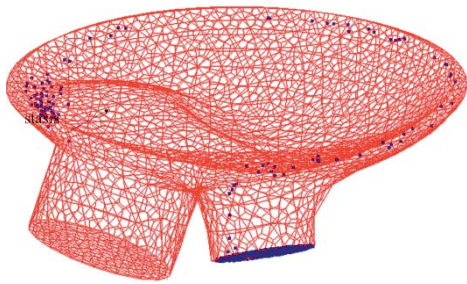
Quatre valves péricardiques Carpentier-Edwards seront intégrées à chaque cœur artificiel bioprothétique CARMAT. Les interfaces de connexion aux oreillettes sont elles aussi en péricarde bovin traité coté sang. Seule la face recouverte de péricarde des biomembranes ventriculaires hybrides est elle aussi en contact avec le sang, la cavité étant, elle, recouverte de matériau microporeux. Ainsi l'ensemble des composants en interface avec le sang seront des matériaux biologiques ou hémocompatibles, éléments différenciateurs par rapport aux autres projets de cœur artificiel utilisant notamment des valves mécaniques.

La mise au point et la caractérisation des matériaux microporeux innovants s'appuient sur l'expérience importante de partenaires clés de la Société tels que le laboratoire de recherches biochirurgicales du Professeur Alain Carpentier (Hôpital Broussais puis Hôpital européen Georges-Pompidou) qui a développé les valves biologiques ainsi que leurs traitements et la FRK (Fondation pour le développement de chirurgie cardiaque, en Pologne), expert dans la confection de pièces implantables en polyuréthane. Le développement de matériaux

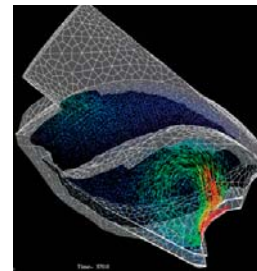
biosynthétiques de grande dimension en partant de ce principe, comme les membranes biosynthétiques et les habillages des interfaces avec les oreillettes, représente une avancée notable dans le domaine des matériaux implantables.

Dans le cadre de la préparation des essais cliniques et préalablement au dépôt du dossier technique auprès de l'ANSM dans l'optique d'obtenir l'autorisation de mise en place et de réalisation des premiers essais cliniques en France, des essais de résistance à la calcification et d'hémocompatibilité visant à démontrer l'aptitude à l'implantation du cœur bioprothétique CARMAT ont été effectués et publiés⁴⁵, notamment en 2012. Les conclusions de ces études sont présentées au paragraphe 2.3.3 Processus et stade de développement.

L'hémodynamique, étudiée à travers divers modèles, a été validée grâce à des simulations numériques. Ces études ont permis d'éviter les cisaillements et les stases, d'assurer un « lavage » de la totalité du ventricule à chaque cycle et d'évaluer le mouvement optimal de la membrane.



Détection de stases



Simulation hémodynamique intra ventriculaire

Source : CARMAT - Simulations numériques.

2.2.2.2 Autorégulation

Le premier projet de cœur artificiel intelligent qui apporterait une réponse immédiate et automatique aux besoins métaboliques du patient

Pour améliorer la qualité de vie des patients, le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT a été conçu pour analyser en permanence la situation hémodynamique du patient et s'y adapter en temps réel.

Ainsi, par exemple, si un patient monte des escaliers, le débit cardiaque du cœur artificiel augmentera comme le ferait un cœur naturel. S'il s'allonge pour dormir, le cœur ralentira pour assurer un sommeil confortable. De la même façon, le cœur artificiel bioprothétique CARMAT réagira à des situations pathologiques, comme par exemple une hémorragie, en reproduisant à l'aide d'algorithmes particuliers le comportement qu'aurait eu un cœur naturel dans les mêmes circonstances.

Cette réponse automatique aux besoins physiologiques des patients provient de la conception d'un cœur artificiel bioprothétique le plus fidèle possible à la physiologie du cœur naturel grâce à l'association des équipes de CARMAT et des équipes médicales et scientifiques menées par le Professeur Alain Carpentier.

Ainsi, le débit du cœur artificiel est pulsatile*, tout comme l'est celui du cœur naturel, et son fonctionnement hémodynamique est fondé sur la loi de Starling qui régit le fonctionnement du cœur humain. Conformément à cette loi, les modifications du débit cardiaque se font principalement à partir des variations du retour veineux (pré-charge) mais sont également sensibles à l'influence des pressions artérielles (post-charge).

Le cœur artificiel simulera également les réactions du cœur naturel aux stimuli provenant du système nerveux en particulier dans le maintien de la pression aortique de manière à assurer en permanence une perfusion satisfaisante des organes et en particulier des aires cérébrales.

Contrairement aux autres projets de recherche sur le cœur artificiel bioprothétique qui n'offrent que peu, voire aucune adaptation aux besoins du patient, l'autorégulation médicale de la bioprothèse CARMAT vise à reproduire un fonctionnement physiologique en mettant en œuvre :

- un algorithme original permettant de répliquer les caractéristiques viscoélastiques du muscle cardiaque qui se déforme sous l'effet de la pression en fonction de son élongation initiale dans le respect de la loi de Starling ;

⁴⁵ Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun ; 41(6):e166-72.



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE AUTORÉGULÉ

- un algorithme de simulation du fonctionnement cardiaque en réponse aux modifications des résistances périphériques, elles-mêmes dépendantes du système nerveux. L'analyse des pressions aortiques permet de corriger la fréquence cardiaque ;
- un algorithme utilisant des informations fournies par un inclinomètre 3D permettant d'identifier les évolutions de posture du patient et de gérer ces transitions dans le respect de la physiologie pour le confort du patient.

Le système de régulation a été développé en deux temps :

- tout d'abord sur la base de simulations informatiques permettant de modéliser le cœur artificiel et son environnement, c'est-à-dire le circuit sanguin du patient, sa posture et son activité. Ces simulations ont été conçues de façon à être les plus représentatives possibles et ont permis de générer des scénarios d'essais ;
- puis, en laboratoire, en plaçant les prothèses sur un banc d'essai hydraulique spécialement conçu à cet effet qui recrée le circuit du sang (hémodynamique) et simule l'activité humaine (cycles de repos, d'activité, de sommeil).

2.2.2.3 Miniaturisation

Un projet de bioprothèse cardiaque optimisée et anatomiquement compatible avec la majorité des patients

En l'absence d'autorégulation embarquée, les autres projets de cœurs artificiels contournaient le problème du réglage par l'utilisation de consoles de régulation externes, ou par l'utilisation de dispositifs extracorporels portables. Ces dispositifs encombrants, souvent réservés aux cliniciens en milieu hospitalier, ne permettaient pas une qualité de vie acceptable pour le patient.

Bénéficiant des progrès dans la miniaturisation de l'électronique, les projets de recherche tentent aujourd'hui de concevoir des cœurs intégrant le plus possible les organes de commande et d'adaptation. Mais l'espace intrathoracique étant restreint, cette intégration est souvent réalisée au détriment du volume d'éjection, ce qui oblige à accélérer artificiellement la fréquence cardiaque pour fournir un débit sanguin physiologique.

La forme du cœur artificiel bioprothétique CARMAT, similaire à celle d'un cœur humain, a été totalement optimisée pour l'anatomie du thorax de façon à satisfaire le plus grand nombre de patients tout en conservant un volume d'éjection physiologique, et ceci en utilisant l'ensemble des espaces disponibles autour des volumes réservés au sang.

Cette forme anatomique a été étudiée en prenant en compte plusieurs critères tels que son volume total, son volume ventriculaire, ses interfaces avec l'aorte*, l'artère pulmonaire*, et les oreillettes. Une réduction de la taille au détriment du volume ventriculaire aurait été un choix anti-physiologique puisque la fréquence de fonctionnement aurait dû être augmentée, pour un même débit.

Respecter la contrainte d'un volume ventriculaire le plus élevé possible, tout en conservant une fiabilité très importante des éléments embarqués, a nécessité d'importants efforts de miniaturisation pour tous les sous-ensembles impliqués dans son activation : groupe motopompe, électronique de commande et capteurs.

L'optimisation de la forme finale a été conduite d'une part en utilisant des moyens d'imagerie scanner associés à des mécanismes de fusion d'image en trois dimensions, qui ont permis de vérifier la compatibilité anatomique du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT, et d'autre part en effectuant des implantations *ex vivo**.

Un système évolué d'implantation virtuelle en 3 dimensions a ainsi été développé, reposant sur une simulation tridimensionnelle sophistiquée, et permettant, de manière totalement non invasive, d'ôter le cœur naturel et d'implanter la prothèse pour vérifier sa compatibilité anatomique avec un patient donné.

Une validation de ce modèle a été réalisée *in silico** par une étude fondée sur plus de 100 images scanner de thorax de patients souffrant de pathologies cardiaques, et confirmée par des tests *ex vivo* sur 15 thorax. Cette étude visait à valider la conformité de la prothèse aux dimensions thoraciques moyennes, la faisabilité de la connexion aux gros vaisseaux, et l'absence de contact avec le diaphragme. Selon cette étude réalisée en collaboration avec le CHU de Nantes, le cœur artificiel bioprothétique CARMAT serait ainsi compatible avec 86% des thorax des hommes et 14% de ceux des femmes étudiés⁴⁶.



Segmentation de sections d'images scanner



Reconstruction 3D des organes



Retrait du cœur naturel



Insertion du modèle CARMAT 3D



Évaluation de la compatibilité

Source CARMAT - Simulateur d'implantation virtuelle 3D.

⁴⁶ Informations présentées au 64^e congrès de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) à Lyon, les 26 et 27 mai 2011.

2.2.2.4 Alimentation et autonomie

La première utilisation médicale d'une pile à combustible

L'expérience des assistances ventriculaires est révélatrice des limites actuelles de la technologie en matière d'énergie électrique portable. Ces systèmes utilisent des batteries rechargeables de différentes technologies (Nickel métal Hydrure, Lithium-ion...). L'autonomie offerte est de l'ordre de 4 à 6 heures seulement, rythmant ainsi la vie du malade d'une façon contraignante et souvent anxiogène. De plus, un certain nombre de difficultés viennent contrarier une utilisation directe de ces équipements (niveaux et types de tension d'alimentation, obsolescence des technologies utilisées, surpoids important...). Des progrès sont réalisés chaque année mais, ceux-ci ne permettant pas d'anticiper d'améliorations importantes à court terme, ce mode d'alimentation sera uniquement adopté pour les premières versions de systèmes destinés au patient.

Afin d'apporter une autonomie nettement supérieure, CARMAT développe pour son cœur artificiel bioprothétique, dans le cadre de son partenariat avec la société PaxiTech, société de haute technologie émanant du CEA, une pile à combustible portable qui ne présenterait pas les problèmes de stockage de l'hydrogène et de son réapprovisionnement traditionnellement rencontrés dans les piles à combustible. Une telle pile pourrait offrir au malade une autonomie de 12 à 14 h, pour un poids d'au maximum 3 kg, améliorant ainsi de façon significative sa qualité de vie. Le prototype actuel doit être optimisé notamment pour réduire son poids à 3 kg, validé en termes de fiabilité et de compatibilité avec un environnement domicile, et industrialisé.

Par ailleurs, le transfert d'énergie, au travers de la peau *via* une liaison filaire, pose des problèmes d'asepsie sur une utilisation à long terme hors de l'environnement hospitalier. Le taux d'infection du câble percutané est supérieur à 20% dans les utilisations d'assistance ventriculaire à long terme⁴⁷ (se référer au paragraphe 2.3.2 Technologies et acteurs du marché). Depuis septembre 2011, la Société a entamé des recherches dans ce domaine pour améliorer la qualité de vie et réduire le risque infectieux pour les patients.



Source : PaxiTech - Pile à combustibles portable.

2.2.2.5 Fiabilité

Le premier projet de cœur artificiel testé aux standards de l'industrie aérospatiale du XXI^e siècle

Le cœur artificiel bioprothétique CARMAT est un système de très haute technologie incorporant des matériaux et composants très divers, implanté dans le corps humain. La durée de vie d'un tel système

représente une performance essentielle pour que ce cœur puisse devenir une vraie alternative à la transplantation. Le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT devra à terme assurer une durée de vie comparable à celle apportée par la transplantation cardiaque, soit 50% à 60% de taux de survie à un horizon de 10 ans.

Peu d'équipements présentent des durées de vie comparables en fonctionnement continu sans qu'il leur soit associé des activités de maintenance. Un satellite artificiel en orbite à plusieurs dizaines de milliers de kilomètres de la terre doit offrir ce type de performances. C'est pourquoi la même méthodologie de test a été appliquée au projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT.

L'objectif des tests de durabilité de durée de vie de la bioprothèse est de 5 ans, ce qui représente environ 230 millions de battements. Sa durée de vie théorique est évaluée à partir de modèles mathématiques utilisés dans l'aéronautique pour les parties électroniques et d'essais d'endurance pour les parties électromécaniques ou mécaniques mobiles.

Il convient toutefois de distinguer la durée des tests d'endurance sur bancs de la durabilité réelle d'un dispositif. La durée des tests correspond à des exigences minimums réglementaires (marquage CE ou FDA* guidance) qui sont généralement de 5 ans, en temps réel ou avec un facteur d'accélération. La durabilité réelle pourrait être plus longue (se référer à la durabilité des valves cardiaques qui peut excéder 25 ans) et ne pourra être établie que par l'expérience clinique. La performance réelle du projet de cœur CARMAT ne pourra donc être établie qu'après accumulation de données cliniques en temps réel. Par ailleurs, la durabilité d'un dispositif ne préjuge pas de la survie du patient, par exemple s'il entraîne directement ou indirectement des complications.

Les essais d'endurance sur bancs d'essai reproduisent les conditions dans lesquelles l'ensemble testé fonctionnera lors de son utilisation dans le corps du patient.

Pour certains de ces essais, il est possible d'utiliser un facteur d'accélération en augmentant la fréquence des sollicitations, sous réserve de rester conforme au profil d'utilisation futur. Par exemple, un cœur peut être testé jusqu'à une fréquence accélérée qui reste dans les limites physiologiques d'un cœur naturel.



Source CARMAT - Salle d'endurance des systèmes complets, pouvant accueillir jusqu'à 12 systèmes en environnement contrôlé.

47 Zierer A. Late-onset driveline infections : the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2007 Aug ; 84(2):515-20.



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE AUTORÉGULÉ

Les essais itératifs conduits depuis de nombreuses années ont permis d'optimiser la conception du produit en mettant en évidence les modes de défaillance possibles et en mettant au point des solutions remédiant à ces faiblesses. En ce qui concerne la pompe hydraulique, les résultats montrent une amélioration continue dans sa conception avec une usure non encore visible après 4 ans d'essai sur la dernière génération alors que la première génération présentait des signes d'usure au bout de 3 mois. En outre, 22 pompes ont été testées sur des durées allant de 2 ans à 6,7 ans, avec une moyenne à 4,3 ans, sans qu'aucune perte de performance ne puisse être mesurée. De plus, 5 nouveaux groupes moto pompes ont été testés, puis arrêtés pour expertise, accumulant 60 mois d'endurance, sans dégradation de performance significative.

Par ailleurs, la membrane biosynthétique et le sac de polyuréthane ont été testés sur une durée de 5 ans sans altération des caractéristiques mécaniques attendues.

L'ensemble de ces résultats ont été versés en 2012 au dossier technique ouvert à l'ANSM (se référer au paragraphe 2.2.3 Processus et stade de développement du cœur artificiel bioprothétique CARMAT).

2.2.2.6 Implantabilité

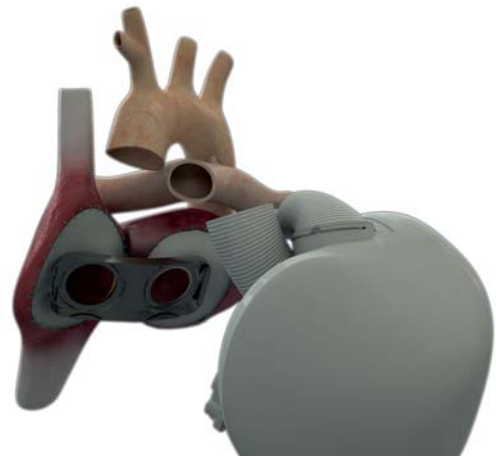
Une procédure simple et reproductible par toute équipe chirurgicale

Un dispositif implantable ne peut constituer une solution thérapeutique valide que si son implantation est simple et reproductible. Sous la direction du Professeur Carpentier, les équipes de CARMAT ont donc travaillé en étroite collaboration avec plusieurs chirurgiens, anesthésistes, perfusionnistes et personnels infirmiers de bloc opératoire pour concevoir et développer une procédure que toute équipe de chirurgie cardiaque puisse effectuer dans de bonnes conditions même en cas d'urgence.

Notamment une interface originale avec les oreillettes du patient a été développée, qui permet au chirurgien de disposer de beaucoup plus d'espace pour travailler, et un meilleur alignement ultérieur de la prothèse. De ce fait, la procédure est considérablement accélérée et facilitée. Le temps d'implantation doit en effet être le plus bref possible pour limiter les risques neurologiques d'une circulation extracorporelle prolongée.

Une fois cette interface suturée aux oreillettes, la prothèse peut être tout simplement encliquetée. Les habillages de cette interface sont constitués d'un matériau hybride dont la face en contact avec le sang est en péricarde bovin pour respecter la philosophie d'hémocompatibilité de la prothèse.

De nombreux outils ancillaires d'implantation ont également été développés en collaboration avec les équipes médicales.



Source CARMAT - Interface de connexion rapide aux oreillettes

2.2.3 Processus et stade de développement

Le plan de développement du cœur artificiel bioprothétique se décompose en trois phases :

1. une phase de **préparation** des investigations cliniques qui consiste à étudier, concevoir et fabriquer des systèmes de cœur artificiel bioprothétique CARMAT implantables sur l'homme, et à réaliser tous les tests et validations nécessaires à l'obtention d'une Autorisation d'essais cliniques par l'ANSM en France, ou par les autorités réglementaires d'autres pays ;
2. une phase de **validation clinique** comprenant un essai de faisabilité et une étude pivot ;
3. une phase de **développement** qui vise à compléter la définition du système et son dossier de validation *in vitro* et clinique en vue de la soumission d'un dossier de marquage CE. Cette troisième phase se déroulera en parallèle des essais cliniques.

Ce découpage visait à obtenir des données de validation clinique le plus rapidement possible pour valider « en temps réel » les choix techniques distinctifs du projet (hémocompatibilité, physiologie, auto-adaptation, anatomie, miniaturisation et fiabilité) et rétroagir avec la même réactivité sur la conception.

Ce plan de développement a été accepté par Bpifrance dans le contrat signé en 2009, et modifié par avenants en 2011 et en 2013 (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants). Les étapes clés de développement Bpifrance correspondent ainsi aux étapes de ce plan de développement (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants). Ce plan a également été présenté à l'ANSM dès 2004 et son principe développé lors du dépôt du dossier de pré-soumission en 2011 (se référer au paragraphe 2.3.5 Stratégie réglementaire) et lors de la demande d'Autorisation d'essai clinique (AEC*) déposée en 2013.

A la date du présent document de référence, la Société a terminé sa première étude clinique dite de faisabilité. Le rapport a été soumis aux autorités. D'autre part CARMAT est actuellement en train de finaliser le protocole de l'étude pivot qui sera soumis au comité de protection des patients (CPP) et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Une demande d'autorisation pour la deuxième phase dite étude pivot a été transmise à l'ANSM.

2.2.3.1 Préparation

La phase de préparation se fonde sur une première définition du système CARMAT. Pour des raisons de robustesse, cette définition comprend :

- une prothèse biologisée implantable en longue durée sur l'homme ;
- une liaison filaire intra-extra corporelle ;
- un boîtier d'alimentation externe redondé ;
- un module d'alarmes ;
- une liaison filaire externe au dispositif d'alimentation et de stockage des données de télémétrie (console).

Une première étape a consisté à réaliser l'étude et la conception détaillée du système et de ses sous-ensembles.

La deuxième étape a permis le développement des différents sous-ensembles ainsi que leurs qualifications et l'intégration du système.

La dernière étape a concerné la fabrication des systèmes pour les besoins des essais cliniques. Pour les besoins de cette phase de préparation des investigations cliniques, la Société a construit une salle blanche d'intégration et conduit une stratégie bayésienne de tests précliniques intensifs illustrés et détaillés ci-dessous.

1. Composants critiques

- Électronique
- Convertisseurs électrohydrauliques
- Membrane
- Sac
- Capteurs
- Logiciel

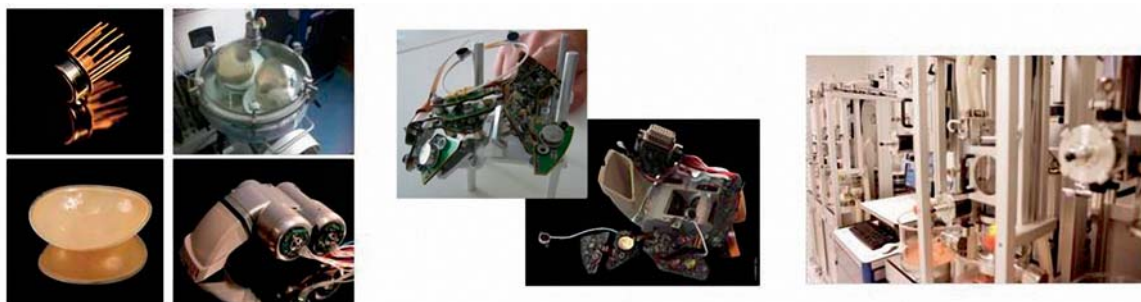
2. Sous-ensembles

- Moteur + électronique
- Membrane et capteur
- Génération du débit

3. Système intégré

- Prothèse + câble + logiciel + console

Tests fonctionnels + tests d'environnement + tests d'endurance



Source CARMAT - Stratégie de tests précliniques dérivée de l'aéronautique

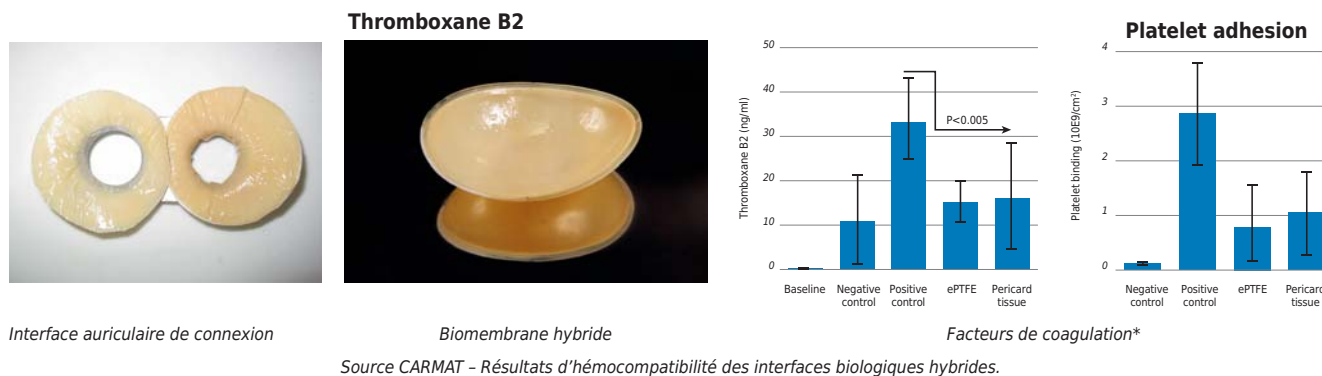


2.2.3.1.1 Tests de biocompatibilité

La prothèse utilise des matériaux hybrides constitutifs de la cavité ventriculaire et des collerettes de suture. Ces matériaux constituent l'une des originalités du système CARMAT. Outre la démonstration de leur stabilité physico-chimique *in vitro* à long terme, la Société a choisi de démontrer

leurs bonnes capacités à l'implantation de long terme par l'intermédiaire de leur résistance à la calcification et leur bonne hémocompatibilité.

La démonstration de la biocompatibilité des matériaux utilisés par CARMAT au contact direct des tissus biologiques est à présent terminée et a été publiée dans une revue scientifique⁴⁸. La Société dispose d'une forte certitude vis-à-vis de l'hémocompatibilité de ses matériaux.



Interface auriculaire de connexion

Biomembrane hybride

Facteurs de coagulation*

CARMAT a limité les matériaux en interface avec le sang au péricarde bovin et au PTFE expansé qui sont connus pour être biocompatibles. Les conduits d'admission et d'éjections, les ventricules ont été conçus pour optimiser le flux sanguin à travers le dispositif et ainsi minimiser les contacts et les risques de thrombose. Le péricarde qui recouvre notamment l'habillage lunette - interface entre la prothèse et les oreillettes - assure une continuité jusqu'aux valves d'admission.

hybride et sac, capteurs, électronique et logiciels selon quatre grandes catégories de tests :

2.2.3.1.2 Vérification des exigences techniques - Tests sur bancs d'essais

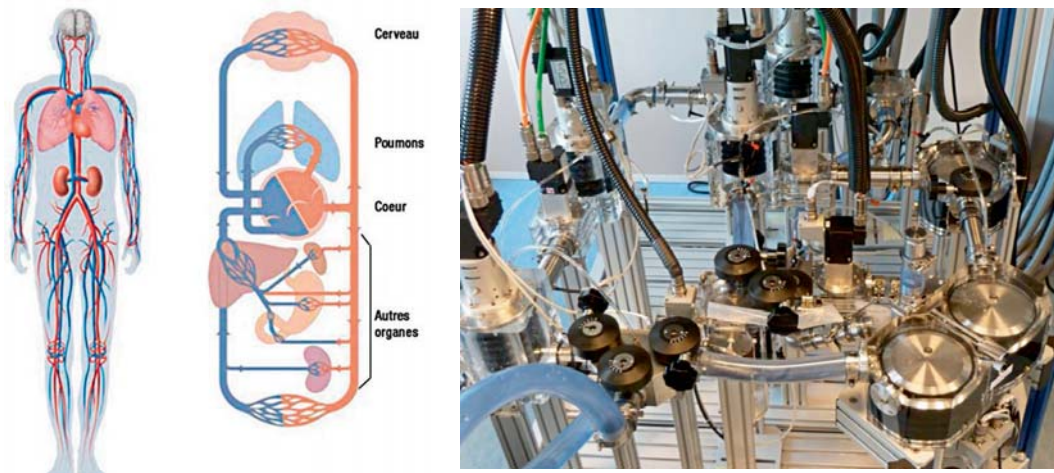
L'ensemble des tests réalisés sur bancs d'essais ont été menés dans un souci constant de prise en compte des contraintes de chaque élément du système afin d'augmenter la qualité globale du dispositif. La stratégie de tests menée par CARMAT a été de spécifier les éléments critiques de son dispositif afin de les étudier indépendamment puis d'associer ces composants et de tester le système global pour obtenir un niveau de confiance suffisamment élevé pour son dispositif. Ainsi, la Société a mis en place un programme général d'essai de son dispositif et a spécifié les sous-éléments : groupe motopompe, membrane

A. TESTS FONCTIONNELS

Ils reposent sur la démonstration de la performance des produits. Pour cela, des bancs spécifiques ont été construits pour chaque sous-ensemble et pour la prothèse pour mesurer notamment :

- les performances électriques et mécaniques du moteur ;
- les performances hydrauliques de la pompe ;
- la compliance* et l'étanchéité de la membrane hybride ;
- la compliance et l'étanchéité du sac de compliance ;
- la dissipation thermique de l'électronique ;
- les performances fonctionnelles de l'électronique ;
- la calibration et le test des capteurs de pression ;
- les fonctions principales de la prothèse : le pilotage des pompes, la détection de la position membrane par ultrasons et l'autorégulation médicale.

⁴⁸ Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun ; 41(6):e166-72.



Source CARMAT – Banc hémodynamique évolué.

B. TESTS LOGICIELS

Un logiciel destiné à être utilisé chez l'homme pour le diagnostic, le contrôle ou le traitement d'une maladie est considéré comme un dispositif médical à part entière et doit être développé selon la norme IEC 62304, en classe C. C'est le niveau le plus élevé d'exigence destiné aux logiciels dont une défaillance pourrait entraîner le décès du patient.

Les vérifications ont deux objectifs complémentaires : (i) démontrer que les logiciels prothèse satisfont les exigences spécifiées dans les documents de spécification et de conception et (ii) éliminer les erreurs qui pourraient mener à des pannes inacceptables et démontrer avec un degré élevé de confiance que ces erreurs sont éliminées. Il existe trois phases principales de vérification : les tests unitaires, les vérifications de la conception ainsi que les vérifications de la spécification. Conformément à la norme EN 62304, l'ensemble des exigences des spécifications et des conceptions doivent avoir été testées ou vérifiées. L'ensemble de ces tests et vérifications a été passé avec succès.

C. TESTS D'ENVIRONNEMENT

Ils reposent sur la vérification que les produits supportent et n'influencent pas de manière anormale les gammes de température, pression et vibration, ainsi que les champs magnétiques et électriques dans lesquels ils sont susceptibles d'évoluer. Les performances impliquant spécifiquement certains équipements sont vérifiées au plus tôt comme le bon fonctionnement d'un équipement en fonction de la température environnante, les variations de température et de champs électriques générées par l'équipement lui-même. Ces tests sont terminés.

D. TESTS DE VALIDATION ET DE VÉRIFICATION DU PROCESSUS D'INTÉGRATION

Le processus d'intégration de la prothèse est en soi une innovation, aucune prothèse implantable biocompatible autorégulée et aucune filière industrielle établie n'existant à ce jour.

La Société doit donc pour chaque composant, pièce, et sous ensemble, étape par étape et fournisseur par fournisseur, établir la description détaillée de chaque étape de fabrication, les procédures de validation de chaque étape, les procédures de contrôle du composant, pièce, ou sous ensemble final, la procédure de recette à la livraison chez CARMAT, les processus et fiches d'instruction pour l'intégration en salle blanche, etc., ainsi que toute la documentation requise par le système Qualité de la Société et les exigences des certifications ISO 9001 et 13485, chez CARMAT comme chez ses fournisseurs.

À ce jour, la Société considère que l'ensemble des procédures mises en place répond à cette exigence. La mise en place de ce processus a réclamé des efforts importants, dans une approche analytique permettant de corriger les erreurs ou imperfections au fur et à mesure qu'elles apparaissent, fût-ce au prix d'un allongement de la durée de ces tests.

E. TESTS D'ENDURANCE

Ils reposent sur la vérification des exigences de fiabilité des produits. CARMAT a vérifié dans un premier temps la fiabilité des différents constituants du système dont l'élément central est la prothèse.

Les éléments mobiles (pompes, membrane, sac) ont fait l'objet de tests particuliers tout comme les capteurs qui subissent des contraintes mécaniques : les capteurs de pression équipés d'une membrane silicium et capteurs ultrason constitués à partir d'éléments piézoélectriques.

Ils sont testés sur des bancs reproduisant le milieu dans lequel les constituants évoluent mais reproduisant également l'interface réelle avec les éléments de la prothèse avec lesquels ils sont en relation.

Il est possible d'accélérer les essais de ces constituants pour obtenir des résultats d'endurance plus rapidement et ainsi conforter la fiabilité de la prothèse elle-même.

Treize bancs d'essais sont en place afin notamment de poursuivre les tests d'endurance et de simuler l'intégralité du cycle de vie du patient avec des scénarii de journées type. Il s'agit de 12 bancs d'endurance des systèmes complets (prothèse, câble, logiciel, console) et d'un banc hémodynamique évolué pour les essais de performance de l'algorithme d'autorégulation.

Ces bancs numériques sophistiqués et totalement spécifiques à la bioprothèse de CARMAT ont de fait représenté un « projet dans le projet ». De nombreux savoir-faire exclusifs ont pu être acquis à l'occasion de leur développement.

Compte tenu de l'inadéquation démontrée du modèle animal pour le type de prothèses conçues pour la physiologie humaine que représente le cœur bioprothétique CARMAT (se référer au paragraphe suivant, *Tests ex vivo* et *in vivo*), le développement de ces moyens d'essais inspirés de l'industrie aéronautique et spatiale est une première supplémentaire à mettre à l'actif de CARMAT pour l'industrie du dispositif médical.

Ces bancs très sophistiqués permettent également une accélération, dans les limites de conditions physiologiques. Par exemple, on peut



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE AUTORÉGULÉ

tester jusqu'à 150 battements par minute, ce qui correspond à un effort soutenu, mais pas en continu, et bien entendu pas à 300 battements par minute, ce qui correspondrait à une arythmie ventriculaire potentiellement létale.

Les validations précliniques *in vitro* nécessaires à l'obtention de l'autorisation de l'essai de faisabilité en France sont achevées. La Société a notamment versé au dossier déposé à l'ANSM les résultats des tests d'endurance en décembre 2012 et des tests complémentaires sur animaux en juillet 2013, préalables à l'autorisation d'une première phase d'essais cliniques en France, qui a été obtenue en septembre 2013.

2.2.3.1.3 Tests *ex vivo* et *in vivo*

La Société a procédé depuis 2010 à 23 implantations *ex vivo*, aux fins de vérification de la compatibilité anatomique, de développement des outils ancillaires d'implantation, de mise au point de la procédure chirurgicale et de formation des équipes. Elle a également procédé à une soixantaine d'implantations sur animal entre 2011 et la date du présent document de référence.

A. LIMITES DU MODÈLE ANIMAL

Le modèle animal, largement utilisé dans les évaluations de dispositifs médicaux, se prête mal à un projet de cœur artificiel bioprothétique conçu pour un thorax humain et autorégulé sur les besoins physiologiques de l'homme.

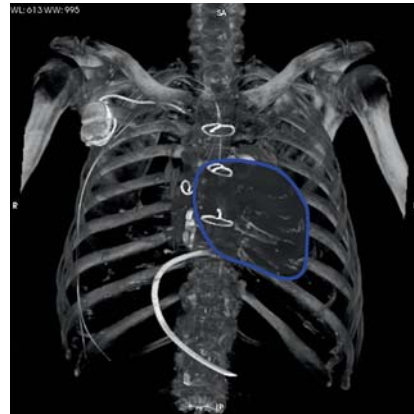
En effet, le seul modèle utilisable par sa taille, son poids et sa capacité thoracique est le veau, si l'on exclut les grands primates pour des raisons éthiques. Cependant, il n'est pas possible de tester sur un veau les variations de débit liées à la position debout, et donc la bonne perfusion d'organes comme le cerveau humain. L'évaluation du fonctionnement des capteurs du cœur artificiel CARMAT et des algorithmes associés n'est donc pas possible.

De plus, un veau pèse 40 kg à la naissance, mais 300 kg à 6 mois et jusqu'à 500 kg à 10 mois. Il n'est donc pas possible d'y tester - sur une durée longue - une prothèse conçue pour la physiologie humaine. Le débit du cœur artificiel CARMAT ne suffit pas à perfuser l'organisme d'un bovin de 150 kg ou plus.

Le thorax du veau est profond et étroit (en V), contrairement au thorax humain, ovoïde, il est donc nécessaire d'utiliser des animaux d'environ 100 à 120 kg pour disposer de l'espace thoracique nécessaire à implanter la prothèse. La position des gros vaisseaux est aussi différente, ce qui complique l'implantation et peut influencer négativement les résultats, sans que la prothèse soit en cause.



Thorax d'un veau de 80 kg, en rouge la position que devrait occuper la prothèse dans un thorax humain



Thorax humain, en bleu la position anatomique de la prothèse

Source CARMAT - Implantations *in vivo* et *ex vivo*.

Il a été démontré que, les résultats du modèle animal ne préjugent pas des résultats sur l'homme en raison de trop nombreuses différences (physiologie, anatomie, et surtout facteurs sanguins). Par exemple, un projet de cœur artificiel américain avait effectué avec succès 14 implantations animales à 1 mois avant de passer à la validation clinique humaine. Ce succès s'est transformé en échec sur l'homme avec 9 accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur les 14 premiers patients⁴⁹.

Une publication de décembre 2012⁵⁰ résume les conclusions de six des plus prestigieuses sociétés savantes internationales du domaine (*Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, Heart Failure Society of America, International Society for Heart and Lung Transplantation, and Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support*) sur l'évaluation pré et post-commercialisation des dispositifs d'assistance cardiaque.

La communauté scientifique déclare ainsi dans cette publication qu'« à ce jour, les modèles animaux n'ont pas permis de répondre à [de nombreuses] questions, et des réponses différentes entre les espèces ont été observées qui souvent, ne reflètent pas de façon exhaustive la réponse humaine », et en conclut que « de nouvelles méthodes d'essai permettant d'évaluer la fiabilité biologique des appareils avant l'introduction clinique de l'appareil devraient être développées. L'amélioration de la fiabilité grâce au développement de nouveaux biomatériaux implantables est un domaine de recherche nécessaire ».

C'est la stratégie dont CARMAT a fait le choix dès l'origine du projet en s'appuyant d'une part sur l'expérience extensive des biomatériaux du Professeur Carpentier et d'autre part sur celle des tests sur bancs réalisés dans l'industrie aéronautique, grâce à Airbus Group. C'est pourquoi les tests précliniques ont été effectués essentiellement *in vitro* (sur bancs d'essai) pour tester notamment l'endurance et l'hémocompatibilité.

B. UTILISATION DU MODÈLE ANIMAL

Malgré ces limites du modèle animal pour le projet de cœur artificiel de CARMAT, l'implantation sur animal est un outil de formation procédurale indispensable. CARMAT a donc procédé entre fin 2011 et fin 2015 à l'implantation de prothèses sur une cinquième d'animaux.

Une première série d'animaux à court terme (≤ 48 heures, extubés mais non réveillés) a été réalisée entre fin 2011 et fin 2012 avec pour objectifs :

- d'une part, de valider la procédure chirurgicale, la technique opératoire et les outils auxiliaires d'implantation ;
- d'autre part, de vérifier le processus de mise en route de la prothèse et le rétablissement des paramètres physiologiques en période immédiatement post-opératoire.

Ces implantations ont été réalisées dans le cadre d'un protocole rigoureux sur des veaux de 2 à 4 mois de race dite charolaise, d'une taille et d'un poids compatible avec la prothèse, et dans le respect des règles éthiques régissant l'expérimentation animale. En effet, toute

expérimentation animale est soumise à l'accord de comités d'éthique vétérinaires qui s'assurent que le modèle animal utilisé est susceptible de fournir les informations recherchées pour la sécurité du dispositif, et qui imposent l'arrêt de l'expérimentation en cas de souffrance de l'animal.

Les résultats préliminaires des 5 premiers animaux ont été présentés le 24 avril 2013 au 33^e congrès de la Société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) à Montréal, Canada⁵¹. Ils correspondent aux objectifs du protocole : mise en route et bon fonctionnement des prothèses, maintien d'un débit sanguin en continu de 7 à 9 litres/minute, etc.

Les limites du modèle apparaissent toutefois déjà : le débit sanguin constaté avant opération de ces animaux d'environ 100 à 120 kg – poids nécessaire à une cavité thoracique de taille suffisante – était compris entre 11 et 15 litres par minute, alors que le débit maximum de la prothèse, conçue pour un homme ou une femme adulte, est de 9 litres par minute. La prothèse a ainsi démontré durant ces essais sa capacité à fonctionner à son débit maximum.

En revanche, ce débit maximum couvre tout juste les besoins métaboliques d'un veau de 2 mois de 120 kg qui grossit de plus de 15 à 20 kg par semaine : l'arrêt de l'expérimentation est rapidement inévitable à brève échéance pour éviter toute souffrance de l'animal. De nombreuses agences réglementaires et notamment l'ANSM ou la FDA continuent néanmoins d'exiger une expérimentation animale chronique avant d'autoriser un essai clinique sur l'homme.

L'expérimentation animale s'est donc poursuivie en France sur des durées plus longues entre janvier et juillet 2013. Le nouveau protocole, développé en collaboration avec l'ANSM, visait à confirmer le retour à la normale des indicateurs cliniques (station debout, alimentation spontanée, diurèse normale, transit) et des indicateurs hémodynamiques et biologiques, notamment l'absence d'hémolyse, sur la durée la plus longue possible sans souffrance de l'animal. Durant ces tests, la prothèse a fonctionné la plupart du temps à son débit maximum (9 litres/minute), sans utilisation d'anticoagulants et sans dysfonctionnement ou arrêt et les examens post-mortem n'ont pas permis de démontrer la présence de caillots sanguins dans le dispositif et dans les organes de l'animal. Les résultats ont été présentés le 13 octobre 2014 au 28^e Congrès de l'Association européenne Cardio-thoracique (EACTS) à Milan, Italie et ont été publiés dans le journal Européen de Chirurgie Cardiothoracique (*European Journal of Cardiothoracic Surgery*)⁵².

Chacune des 3 équipes médico-chirurgicales retenues pour la première phase clinique du projet en France (Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris (Professeur Latrémouille) – Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson (Professeur Darteville et Docteur Nottin) et Hôpital Laënnec-Nord du CHU de Nantes (Professeurs Duveau et Roussel)) a participé aux implantations, accompagnée d'équipes vétérinaires spécialisées, notamment de l'ONIRIS (Nantes) et de l'École nationale vétérinaire de Maisons-Alfort⁵³.

49 FDA Panel review Summary of Safety and Probable Benefit - H040006 - AbioCor® Implantable Replacement Heart. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/H040006b.pdf.

50 Acker MA et al. Statement regarding the pre and post market assessment of durable, implantable ventricular assist devices in the United States. *Ann Thoracic Surg* 2012 ; 94(6):2147-58.

51 Latremouille C et al. Sub-Acute Animal Implantation of a Novel Bioprosthetic Artificial Heart. *J Heart Lung Transplant* 2012 ; 32(4):S174-S175.

52 Latrémouille C et al. Animal studies with the CARMAT bioprosthetic artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* (2015) doi: 10.1093/ejcts/ezv010.

53 Lettre aux actionnaires n° 4 - Juillet 2013.



2.2.3.1.4 Validation clinique humaine

A. AUTORISATIONS NÉCESSAIRES

a. En France

Deux autorisations étaient nécessaires pour débuter un essai clinique en France :

- l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) ; et
- l'Autorisation d'essais cliniques (AEC) de l'ANSM.

L'avis favorable du comité de protection des personnes (Ile-de-France III, avis n° 2925) a été reçu le 28 novembre 2011 et porte sur les aspects éthiques du protocole d'étude et du consentement du patient. L'avis favorable du comité de protection des personnes est valable au niveau national pour tous les centres français qui participeront à cette recherche biomédicale sur le projet de cœur artificiel de CARMAT.

L'Autorisation d'essais cliniques a été accordée par l'ANSM fin septembre 2013 et la première implantation sur l'homme a eu lieu le 18 décembre 2013. À la suite du décès du premier patient en mars 2014, l'essai a été volontairement suspendu par CARMAT durant toute la phase d'analyse des données du patient et de la prothèse. Cette analyse a conduit à la mise en place d'un plan d'action portant notamment sur la sélection, l'approvisionnement, la qualification et la validation de composants. Ce plan d'action a été présenté aux autorités (ANSM et CPP) qui ont jugé que les mesures mises en place permettaient une reprise de l'essai dans de bonnes conditions. Le recrutement a ainsi pu reprendre mi-juillet 2014 avec une deuxième implantation sur l'homme dès le 5 août 2014.

Le 23 décembre 2014, la Société a obtenu l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM pour l'inclusion, dans le protocole de l'essai de faisabilité, du système portable permettant le retour à domicile des patients de cet essai. Le patient implanté le 5 août 2014 a ainsi pu rentrer chez lui le 2 janvier 2015, après une période de formation aux caractéristiques et au fonctionnement de ce système. Ce deuxième patient est retourné chez lui pendant 4 mois, puis a été hospitalisé à Nantes le vendredi 1^{er} mai dans la soirée à la suite d'une insuffisance circulatoire. L'équipe médico-chirurgicale ayant constaté une dérive fonctionnelle de la prothèse, le patient a été mis sous assistance cardio-respiratoire en unité de soins intensifs. Le samedi 2 mai, il a été décidé d'implanter chez le patient une nouvelle prothèse CARMAT. L'opération a été menée à son terme et la circulation sanguine a été rétablie. Malgré les efforts réalisés, des complications polyviscérales post opératoires se sont installées, et le patient est décédé samedi 2 mai en fin d'après-midi.

Une 3^e implantation du cœur CARMAT a été réalisée le 8 avril 2015 par l'équipe de l'Hôpital européen Georges-Pompidou - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Début septembre 2015, le patient a été formé au fonctionnement du système portable et a pu rentrer chez lui après une période de rééducation au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, dans sa région d'origine. Le patient a été hospitalisé en novembre 2015 et est décédé par arrêt respiratoire au cours d'une insuffisance rénale chronique.

Une 4^e implantation du cœur CARMAT a été réalisée le 22 décembre 2015 par l'équipe de l'Hôpital universitaire de La Pitié Salpêtrière sur un patient instable souffrant de défaillance biventriculaire et sous assistance circulatoire extracorporel (ECLS). L'implantation s'est déroulée tout à fait convenablement et la prothèse a bien fonctionné. Malgré tous les efforts de l'équipe dans la phase post-opératoire et au regard des risques liés à ce type d'intervention, le patient est décédé pendant son séjour en réanimation le 11 janvier 2016.



Le Pr Carpentier auprès d'un patient durant son exercice quotidien à l'hôpital - Reproduction interdite - © Éric Lemasson, Les productions du moment et pourquoidoctor.com - reproduit avec permission

b. À l'étranger

Les processus réglementaires sont différents dans chaque pays. Il faut solliciter parfois une approbation région par région, hôpital par hôpital, ou dans certains cas, patient par patient, et notifier l'autorité nationale lorsqu'elle existe, sans préjudice de l'avis positif des comités d'éthique.

Après l'accord obtenu en France en septembre 2013, la Société s'est, pour des raisons pratiques évidentes de distance et de coût moindres et donc de mise en œuvre plus fluide, focalisée sur la réalisation des implantations sur quatre patients en France. La collecte et l'analyse des données relatives à cet essai se poursuivent à la date de du présent document et les formations des centres étrangers bénéficient du retour d'expérience de cet essai.

Les accords de coopération clinique déjà obtenus et les négociations en cours dans d'autres pays d'Europe devraient permettre une mise en place élargie de la seconde étude nécessaire à l'obtention du marquage CE.

B. FORMATION DES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE

CARMAT a initié fin 2011 un programme de formation intensif avec 5 centres de transplantation cardiaque en France dans le but de conduire les premiers essais cliniques. Ces cinq centres sont :

- l'Hôpital européen Georges-Pompidou à Paris (Professeur Latrémouille) ;
- le Centre chirurgical Marie-Lannelongue au Plessis-Robinson (Professeur Darteville et Docteur Nottin) ;
- l'Hôpital Laënnec du CHU de Nantes (Professeurs Duveau et Roussel).
- L'Hôpital La Pitié Salpêtrière de Paris (Professeur Leprince)
- Le nouvel Hôpital Civil de Strasbourg (Docteur Kindo)

Ces cinq équipes, ainsi que les membres du comité scientifique, contribuent déjà de longue date aux efforts de développement, notamment en matière de développement et de validation des outils auxiliaires d'implantation, de mise au point des modèles de compatibilité anatomique et d'auto-régulation médicale, de participation active aux expérimentations animales et de revue des protocoles et profils patients.

54 Lettre aux actionnaires CARMAT - janvier 2014.

Sous l'égide du Professeur Alain Carpentier, cette collaboration constante permet d'assurer le transfert et la dissémination des connaissances pour favoriser l'adoption de la technologie et bâtir une large base de savoir-faire partagée.

La formation des autres équipes, notamment pour la phase pivot, a commencé en 2015.

La formation concerne non seulement les chirurgiens mais aussi toutes les personnes impliquées dans la sélection du patient, dans l'opération et dans le suivi post-opératoire. Il faut donc former non pas des personnes mais des équipes, comprenant les cardiologues, les chirurgiens cardiaques, les anesthésistes-réanimateurs⁵⁴ les perfusionnistes, les ingénieurs biomédicaux et le personnel infirmier, au bloc comme en service de réanimation.

Cette formation complète et interactive comprend :

- une formation théorique :
 - présentation du système CARMAT en salle de démonstration,
 - formation au fonctionnement de la prothèse CARMAT,
 - formation visuelle et théorique sur la console de suivi hospitalier (CSH),
 - formation à l'utilisation du service d'implantation virtuelle 3D pour la planification préopératoire,
 - formation sur la procédure d'implantation : conditions et choix du patient, préparation du matériel, procédure chirurgicale, accessoires,
 - formation sur la gestion du patient et de son suivi ;
- une formation pratique :
 - formation CSH et pilotage de la prothèse sur banc d'entraînement et remise de livret explicatif,
 - formation *in vivo* sur l'animal : réalisation d'implantations complètes impliquant l'ensemble des membres des équipes,
 - formation sur la CSH et la gestion du sujet,
 - formation à l'explantation du dispositif.

Les membres des équipes médico-chirurgicales françaises déjà formées assurent la formation des centres internationaux. Cette formation se poursuit, enrichie par les informations obtenues de l'expérience de l'essai de faisabilité mené en France.

C. PLAN D'INVESTIGATION CLINIQUE

Les essais cliniques se déroulent en deux étapes :

a. Une étude de faisabilité (First-in-Man)

Son objectif est de vérifier la sécurité et l'exploration des principales performances. Cette étude a été approuvée par l'ANSM pour 4 patients et 3 centres investigateurs en France.

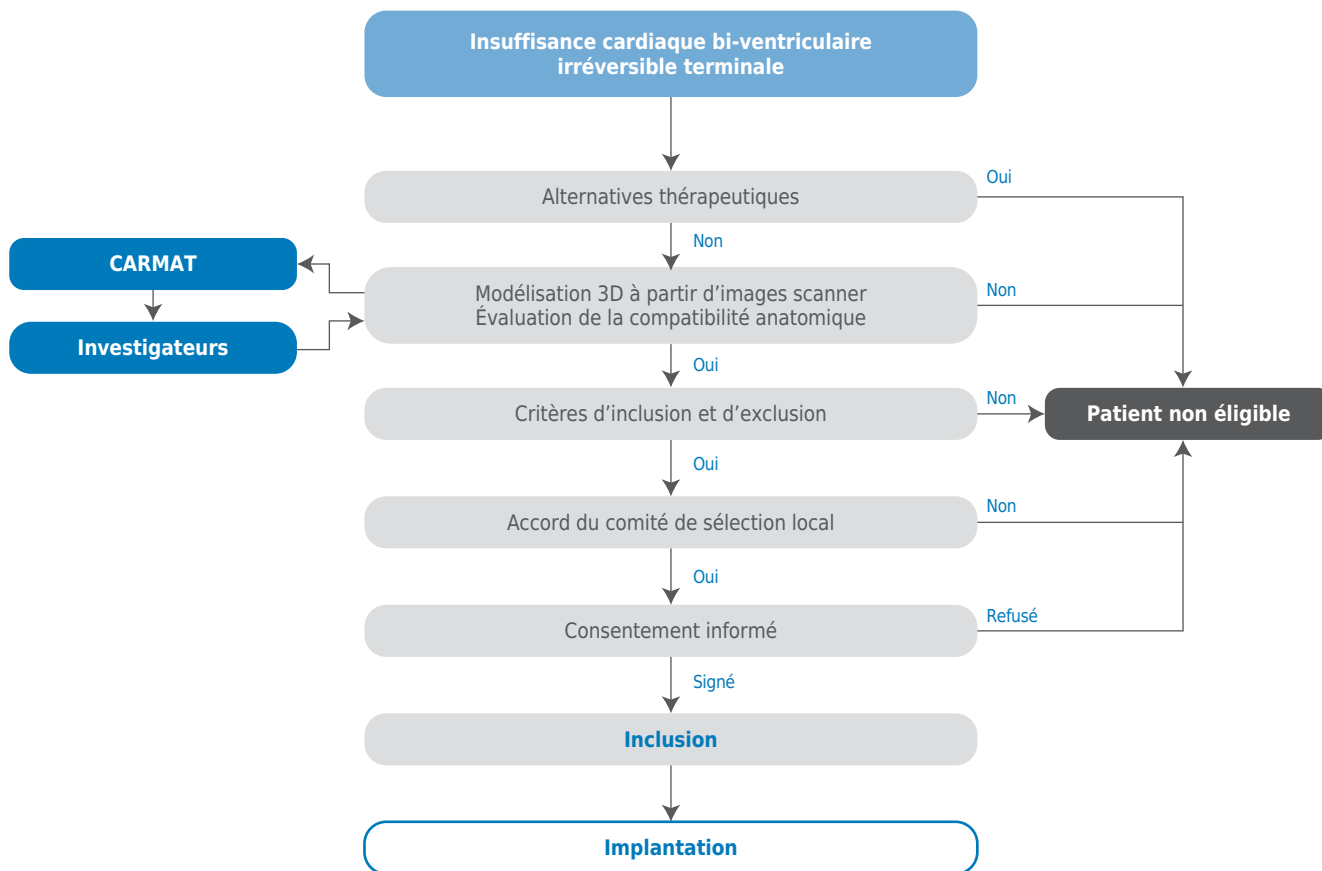
À titre indicatif, le protocole approuvé par le CPP et l'ANSM comporte notamment les principaux critères suivants pour la sélection des patients (se référer au paragraphe 2.1 L'insuffisance cardiaque pour une bonne compréhension des termes et enjeux).

Critères d'inclusion :

- Patients atteints d'insuffisance cardiaque bi-ventriculaire irréversible terminale qui sont :
 - a) non éligibles à la transplantation,
 - b) éligibles à la transplantation :
 - ▶ a. sous ECMO veino-artérielle et, ayant été inscrits en Super Urgence 1 et non transplantés pendant cette période, et chez lesquels il n'est pas possible d'implanter une assistance mono ou bi ventriculaire,
 - OU
 - ▶ b. avec une cardiopathie congénitale et, ayant été inscrits en Super Urgence 1 et non transplantés pendant cette période, et chez lesquels il n'est pas possible d'implanter une assistance mono ou bi ventriculaire ;
- âge du patient ≥ 18 ans ;
 - statut fonctionnel du patient évalué par la classification INTERMACS® : 1 ou 2 ou 3 sous inotropes depuis au moins 7 jours ;
 - LVEF $\leq 30\%$ (fraction d'éjection du ventricule gauche) ;
 - traitement médical optimisé suivant les recommandations de la Société européenne de cardiologie et de l'*American Heart Association* ;
 - dépendance de l'administration d'inotropes par voie intraveineuse depuis au moins 7 jours ;
 - surface corporelle : BSA 1,7 m² ;
 - compatibilité spatiale thorax-prothèse confirmée par images 3D et implantation virtuelle ;
 - patient affilié à un régime de sécurité sociale ;
 - avis favorable à l'inclusion par le comité de sélection local ;
 - consentement libre et éclairé signé par le patient ou sa personne de confiance.

Critères de non-inclusion :

- obstacles techniques qui engendreraient un risque chirurgical excessif pour le patient selon l'avis du médecin ;
- coagulopathie définie par un nombre plaquettaire $< 150\ 000$ ou un INR $> 1,5$ non dû à un traitement anticoagulant ;
- contre-indication neurologique (accident vasculaire cérébral hémorragique < 6 semaines) ;
- infection active évolutive non maîtrisée (septicémie) ;
- maladie vasculaire périphérique hémodynamiquement significative ;
- néoplasie évolutive avérée laissant envisager une courte espérance de vie (< 6 mois) ;
- défaillance cognitive irréversible, problèmes psychosociaux ou maladie psychiatrique susceptible de compromettre l'application du protocole de l'étude ou la gestion du dispositif ;
- nécessité d'une corticothérapie par voie générale supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent Prednisone et/ou d'un traitement immunosuppresseur. Le parcours d'inclusion est illustré ci-après.



Source CARMAT - Parcours d'inclusion

Cette indication concerne ainsi des patients pour lesquels la maladie a progressé à un stade très avancé et dont le pronostic vital est engagé à brève échéance. Dans ces conditions particulières, un suivi clinique de 30 jours ou plus après implantation du cœur artificiel est considéré comme encourageant. Les critères de succès comprennent donc notamment la survie à 30 jours.

Bien qu'il ne soit pas encore possible d'en tirer une quelconque conclusion à ce stade, il est à noter que les deux premiers patients de l'essai de faisabilité ont atteint 100% de survie à 30 jours. À titre de comparaison, l'Agence de Biomédecine rapporte, dans son rapport 2013 sur la greffe cardiaque, une survie à 30 jours de 80% pour les patients de plus de 60 ans. Le protocole prévoit un suivi approfondi quotidien en milieu hospitalier pendant le premier mois puis au moins mensuellement par la suite.

Par ailleurs, la Société a constitué les deux comités indépendants de surveillance des données, recommandés par la réglementation française et européenne dans le cadre de la norme ISO 13485 et des bonnes pratiques cliniques⁵⁵. Ces comités sont :

- le comité d'événements critiques* (CEC : *Critical Event Committee*) : composé de 3 professionnels de santé totalement indépendants de CARMAT ou des hôpitaux agréés pour l'essai, son rôle est de revoir tous les événements indésirables, graves ou non et de déterminer leur lien de causalité avec le dispositif sous investigation ;
- le comité de sécurité* (DSMB : *Data Safety and Monitoring Board*) : composé de 3 professionnels de santé totalement indépendants de CARMAT ou des hôpitaux agréés pour l'essai, son rôle est de revoir toutes les données de l'étude et de rendre un avis au promoteur sur la poursuite des inclusions dans l'étude clinique.

⁵⁵ Paragraphes 3.13 p. 3 et 5.11 p. 16 de la norme Européenne ISO 14155 : 2012-05.

À la date du présent document de référence, l'étude de faisabilité est terminée avec 4 implantations. Au terme de cet essai, le système CARMAT cumule une expérience clinique de 21 mois de fonctionnement. Les résultats finaux de l'essai seront communiqués après l'analyse de l'ensemble des données et l'aval du conseil scientifique de CARMAT

b. Une étude pivot

Elle aura pour objectif de valider la sécurité, l'efficacité et les performances du système et obtenir le marquage CE (jusqu'à 25 patients).

Sous réserve de résultats satisfaisants de l'étude de faisabilité, le protocole de l'étude pivot pourrait inclure des patients de meilleur pronostic, ce qui serait de nature à élargir et accélérer le recrutement.

La mise en place d'une étude multicentrique internationale fait partie des bonnes pratiques cliniques et permet d'assurer une base globale à un produit qui n'a pas vocation à se limiter au marché domestique. Elle renforcerait la capacité de CARMAT à mettre en place une étude pivot multicentrique et à établir une base internationale de chirurgiens cardiaques formés en amont de la commercialisation.

CARMAT souhaite élargir la participation à son étude pivot à d'autres centres européens et a d'ores et déjà identifié des centres en Europe qui ont confirmé leur intérêt pour participer à l'étude pivot, notamment des centres importants, en volume comme en notoriété dans le domaine de l'assistance circulatoire, en Allemagne et en Autriche. La Société a débuté dès le premier semestre 2015 la formation de leurs équipes chirurgicales, dans l'optique d'un début de l'essai pivot courant 2016.

L'extension du plan d'investigation clinique à des centres internationaux demande à la Société des efforts en matière de localisation de l'ensemble de la documentation destinée aux médecins et aux patients et d'établissement de ressources cliniques locales et nécessite d'obtenir les autorisations réglementaires pour la conduite des essais cliniques dans chacun des centres ou pays et notamment l'autorisation des comités d'éthique locaux.

Au total, entre 20 et 30 patients devraient être implantés avec le cœur artificiel CARMAT pour la validation clinique nécessaire à la soumission d'un dossier de marquage CE. En cas de succès de ces essais cliniques, et sous réserve d'absence de délais, notamment dans le rythme de recrutement des patients, le dossier de marquage CE du cœur artificiel CARMAT pourrait être déposé en 2017-2018. À plus court terme, la Société entend faire ses meilleurs efforts au cours du 1^{er} semestre 2016 afin de lancer l'étude pivot.

La Société entend également réaliser des essais cliniques aux États-Unis afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique CARMAT sur le territoire américain par la FDA. Ces essais cliniques pourraient débuter au plus tôt en 2017 (se référer aux paragraphes 2.3.7 Calendrier prévisionnel du projet, 2.3.5.2 Stratégie Réglementaire – Réglementation américaine et 3.2.4 Risques liés aux essais cliniques aux États-Unis).

D. COMMUNICATION RELATIVE AUX RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Sous réserve d'obligations réglementaires ou de circonstances particulières, CARMAT entend cesser de communiquer individuellement sur les implantations des patients et leur état de santé.

2.2.3.2 Développement

Cette phase vise à compléter la définition du système et son dossier de validation *in vitro* et clinique en vue de la soumission d'un dossier de marquage CE.

Cette troisième phase se déroulera en parallèle de la phase pivot et certains éléments ont été initiés. Elle comprend notamment :

- les modifications éventuelles du système du projet de cœur artificiel CARMAT résultant de l'expérience de l'essai de faisabilité, notamment en ce qui concerne les modalités de la procédure, les outils d'implantation, les logiciels, le packaging, l'ergonomie ou les manuels destinés aux cliniciens et aux patients ;
- la poursuite des tests d'endurance sur un total de 10 systèmes, qui seront testés en continu jusqu'à leur défaillance ;
- la localisation de la documentation – réglementaire comme destinée aux utilisateurs – en vue de l'extension en dehors de la France des essais cliniques, du marquage CE et ultérieurement de la commercialisation ;
- l'étude pivot susmentionnée ;
- l'étude des améliorations potentielles de l'outil de production en vue d'une montée en charge, comprenant notamment la poursuite de la sécurisation des approvisionnements par le développement de deuxièmes sources et la rationalisation du processus d'intégration ;
- enfin, la conception et le développement de nouveaux équipements ou de nouvelles fonctionnalités permettant d'acquérir de nouveaux points de différenciation concurrentiels tels qu'une connexion innovante à la prothèse permettant de limiter l'infection, un système portable intégrant la technologie des piles à combustible et un système de télédiagnostic. Certains de ces développements sont en cours ou achevés, notamment leur phase de conception et de spécification.

2

2.3 MARCHÉ ET STRATÉGIES

2.3.1 Chiffres du marché

CARMAT vise la commercialisation d'un cœur artificiel bioprothétique pour les patients en état d'insuffisance cardiaque terminale de classe IV dans la classification NYHA, chronique ou consécutive à un myocardiopathie ischémique (dont l'« infarctus aigu du myocarde » ne reste qu'un sous groupe), dans une indication préférentielle de traitement définitif ou *Destination Therapy*, sans exclure l'indication de *Bridge To Transplant* c'est-à-dire en attente de transplantation (se référer au paragraphe 2.3.2 Technologies et acteurs du marché). Les chiffres ci-dessous concernent l'indication de traitement définitif.

L'**insuffisance cardiaque chronique** touche environ 15 millions de patients européens⁵⁶ et 5 millions de patients aux États-Unis⁵⁷, soit un total d'environ 20 millions de patients dans cette zone géographique.

Si l'on se réfère aux indications obtenues par des dispositifs semblables, ce cœur artificiel bioprothétique pourrait être indiqué aux patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ou aiguë terminale, âgés de moins de 70 ans, ne pouvant être transplantés, ne souffrant pas d'un cancer réduisant leur espérance de vie à moins de 6 mois, dépendants aux inotropes et présentant une atteinte biventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l'autre ventricule.

⁵⁶ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388-2442 (sur les 900 millions d'habitants des 51 pays adhérents de la Société européenne de cardiologie).

⁵⁷ *Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update at a glance – American Heart Association and American Stroke Association.*



Considérant que :

- 2,3% de ces patients atteignent chaque année le stade terminal de la maladie - marqué par la première hospitalisation - soit une population d'environ 475 000 patients⁵⁸ ;
- 38% de cette population est âgée de moins de 70 ans, soit une population adressable d'environ 180 000 patients^{58, 65} ;
- environ 12 000 patients éligibles seront transplantés ou sur liste d'attente⁵⁹ ;
- 67%⁶⁰ des patients n'ont pas de risque de contamination au ventricule droit ; et
- la compatibilité anatomique respective pour les hommes et des femmes du cœur CARMAT est de 86 et 14% respectivement (se référer au paragraphe 2.2.2.3 Miniaturisation) ;

alors, le nombre de patients potentiels pour l'indication d'insuffisance chronique terminale de classe IV s'établirait à environ 24 000 patients en Europe et aux États-Unis.

Par ailleurs, les myopathies ischémiques dont l'**infarctus aigu du myocarde**⁶¹ constituent une source de besoin importante en substitut cardiaque.

En France, environ 100 000 patients sont atteints de myocardiopathie ischémique chaque année. Chez ceux pris en charge, 7% décèdent dans le premier mois⁶². La myocardiopathie ischémique touche 935 000 patients par an aux États-Unis⁶³. Son incidence varie en fonction du sexe (plus faible chez les femmes) et en fonction des zones géographiques, notamment en raison des différences de régime alimentaire. L'incidence varie ainsi de 8‰ en Finlande à 0,75‰ au Japon.

Au total, en considérant une incidence moyenne de 2‰ en Europe et aux États-Unis⁶⁴ dont la population représentait en 2007 un total de 1,070 milliard d'habitants, le nombre annuel de myocardiopathie ischémique peut être estimé de façon prudente à 2,14 millions⁶⁵.

De 7,0%⁶⁶ à 18%⁶⁷ des patients victimes d'une myocardiopathie ischémique décèdent dans les 30 jours. À ce stade, la seule réponse du praticien est la transplantation cardiaque d'urgence, le cœur natif ne pouvant plus assurer la fonction de pompage.

En considérant une hypothèse moyenne de 12% (qui correspond au taux de mortalité à 30 jours aux États-Unis⁶⁸), ce sont ainsi plus de 250 000 personnes qui subissent chaque année une myocardiopathie ischémique fatale à très court terme.

Cette sous-population de malades critiques constitue une deuxième cible de marché du cœur artificiel bioprothétique.

Ainsi, considérant que :

- l'incidence moyenne est de 2‰ soit 2,14 millions de patients en Europe et aux États-Unis⁶⁹ ;
- 12% de ces patients décèdent à 30 jours faute d'une transplantation d'urgence⁷⁰ ;
- 65% de ces patients ont moins de 70 ans⁷¹ ;
- plus des deux tiers de ces patients sont des hommes^{72, 73} ;
- la compatibilité anatomique respective pour les hommes et des femmes du cœur CARMAT est de 86 et 14% respectivement (se référer au paragraphe 2.2.2.3 Miniaturisation) ;

alors, le nombre de patients potentiels pour une indication dans la myocardiopathie ischémique lorsque le pronostic vital est engagé serait supérieur à 100 000.

Les estimations du marché d'alternative à la greffe peuvent ainsi s'établir à environ 125 000 dispositifs dans les cas d'insuffisance cardiaque chronique terminale de classe IV et d'insuffisance cardiaque aiguë irréversible consécutive à une myocardiopathie ischémique pour les hommes et les femmes compte tenu de leurs structures anatomiques respectives, en Europe et aux États-Unis (se référer à la note de méthodologie en page suivante).

À titre prospectif, on peut s'attendre dans les années à venir à ce que l'indication pour myocardiopathie ischémique diminue, au profit de celle pour insuffisance cardiaque chronique, comme évoqué au paragraphe 2.2.1 Pathologie et étiologies de l'insuffisance cardiaque.

58 Jhund PS et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003 : a population study of 5.1 millions people. *Circulation* 2009 ; 119:515-523.

59 Purshouse K et al. Is There a Crisis in Heart Transplantation ? Reflection over 10 Years. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*, 2012, 2, 1-4.

60 Baumwol J. Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Aug ; 30(8):888-95.

61 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 - *European Heart Journal* (2012) 33, 1787-1847.

62 Site de la Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde - Mai 2007.

63 Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - American Heart Association and American Stroke Association.

64 Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010 ; 362:2155-2165.

65 Perspectives de la population mondiale - Révision de 2006, Organisation des Nations unies - Département des affaires économiques et sociales, 2007.

66 Site de la Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde - Mai 2007.

67 Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007 July ; 91(4): 537-ix.

68 http://www.cdc.gov/dhds/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16.

69 Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010 ; 362:2155-2165.

70 http://www.cdc.gov/dhds/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16.

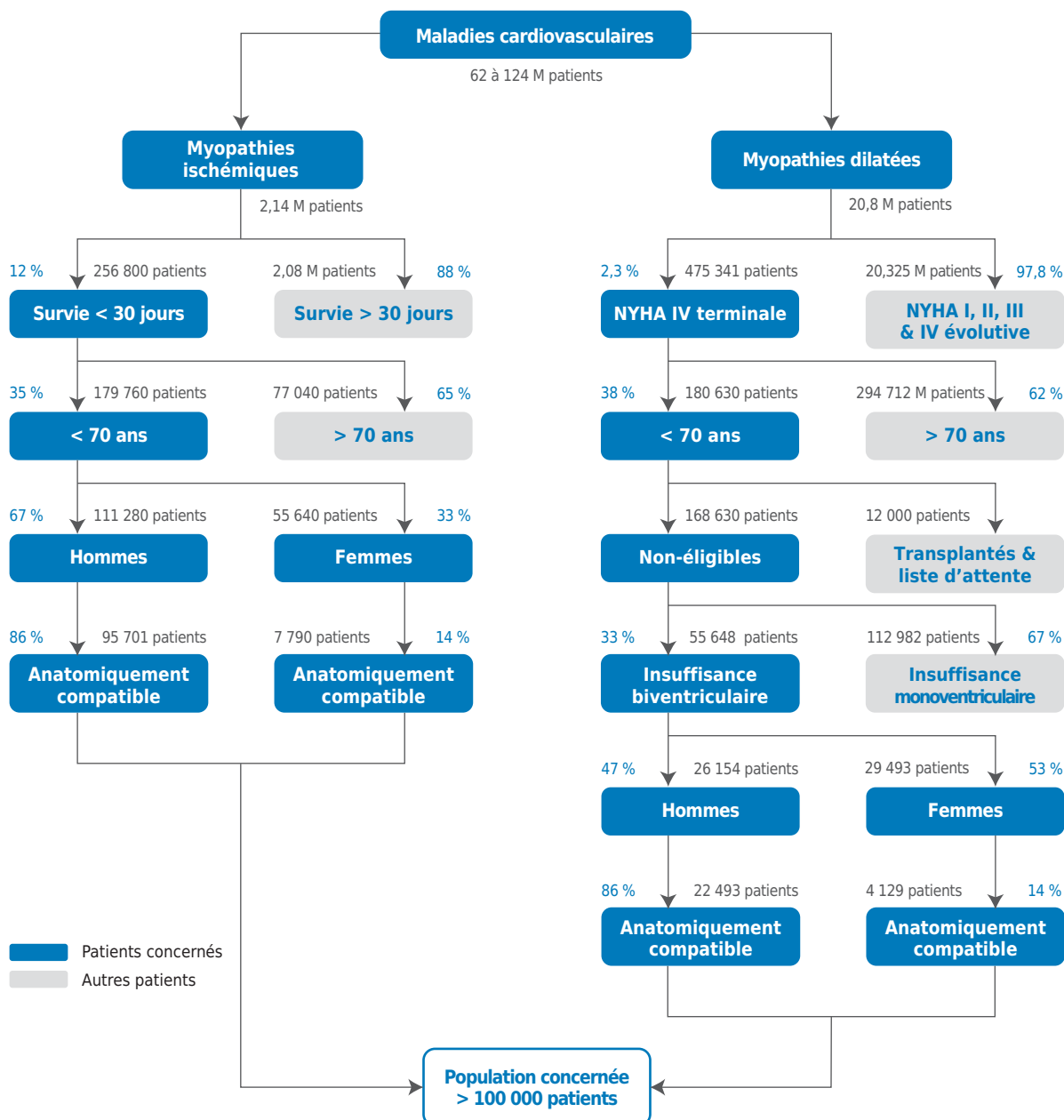
71 Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007 July ; 91(4):537-ix-Table 1.

72 Lundblad D et al. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events : The Northern Sweden MONICA study 1985 - 2004. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008, 8:17.

73 Vaccarino V et al. Sex Differences in Mortality After Acute Myocardial Infarction Changes From 1994 to 2006. *Arch Intern Med*. 2009 ; 169(19):1767-1774.

Ces estimations sont résumées dans l'illustration ci-après.

► **NOMBRE DE PATIENTS DANS LES INDICATIONS VISÉES EN EUROPE⁷⁴ ET AUX ÉTATS-UNIS**



Source CARMAT

Note méthodologique

Cette estimation a été établie sur la base des hypothèses détaillées et référencées en pages précédentes. La Société s'efforce de remettre à jour ces informations sur la base de publications scientifiques pertinentes et récentes, et de réduire le nombre de références pour éviter les biais induits par l'agrégation de populations ou de méthodologies différentes. Néanmoins, il n'existe pas de données épidémiologiques officielles de référence pour les indications et la zone géographique considérée et aucune publication récente n'est, à la connaissance de la Société, de nature à modifier sensiblement cette estimation à la date du présent document. Il est à noter que les populations étudiées peuvent différer de celles définies pour les indications visées par le cœur artificiel CARMAT. Par exemple, les données disponibles sont le plus souvent segmentées par âge à plus ou moins de 65 puis 75 ans, La Société a dans ce cas procédé à une estimation prudente de la population de moins de 70 ans fondée sur les données démographiques de la population considérée. De même, il n'a pas été possible de trouver des références de la proportion de patients atteints d'un cancer en phase terminale (espérance de vie < 6 mois) dans la population en insuffisance cardiaque terminale. Ce critère d'exclusion n'a donc pas pu être pris en compte. La Société estime toutefois que cette situation influe peu sur l'estimation. Ces données sont fournies à titre strictement indicatif et ne constituent en aucun cas un engagement de la Société sur la taille du marché à la date de commercialisation du cœur CARMAT ou une prévision de chiffre d'affaires (se référer au paragraphe 3.1.1 Risques liés à la taille du marché).

⁷⁴ 51 pays adhérents de la Société européenne de cardiologie, incluant notamment l'Europe de l'Est, la Russie et les pays du Golfe (se reporter à la note n° 54).



2.3.2 Technologies et acteurs du marché

La transplantation cardiaque, notamment faute de greffons, ne peut couvrir les besoins des patients en insuffisance cardiaque terminale de classe IV (se référer au paragraphe 2.1.4 Traitements disponibles). Des dispositifs médicaux alternatifs existent, – souvent regroupés sous le terme d'assistance circulatoire mécanique (MACS : *Mechanically Assisted Circulatory Support*).

Les principaux acteurs du marché sont Thoratec® et Heartware® dans le domaine des assistants ventriculaires et Syncardia dans le domaine du cœur artificiel.

Ces dispositifs sont indiqués dans deux principaux cas :

- en **attente de transplantation** (BTT : *Bridge to Transplant*)

Le dispositif est implanté de manière temporaire jusqu'à ce qu'un greffon soit disponible ou que l'état du patient s'améliore suffisamment pour supporter l'opération. Compte tenu des complications thromboemboliques ou infectieuses des dispositifs disponibles, cette indication de court terme était jusqu'à récemment très majoritaire. Mais elle est limitée par son coût – le coût de l'implantation du dispositif s'ajoutant préalablement au coût de la transplantation ;

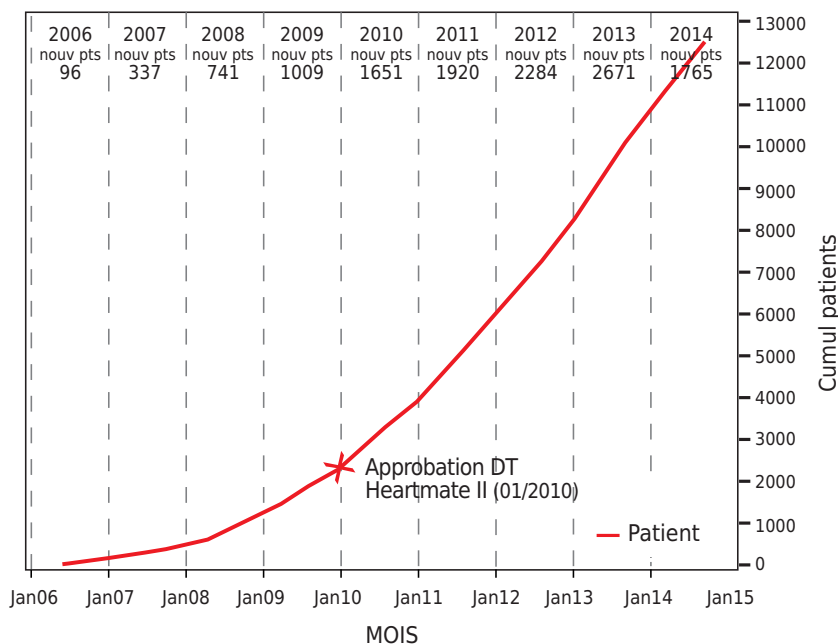
- en **traitement définitif** (DT : *Destination Therapy*)

Cette indication était jusqu'à présent réservée aux patients inéligibles à la transplantation, ou ne souhaitant pas être transplantés. Toutefois, sous la pression d'une prévalence galopante et de la pénurie de greffons, de nombreux patients implantés à titre temporaire deviennent de fait des patients implantés à titre définitif.

L'objectif en *Destination Therapy* est d'offrir un système apportant une véritable qualité de vie au malade, c'est-à-dire une autonomie raisonnable et un retour au domicile, voire à une activité professionnelle ou sociale, qui s'accompagne d'une amélioration d'au moins 2 classes NYHA, sans complications majeures.

De plus, depuis la première approbation en 2010 par la FDA de cette indication pour le HeartMate® II, et l'obtention par la société Syncardia en mars 2012 de la désignation de dispositif à usage compassionnel en traitement définitif de première intention aux États-Unis (se référer au paragraphe 2.3.2.2 Cœurs artificiels orthotopiques totaux), cette indication s'est considérablement développée, en Amérique du Nord mais aussi dans d'autres pays européens comme l'Allemagne.

► NOMBRE DE PATIENTS - ENRÔLEMENT PROSPECTIF CUMULÉ (09/2014) DANS > 200 CENTRES AUX ÉTATS-UNIS



Source - adapté du Registre Interagences des Systèmes d'Assistance Circulatoire Mécanique (INTERMACS)⁷⁵.

⁷⁵ Kirklin JK et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014 ; 33(6):555-64. (données uniquement pour les États-Unis et uniquement pour les dispositifs commercialisés – hors essais cliniques : https://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Statistical_Summaries/Federal_Partners_Report_2015_Q3.pdf. Un registre EUROMACS est en cours de création – www.euromacs.org – mais ne met pas encore à disposition de statistiques publiques).

L'indication de traitement définitif dans le Registre Interagences des Systèmes d'Assistance Circulatoire Mécanique (INTERMACS) a augmenté de 26% (2006-2011) à 43,8% (2012-2015), représentant l'indication plus importante aujourd'hui. 50% des patients implantés en traitement définitif se trouvent dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

Les dispositifs peuvent ensuite être distingués en deux catégories :

Note : Les informations suivantes concernant les autres dispositifs proviennent exclusivement de sources publiques, notamment telles que les sites internet des sociétés citées, des présentations en accès public destinées aux investisseurs, ou des publications scientifiques référencées. Le lecteur est invité à effectuer ses propres recherches et à se former sa propre opinion. CARMAT décline toute responsabilité concernant l'exactitude de ces informations.

2.3.2.1 Dispositifs d'Assistance Ventriculaire⁷⁶

Ces dispositifs sont souvent et à tort assimilés par les médias à des cœurs artificiels.

Cependant, comme leur nom l'indique, ils sont implantés en parallèle du cœur natif, pour l'assister en supplémentant son débit de manière à satisfaire les besoins métaboliques, mais ne le remplacent pas. Le leader historique de cette catégorie est la société Thoratec®, avec le HeartMate II®, - la société HeartWare® étant son principal concurrent.

Thoratec® a annoncé avoir dépassé les 18 000 implants du HeartMate II® en 2014 (soit à peine 5 ans après son approbation par la FDA dans l'indication de traitement définitif), et c'est notamment sur ces bases que cette société a été rachetée mi 2015 par Saint Jude Medical sur la base d'une valorisation de 3,3 milliards de dollars. En octobre 2015, la société a annoncé l'obtention du marquage CE sur son produit HeartMate 3®.

Ils peuvent en théorie assister le ventricule gauche (*Left Ventricular Assist Device* - LVAD) ou le droit (*Right Ventricular Assist Device* - RVAD) ou les deux. On parle dans ce dernier cas d'assistance biventriculaire (*BiVAD*). À ce jour, il n'y a cependant aucun dispositif implantable approuvé pour une application droite ou biventriculaire, l'ensemble des dispositifs ayant été conçus pour le ventricule gauche.

Ces nouvelles informations confirment la validité de la vision du Professeur Carpentier concrétisée dans le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT : un dispositif qui permettrait un traitement définitif avec des complications thromboemboliques réduites, grâce à l'absence de contact entre le sang et les pompes et l'utilisation de biomatériaux pour toutes les surfaces en contact avec le sang.

Néanmoins, la plus large diffusion des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche a entraîné une augmentation des besoins en assistance biventriculaire⁷⁷. En effet, le développement d'une insuffisance cardiaque droite est l'une des complications majeures des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. 20% des patients implantés avec un HeartMate II® développent une insuffisance cardiaque droite⁷⁸. L'indication d'ajout d'un dispositif d'assistance ventriculaire droite représente jusqu'à 37% des cas selon les études^{79, 80, 81, 82}.

Des méthodes d'évaluation de ce risque sont en cours de développement pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une assistance biventriculaire à un stade plus précoce, puisqu'il a aussi été démontré qu'une mise en place précoce résulte dans une amélioration très significative de la survie par rapport à une mise en place plus tardive^{83, 84, 85}. Cela pourrait contribuer à une augmentation de l'utilisation de dispositifs biventriculaires, comme celui de CARMAT, en première intention.

Les dispositifs miniatures non pulsatiles, comme le HVAD® de la société HeartWare® sont conçus pour assister la fonction cardiaque mais non pour s'y substituer. Ils ont de ce fait des limitations en termes de débit. Le débit des pompes centrifuges de ces dispositifs d'assistance ventriculaire gauche est déterminé par la géométrie spécifique à chaque dispositif, la vitesse de rotation de la pompe en tours par minute, et la différence de pression entre l'admission dans la pompe (pression ventriculaire), et l'éjection de la pompe (pression aortique).

⁷⁶ Les dispositifs indiqués en attente de récupération (*Bridge to Recovery* : BTR) ne sont pas mentionnés ici. En effet, leurs indications et leurs technologies sont très différentes. Ils ne peuvent fournir qu'une assistance limitée (environ 2 litres/minute vs. 9 litres/minute pour le cœur CARMAT) pour une durée très limitée (de quelques heures à quelques jours) et s'adressent à des patients sans détérioration ventriculaire permanente, qui ont besoin d'un support hémodynamique temporaire, par exemple après une intervention chirurgicale ou une hémorragie post-traumatique.

⁷⁷ Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 ; 61(12):1209-21.

⁷⁸ Kormos RL et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* ; 2010 ; 139(5):1316-24.

⁷⁹ Potapov EV et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2008 ; 27 : 1275-81.

⁸⁰ Dang NC et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25:1-6.

⁸¹ Klotz S et al. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *J Heart Lung Transplant* 2010 ; 29:45-52.

⁸² Boyle AJ et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. *J Heart Lung Transplant* 2003 ; 22:S205.

⁸³ Fitzpatrick JR et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008 ; 27:1286-92.

⁸⁴ Fitzpatrick JR et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 137:971-977.

⁸⁵ Takeda K et al. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable Left Ventricular Assist Device insertion. *J Heart Lung Transplant* 2014 ; 33(2):141-8.



Le ventricule droit est très différent du ventricule gauche. Les pressions sanguines sont bien inférieures dans le cœur droit. Côté gauche, le sang doit irriguer tous les organes, le cerveau plus haut, les extrémités des membres, très loin. Côté droit, il « suffit » d'envoyer le sang aux poumons voisins pour le ré-oxygéner. La conception même d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche à pompe centrifuge et à débit constant devrait être modifiée de manière significative pour les adapter à l'assistance ventriculaire droite.

À notre connaissance, un seul fabricant de dispositif d'assistance ventriculaire gauche implantable à pompe centrifuge a exprimé l'intention de rechercher son approbation en tant que dispositif d'assistance ventriculaire droite⁸⁶.

Quelques dispositifs d'assistance ventriculaire gauche à pompe centrifuge et à débit constant ont été testés à titre expérimental pour l'assistance biventriculaire^{87, 88}. Très peu de publications existent sur le sujet. Toutes désignent la conception pour le cœur gauche comme un défaut majeur : en l'état, « la pompe droite, dans un circuit de résistance pulmonaire normale pomperait plus de volume que la gauche, et résulterait dans un œdème pulmonaire. »

Les options pour éviter cette complication majeure sont :

- la réduction de la vitesse de la pompe en dessous des valeurs recommandées, ce qui pourrait causer une thrombose de la pompe ou une instabilité du rotor. Cette option doit donc être écartée car elle va à l'encontre de la conception même de la pompe ;
- le rétrécissement du conduit d'éjection, ce qui provoque l'augmentation de la résistance totale de la pompe et permet au volume nécessaire d'être pompé, tout en restant dans les limites de vitesse de rotation de la pompe.

Cependant, chez les patients avec une résistance vasculaire pulmonaire élevée, et en particulier non réversible, le rétrécissement devrait être moindre. [...] Un système de rétrécissement ajustable du conduit d'éjection serait donc souhaitable.

Une étude animale présentée récemment concluait que « dans le cadre d'un support biventriculaire, l'ajustement du débit du dispositif d'assistance ventriculaire droit par réglage de la vitesse de rotation de la pompe est limité, même en utilisant un conduit d'éjection d'un diamètre réduit⁸⁹ ».

Comment réaliser ces ajustements, comment les rendre dynamiques et automatiques, en bref autorégulés ? Aucune réponse n'est apportée à ces questions. C'est pourtant indispensable pour des patients à haut risque dont la stabilité hémodynamique à long terme ne peut en aucun cas être garantie. C'est cette autorégulation que proposera le projet de cœur artificiel CARMAT.

Dans le cadre d'une assistance biventriculaire, chaque dispositif est contrôlé indépendamment par deux contrôleurs portables séparés. L'absence de communication entre les deux contrôleurs limite sévèrement la synchronisation entre le dispositif d'assistance ventriculaire gauche et le dispositif d'assistance ventriculaire droit, de même que la réponse à la demande physiologique. La nécessité de transporter deux contrôleurs et deux packs de batteries limite évidemment la qualité de vie.

À ce jour, la majorité des dispositifs d'assistance ventriculaire à pompe rotative ont des vitesses de rotation fixes qui ne peuvent être modifiées que par les médecins en possession des codes d'accès. L'absence de synchronisation pèse donc sur la récupération du patient comme sur la gestion du dispositif (utilisation de ressources médicales pour le réglage).

De plus, les pompes à débit constant sont généralement réglées sur des vitesses de rotation basses permettant au ventricule gauche natif de créer une pression ventriculaire gauche, et de ce fait un débit pulsatile. Cependant, chez les patients très dégradés pour lesquels l'assistance biventriculaire est indiquée, le ventricule natif n'est plus en mesure de générer une pression ventriculaire gauche. Dans ce cas, la vitesse de rotation élevée requise de la pompe centrifuge engendre un débit non pulsatile.

Chez ces patients, les fonctions rénales et hépatiques sont le plus souvent déjà compromises et les effets à long terme d'un débit continu (non pulsatile) sur les organes, dans la circulation droite à faible pression n'ont pas été étudiés.

Aussi, dans le cadre de l'utilisation de deux systèmes, l'un à gauche et l'un à droite, la présence de 2 câbles percutanés augmente aussi sensiblement le risque d'infection, déjà élevé avec un seul système⁹⁰.

Les limitations sont donc inhérentes à la conception de ces dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. Elles demeurent une solution séduisante pour l'assistance ventriculaire gauche temporaire, une population de patients différente de celle à laquelle s'adressera CARMAT.

L'autorégulation physiologique du dispositif CARMAT répond au besoin de synchronisation des pompes entre la circulation pulmonaire et systémique. La réponse instantanée aux changements physiologiques est un élément critique pour la réhabilitation du groupe à haut risque des patients en insuffisance cardiaque biventriculaire.

L'assistance venant en parallèle du cœur natif, celui-ci continue à être soumis à une détérioration progressive. Notamment, l'expérience d'un support à long terme s'accumulant, il est constaté que des phénomènes de régurgitation de la valve aortique native⁹¹ (jusqu'à 38% des patients) et d'arythmies ventriculaires graves⁹² (jusqu'à 31% des patients) se manifestent rapidement à moyen terme. Ces complications peuvent nécessiter d'autres procédures, coûteuses ou risquées, comme l'implantation d'une valve ou d'un défibrillateur. Elles n'existent évidemment pas dans le cas d'un remplacement. Elles peuvent en revanche conduire les patients souffrant de telles complications à la nécessité d'une transplantation urgente ou d'une implantation d'un dispositif de remplacement biventriculaire comme celui de CARMAT.

Aucun des dispositifs actuellement approuvés n'a encore développé de solutions efficaces permettant de prévenir les complications de l'implantation à long terme de matériaux thrombogènes.

86 Site internet HeartWare® HeartWare International 2013 Fourth Quarter and Year-End Results Conference Call - Thursday, February 27, 2014.

87 Hetzer R et al. Long-term biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump. *J Heart Lung Transplant* 2010 ; 29:822-4.

88 Loforte A et al. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump: An additional contribution. *J Heart Lung Transplant* 2010 ; 29:1443-4.

89 Meyer AL et al. Biventricular Implantation of the HeartWare HVAD in an Animal Study. 2011 annual Meeting and Scientific Sessions, The International Society for Heart and Lung Transplantation. <http://www.abstracts2view.com/ishlt/>

90 Zierer A. Late-onset driveline infections : the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2007 Aug ; 84(2):515-20.

91 Toda K et al. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support *Ann Thorac Surg.* 2011 Sep ; 92(3):929-34.

92 Brenyo A et al. Risk of mortality for ventricular arrhythmia in ambulatory LVAD patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 May ; 23(5):515-20.

Métaux et polymères, sauf si leur conception ou leur nature induit une protéinisation de surface, comme l'ePTFE et le péricarde bovin utilisés exclusivement par CARMAT pour toutes les surfaces en contact avec le sang, sont thrombogènes : ils activent la chaîne de coagulation et donc créent des caillots sanguins, pouvant potentiellement bloquer une pompe au contact direct du flux sanguin ou migrer dans des sites dangereux comme le cerveau – avec un risque d'AVC (jusqu'à 20% des patients⁹³) – ou les poumons, au risque d'embolies pulmonaires.

Un article⁹⁴ publié en janvier 2014 dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* rapportait une augmentation significative du taux de thrombose de la pompe HeartMate II de 8,4% au lieu de 2,2% en mars 2011, avec une mortalité associée importante. Ces résultats – obtenus dans 3 centres – ne sont pas en ligne avec les données internes de Thoratec® ou celles du registre Intermacs (environ 4%).

Quoi qu'il en soit, il ne peut y avoir de thrombose des groupes motopompe dans le système CARMAT, puisque le sang n'est jamais au contact de ces groupes, grâce aux membranes biosynthétiques étanches au cœur de la propriété intellectuelle de la Société.

Pour limiter ces complications, ces dispositifs requièrent un traitement anticoagulant lourd et à vie (traitement de fluidification du sang). Ce traitement est contraignant, complexe et instable, et entraîne lui-même des complications⁹⁵ : trop, on risque des hémorragies sévères, pas assez, on risque une thrombose ou un AVC.

Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT est ainsi le seul dispositif conçu pour limiter les risques thromboemboliques par l'utilisation de matériaux – biologiques, hybrides ou synthétiques – à l'hémocompatibilité démontrée à long terme en usage clinique. Le traitement anticoagulant, que les essais cliniques permettront d'évaluer, pourrait être limité en termes d'intensité et de contraintes, et pourrait plus facilement être interrompu temporairement en cas de nécessité (intervention chirurgicale, même bénigne de type dentaire, explorations invasives par scopie...). C'est ce qui est le cas pour l'utilisation des valves biologiques qui permettent, au contraire des valves mécaniques, une anticoagulation réduite voire l'absence de traitement anticoagulant, et un arrêt temporaire possible en cas de besoin.

D'autres dispositifs d'assistance de la fonction ventriculaire gauche sont disponibles et/ou en cours d'essai cliniques⁹⁶.

On peut constater que ces dispositifs s'adressent à des patients différents de ceux visés par CARMAT et sont d'une substituabilité assez faible. Les dispositifs d'assistance ventriculaire permettent néanmoins à de nombreux patients de bénéficier d'une alternative à la transplantation – temporaire ou de plus long terme. Leur croissance est forte et a permis le développement d'une communauté médicale et scientifique dédiée aux problèmes de l'assistance circulatoire – qui constitue un environnement propice aux premiers pas cliniques, puis commerciaux du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT. Leurs succès ou difficultés ont également permis d'attirer l'attention de la communauté financière – notamment nord-américaine, ce qui constitue

un autre point d'intérêt pour CARMAT. Certaines sociétés récemment cotées comme HeartWare® ont connu un parcours boursier réussi et intéressant.

2.3.2.2 Cœurs artificiels orthotopiques « totaux » (*Total Artificial Heart* : TAH)

À l'instar d'une procédure de transplantation cardiaque, les cœurs artificiels orthotopiques « totaux » remplacent les deux ventricules défaillants, en implantant à leur place (remplacement orthotopique) deux volumes ventriculaires et un système permettant d'assurer un débit sanguin. Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT appartient à cette catégorie.

Le seul cœur artificiel total actuellement commercialisé en Europe et aux États-Unis l'est par la société éponyme à capitaux privés Syncardia⁹⁷.

Ce dispositif a été conçu dans les années 1970 et implanté pour la première fois en 1982 – sous le nom de Jarvik 7. Le patient a survécu 112 jours. En 1985, un patient atteint pour la première fois le stade de la transplantation après avoir survécu 9 jours avec ce cœur artificiel. En 1990, la FDA ferme la société Symbion, Inc., qui détenait les droits du Jarvik 7 et stoppe l'étude clinique en cours (IDE*) – en raison de violations de ses réglementations. La technologie est reprise par un centre universitaire en Arizona sous le nom de CardioWest™. Une nouvelle étude clinique redémarre en 1992 aux États-Unis, qui durera 10 ans et aboutira à l'approbation de la FDA en 2004 pour une indication d'attente de transplantation et au marquage CE en 2005. Entre-temps, une nouvelle société à fonds privés, Syncardia Systems, Inc., est créée en 2001 pour préparer puis assurer la commercialisation⁹⁸. Syncardia a annoncé la 1000^e implantation de son cœur artificiel en février 2012, soit 19 ans après le premier implant de décembre 1982. Le registre nord-américain Intermacs comptabilise 291 implants commercialisés (hors études) entre 2006 et septembre 2014⁹⁹.

Il s'agit ainsi d'un cœur artificiel dont la conception remonte à plus de 40 ans. Son fonctionnement repose sur un actionnement pneumatique. Des diaphragmes internes en polyuréthane sont activés par de l'air comprimé, généré par un compresseur, lui-même alimenté électriquement. Quatre valves mécaniques sont utilisées dans chaque dispositif. Deux tuyaux percutanés en plastique d'environ 2 mètres de long (7 pieds) relient le dispositif au compresseur externe, dont la version portable, le *Freedom™ portable driver*, pèse 6,12 kg (13,5 livres) hors accessoires de transport comme sac à dos ou sacoche, pour une autonomie de 3 heures¹⁰⁰.

Bien qu'il s'agisse d'implantations de relativement court terme (79 jours en moyenne), le taux de complications¹⁰¹ – notamment infectieuses (69,5% des 95 patients), hémorragiques (44%) et thromboemboliques (22%) de cette étude était élevé – probablement pour les mêmes raisons que celles détaillées au paragraphe précédent concernant les systèmes d'assistance (conception et matériaux).

93 Backes D et al. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg*.2012,doi : 10.1093/ejcts/ezs320.

94 Starling R et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med* 2014 ; 370:33-40.

95 Rossi M et al. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device ? *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2012, doi : 10.1093/icvts/ivs297.

96 Le lecteur est invité à effectuer ses propres recherches et à former sa propre opinion dans ce domaine. Par exemple, Jarvik 2000 (www.jarvikheart.com), Sunshine Heart (www.sunshineheart.com), etc.

97 www.syncardia.com – l'ensemble des informations concernant Syncardia sont tirées de leur site internet, sauf mention spécifique.

98 Les informations historiques sur le Jarvik 7 peuvent être consultées sur le site de la société Jarvik Heart www.jarvikheart.com.

99 www.intermacs.org – Statistical updates - Quarterly Statistical Report 2014 3rd Quarter.

100 Jaroszewski et al. The SynCardia freedom driver: A portable driver for discharge home with the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant* 2011 Jul 30(7):844-845.

101 FDA (2004) – Summary of Safety and Effectiveness Data – P030011 – disponible sur le site de Syncardia ou sur celui de la FDA.



Par ailleurs, Syncardia a obtenu en avril 2012 la désignation de *Humanitarian Use Device* (HUD* : dispositif à usage compassionnel) pour l'indication de traitement définitif en première intention pour son modèle de 70 cc. L'étape suivante était d'obtenir une *Investigational Device Exemption* (IDE) auprès de la FDA pour documenter par des données cliniques la soumission d'une *Humanitarian Device Exemption* (HDE). Le 6 janvier 2015, Syncardia a ainsi reçu l'accord de la FDA de conduire une étude sur 19 patients inéligibles à la transplantation. Cela lui permettra de commercialiser un maximum de 4 000 dispositifs par an aux États-Unis pour chaque modèle dans ces indications. Elle prévoit à terme de conduire une autre étude pour obtenir l'approbation, notamment en indication pédiatrique, d'un modèle de 50 cc. Syncardia a aussi, en 2014, qualifié l'utilisation de nouvelles valves mécaniques suite à l'arrêt de production par leur fabricant des 4 valves mécaniques que comporte chacun de ses dispositifs¹⁰².

Jusqu'au marquage CE en 2006 d'un premier compresseur réduit sur chariot, tous les patients devaient rester connectés à l'hôpital sur un compresseur/contrôleur de plusieurs mètres cubes, - familièrement appelé par les équipes soignantes *Big Blue*, - et ce jusqu'à leur transplantation. Dans l'étude FDA (disponible sur le site de la Société),

la durée moyenne d'implantation était de 79 jours, avec un maximum de 411 jours et une survie à 48 semaines d'environ 50%. Cette première génération de compresseur réduit a été approuvée au 2^e semestre 2012 aux États-Unis, et la deuxième génération - le *Freedom™ portable driver* - a été approuvée par la FDA en juin 2014, après avoir obtenu le marquage CE en 2010.

La possibilité d'un retour à domicile pour attendre un greffon a eu un effet multiplicateur immédiat sur les ventes de Syncardia (400% de 2010 à 2012). Cela contribue bien entendu à la qualité de vie mais aussi à des économies substantielles pour les systèmes de santé.

CARMAT ne peut que se réjouir des succès réglementaires, financiers ou commerciaux des acteurs du domaine. En effet, ils permettent de maintenir l'attention des communautés scientifiques comme financières, mettent en évidence les bénéfices escomptés des innovations de CARMAT et lui préparent la voie.

Le cœur total orthotopique est d'ailleurs la voie de recherche la plus dynamique du marché, confirmant le besoin important de ce type de dispositifs et le leadership de CARMAT dans ce domaine.

Par rapport à la transplantation, les avantages et inconvénients respectifs des systèmes actuels sont résumés dans le tableau suivant¹⁰³ :

	Transplantation	Systèmes d'assistance et cœurs artificiels
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ▶ État de l'art en matière de traitement définitif ▶ Activité physique normale possible ▶ Pronostic à long terme favorable 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Disponibilité immédiate ▶ Intervention planifiée ▶ Bon niveau d'activité physique
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Manque de donneurs et d'organes ▶ Risque de rejet ▶ Le greffon est exposé à des pathologies ▶ Risque de maladie coronarienne du greffon ▶ Risques liés à l'immunosuppression ▶ Insuffisance rénale Néoplasie (cancer) <ul style="list-style-type: none"> ▶ Susceptibilité aux infections ▶ Diabète ▶ Hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dépendance au dispositif ▶ Autonomie dépendante d'une alimentation électrique continue ▶ Infection du (des) câble(s) percutané(s) ▶ Risques liés à l'anticoagulation ▶ Hémorragies sévères ▶ AVC Dans le cas des assistances : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Arythmies cardiaques graves ▶ Régurgitation aortique ▶ Thrombose des pompes

Grâce à l'utilisation de technologies de rupture, comme les matériaux biologiques ou hémocompatibles pour limiter les risques liés à l'anticoagulation, ou les piles à combustible pour augmenter

l'autonomie et la qualité de vie des patients, CARMAT vise à diminuer sensiblement la majorité de ces inconvénients pour offrir une véritable alternative à la transplantation.

¹⁰² Slepian MJ et al. The SynCardia total artificial heart : in vivo, in vitro, and computational modeling studies. *Journal of Biomechanics* 46 (2013) 266-275.

¹⁰³ Adapté de Strüber M et al. The Current Status of Heart Transplantation and the Development of "Artificial Heart Systems". *Dtsch Arztebl Int* 2009 ; 106(28-29):471-7.

2.3.3 Stratégie de commercialisation

La Société pourra commercialiser son produit dans toute l'Europe à compter de l'obtention du marquage CE, sous réserve de l'application des systèmes nationaux de prise en charge du coût du dispositif (se référer au paragraphe 3.3.4 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux).

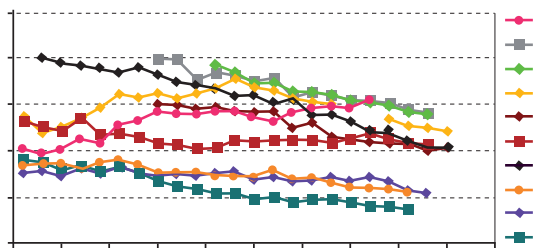
La Société considère par ailleurs que l'absence de remboursement n'est pas synonyme d'absence de ventes et de revenu. En effet, les hôpitaux de certains pays disposent de budgets propres pour financer l'innovation et des dispositifs de financement pré-remboursement existent dans de nombreux pays (NUB en Allemagne, STIC ou Forfait Innovation en France...).

La Société a par ailleurs été sélectionnée dans le cadre du programme EUnetHTA - SEED pour bénéficier d'un dialogue préliminaire avec les principales agences européennes d'évaluation de technologie de santé en amont du marquage CE. Ce dialogue préliminaire permettra à CARMAT de cerner les attentes des autorités, notamment en ce qui concerne la conformité des données cliniques requises pour l'obtention d'un remboursement approprié. Si ce dialogue n'implique bien entendu pas de garantie en matière de délai ou d'obtention du remboursement, il permettra à CARMAT de comprendre et mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à cette obtention dans un délai le plus réduit possible¹⁰⁴.

À ce jour, la Société envisage de procéder à la commercialisation par l'intermédiaire d'une force de vente directe dans les principaux pays européens, et d'un réseau de distributeurs dans les pays jugés moins stratégiques, au moins lors d'une première phase.

Le choix de cette option découle de deux facteurs :

- une sélection rigoureuse des indications et la nécessité d'un support technique et clinique à chaque implantation, support assuré principalement par la Société en phase de formation et de lancement ;



Mortalité des maladies cardiovasculaires (Europe)¹⁰⁵

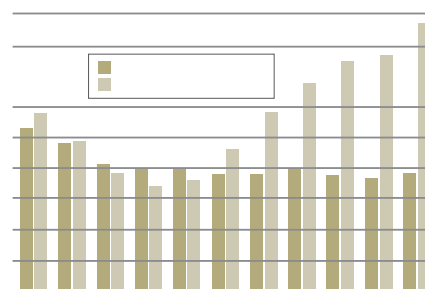
En 2014, pour une population 30% supérieure à celle de la France et une prévalence des maladies cardiovasculaires presque double, l'Allemagne¹⁰⁶ réalisait moins de transplantations cardiaques que la France¹⁰⁷ (294 vs. 423) et avait une liste d'attente de près du triple (858 vs. 336).

- une stratégie d'approche concentrique du marché, qui consistera à se focaliser dans un premier temps sur le cœur de cible, c'est-à-dire les centres actifs de transplantation cardiaque (au moins 20 transplantations cardiaques par an), puis les centres moins actifs, puis les centres disposant d'équipes dédiées à l'insuffisance cardiaque (chirurgie et cardiologie) mais ne disposant pas d'agrément de transplantation, puis enfin, si la réglementation locale le permet, tout centre de chirurgie cardiaque.

Cette approche devrait permettre des investissements progressifs. En effet, compte tenu du nombre très limité de greffons, le nombre de centres de transplantation cardiaque vraiment actifs - c'est-à-dire qui exploitent leur agrément et réalisent un volume suffisant de transplantations pour maintenir des équipes disponibles et entraînées - est très faible, de l'ordre de moins d'une dizaine dans chaque grand pays. Par exemple seulement 8 centres en Allemagne, 5 en France et 2 au Royaume-Uni réalisent plus de 20 transplantations par an.

La Société considère donc que, pour couvrir cette cible constituée uniquement de centres d'excellence, une force de vente directe est la réponse la plus appropriée dans les premières phases du développement commercial (horizon de 3 à 5 ans post-lancement commercial en Europe). À plus long terme, lorsque la Société disposera d'une base solide de données cliniques et médico-économiques et aura confirmé l'adoption par les centres d'implantation, des efforts d'éducation en direction des centres référents pourraient être entrepris afin d'élargir le recrutement et favoriser la croissance.

En ce qui concerne l'ordre dans lequel les différents pays européens seront abordés, il dépendra de la prévalence des maladies cardiovasculaires, de la taille des centres, et des systèmes nationaux de prise en charge du coût du dispositif. L'Allemagne arrive en tête dans ces trois critères.



Transplantation et liste d'attente - Allemagne

Il est de ce fait le pays qui a la plus grande expérience des systèmes d'assistance circulatoire (avant même les États-Unis où les dispositifs innovants sont généralement approuvés beaucoup plus tard qu'en Europe), qui comporte les plus grands centres européens en volume et qui dispose de procédures de financement pré-remboursement.

¹⁰⁴ Se référer au communiqué du 22 janvier 2015 - <http://www.eunethta.eu/seed> - <http://www.earlydialogues.eu/has/>

¹⁰⁵ Adapté de : European Heart Network - Cardiovascular statistics 2008 - www.ehnheart.org.

¹⁰⁶ Eurotransplant (registre des dons d'organes et transplantations pour l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Autriche, la Croatie et la Slovénie). www.eurotransplant.org.

¹⁰⁷ Activité de prélèvement et de greffe : organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2014 -- Site de l'Agence de biomédecine.



En Allemagne, un patient ayant besoin d'une transplantation se voit d'emblée offrir le choix entre un greffon ou un dispositif, en pleine connaissance du fait que le choix d'un dispositif le retire de la liste prioritaire pour un greffon. Des études ont démontré que le choix d'un dispositif procure au patient la même espérance de vie qu'une transplantation, lorsqu'il ne s'agit pas d'un choix de dernière minute quand la situation est très dégradée^{108, 109}.

L'Italie est également un marché attractif pour ces trois critères, malgré une absence de centralisation des décisions (approbations au niveau régional).

Établir des centres d'excellence à fort volume dans des pays sélectionnés permettrait la rationalisation des ressources cliniques et commerciales, le développement d'« ambassadeurs » et de centres de formation, et, à terme, d'envisager des formes de distribution indirecte pour d'autres pays.

Le développement d'une approche commerciale du marché américain est prématuré à ce stade, mais réclamerait probablement une association avec un acteur local, financier ou industriel.

En ce qui concerne la politique de fixation des prix, l'objectif de prix du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT reste compris entre 140 000 et 180 000 euros hors taxes. Cette fourchette de prix est en ligne avec les pratiques actuelles de remboursement des dispositifs disponibles. Par exemple, un dispositif implantable d'assistance monoventriculaire gauche est aujourd'hui remboursé en Europe entre 60 000 et 110 000 euros hors taxes (environ 90 000 euros hors taxes en France¹¹⁰). S'agissant d'un système, qui comprend une partie implantable, mais aussi des parties externes et des services pré ou post-opératoires associés, les variables d'ajustement sont nombreuses et pourraient permettre de s'adapter aux conditions de volume et de remboursement propres à chaque centre ou chaque marché.

Les procédures de remboursement sont multiples et différentes pour chaque pays. La force de vente serait donc dans un premier temps composée d'une part, de profils très cliniques pour assurer la formation et l'adoption par la communauté médico-chirurgicale et la collecte de données médico-économiques, et d'autre part, de spécialistes du remboursement.

Pour préparer son accès au marché, la Société a recruté en septembre 2014 un directeur du développement expérimenté, M. Éric Richez (se référer au paragraphe 4.3.1 Autres membres de la direction).

2.3.4 Stratégie industrielle

La phase d'industrialisation, qui débutera à l'issue des conclusions de la première vague d'essais cliniques, consistera en la mise en place des moyens de production au niveau de CARMAT et de ses sous-traitants.

2.3.4.1 Le choix d'un modèle d'intégration

Fort de son bureau d'études chevronné, la Société conçoit ou spécifie l'ensemble des éléments composant le projet de cœur artificiel CARMAT, y compris ses éléments externes, ainsi que tous les outils auxiliaires, le packaging, les systèmes et les méthodes destinés à la validation (bancs d'essais) et à la production de composants, de sous-ensembles et du système (salle blanche). Elle a ainsi développé une propriété intellectuelle forte (se référer au paragraphe 2.4 Recherche et développement, brevets et licences) concernant l'ensemble de ces éléments comme la chaîne d'intégration. Néanmoins, compte tenu du nombre très important de spécialités et de compétences qu'impliquent chaque composant et sous-ensemble du système, il était exclu de pouvoir tous les développer et encore moins de les produire en interne.

Par exemple, la Société n'a pas développé et fabriqué de capteurs de pression mais utilisé un modèle miniature précis et récent utilisé dans l'aéronautique. Elle a en revanche développé toute la procédure de caractérisation de ces capteurs, ainsi que spécifié l'électronique et le code logiciel qui permettent son utilisation dans la prothèse. Cette électronique est elle aussi sous-traitée, la fabrication de cartes électroniques requérant des volumes de fabrication très importants pour rentabiliser les installations et les équipements, volumes que la Société n'atteindrait pas sur la seule production pour le cœur artificiel.

La Société a donc adopté un modèle d'intégration : elle conçoit et spécifie, mais confie la fabrication de la plupart des éléments à des sous-traitants spécialisés, reconnus dans leur domaine d'activité et

sélectionnés à l'issue de consultations rigoureuses – éléments qu'elle intègre ensuite dans sa salle blanche.

CARMAT intègre des composants et sous-ensembles provenant de fournisseurs très différents par leur taille, leurs méthodes et leurs domaines de compétence. La Société dispose ainsi de plus de 80 fournisseurs d'éléments ou de prestations liés à la partie implantable d'un système CARMAT.

Le défi, pour une jeune entreprise comme CARMAT, consiste à fédérer ces entreprises aux origines et méthodes hétérogènes – certains étant de grands groupes sous-traitants du domaine spatial, d'autres des très petites entreprises proches de l'artisanat – autour de méthodes et de processus communs et stricts, comme l'exigent l'univers des technologies médicales et les autorités réglementaires. Cette coordination concerne les aspects techniques, logistiques et surtout qualité. Des efforts conséquents ont été consentis par la Société pour valider et qualifier ces fournisseurs, de sorte que chacun d'entre eux se conforme au niveau d'exigence de qualité très élevé requis par le domaine des dispositifs médicaux implantables actifs.

Le mode de fonctionnement de CARMAT, ses méthodologies et ses processus d'intégration sont donc identiques à ceux d'un grand groupe dans la gestion d'un projet aussi complexe que celui du cœur artificiel bioprothétique. La création de cette filière constitue un accomplissement à part entière, créateur de valeur pour CARMAT comme pour l'ensemble de l'industrie française.

En parallèle, la Société poursuit activement une stratégie de développement de deuxième source d'approvisionnement, notamment pour la transformation de matières premières critiques ou la fourniture de composants clés. Initier une deuxième source implique notamment de sélectionner un nouveau fournisseur, de l'aider à réaliser ses premières pièces, puis de les qualifier en s'assurant que chaque pièce

¹⁰⁸ Komoda T et al. Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Oct ; 27(10):1108-14.

¹⁰⁹ Beyersdorf F. Heart Transplant and Artificial Heart Systems. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 July ; 106(28-29):469-470.

¹¹⁰ Liste des Produits et Prestations remboursables – LPP (ameli. fr) : le prix unitaire réglementé (arrêté du 29/11/2012) du HeartMate II[®] monoventriculaire est de 87 565 euros.

provenant d'une source est strictement identique à celles provenant d'une autre source, y compris dans la documentation qui l'accompagne pour satisfaire à la traçabilité. Il s'agit d'un travail important mais indispensable pour réduire la dépendance de la Société à l'égard de ses fournisseurs, et anticiper la phase d'industrialisation.

La Société s'adapte continuellement aux enjeux de l'industrialisation et de la production des prothèses en quantité plus importante et avec un niveau de qualité contrôlé et maîtrisé.

2.3.4.2 La production internalisée et les capacités de production

En revanche, la Société a tenu à conserver en interne la production des éléments biosynthétiques de la prothèse (biomembrane ventriculaire, habillage des ventricules et des interfaces de connexion aux oreillettes) protégés par de nombreux brevets et par le secret industriel.

La salle blanche dont dispose CARMAT comporte deux zones distinctes, l'une en classe ISO 5 servant à la fabrication et à la stérilisation des éléments biosynthétiques et ventriculaires internes, l'autre ISO 7 où les autres éléments, essentiellement sous-traités, sont assemblés autour de ce « cœur de cœur » stérile. La fabrication, l'intégration et la stérilisation des prothèses sont ainsi réalisées dans cet environnement contrôlé par un personnel spécialisé et hautement qualifié.

En 2015, dix prothèses, huit systèmes portés et neuf kits d'outils auxiliaires (accessoires d'implantation, dispositif de connexion aux oreillettes, conduits vasculaires...) ont été produits ou reconditionnés pour les besoins des tests précliniques et cliniques, malgré une suspension de la production de plusieurs mois pour analyse des processus.

Il est à noter que l'implantation de chaque patient requiert que deux prothèses soient présentes dans le centre d'implantation pour chaque procédure, au cas où un problème – par exemple de dé-stérilisation accidentelle – se produirait.

La Société a comme objectif de produire une trentaine de systèmes en 2016. La capacité de production maximum au sein de la salle blanche actuelle de CARMAT est d'environ 200 prothèses par an. Des capacités de production supplémentaires devront être considérées pour des volumes plus importants.

En 2014, la Société s'est réorganisée pour s'adapter aux enjeux de l'industrialisation et de la production des prothèses en quantité plus importante et avec un niveau de qualité contrôlé et maîtrisé. Dans ce cadre, une direction de la production a été créée et dotée des moyens lui permettant d'assurer un flux continu des sous-traitants, depuis les

fournisseurs de matières premières à la fourniture des systèmes aux centres chirurgicaux dans un concept d'usine étendue.

2.3.4.3 Les principaux partenaires

Dans le cadre du financement Bpifrance (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants), le projet de cœur artificiel bioprothétique s'est construit autour de CARMAT en qualité de chef de file avec quatre autres partenaires dans des domaines de recherche et développement complémentaires, permettant ainsi de participer au développement d'une filière de haute technologie dans le domaine du dispositif médical :

- Dediene Santé est une PME spécialisée dans la conception, la fabrication, la mise sur le marché et la distribution d'implants chirurgicaux, principalement dans le domaine de l'orthopédie. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, Dediene Santé développe les ensembles en PEEK biocompatible constituant les parties structurelles de la prothèse. Ce développement se fait dans un environnement dédié à CARMAT permettant d'éviter toute pollution provenant de matériaux non implantables ;
- Iréis¹¹¹ (anciennement dénommé HEF R&D) est une filiale du groupe HEF, spécialisée dans l'ingénierie des surfaces et à l'origine de l'invention de nombreux traitements et revêtements de surface à usage tribologique ou anticorrosion depuis 1953. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, Iréis réalise la qualification du groupe motopompe, qui représente une partie critique de la prothèse ;
- PaxiTech¹¹² est un essaimage technologique du CEA créé en septembre 2003, dont l'objectif est de produire et commercialiser des piles à combustible portables ainsi que des composants de pile à combustible, quelle que soit leur gamme de puissance. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, PaxiTech développe une pile à combustible qui serait utilisée à terme comme source d'énergie externe portable et qui apportera une autonomie de plus de douze heures au patient. PaxiTech réalise également l'intégration de la pile à combustible avec le réservoir d'hydrogène de façon à obtenir une solution alternative aux batteries portables ;
- forte d'une expérience de presque 50 ans (société créée en 1959), Vignal Artru Industries (groupe Pack'Aero¹¹³) est une PME spécialisée dans la réalisation de microsystèmes mécaniques de haute précision. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, VAI produit les ensembles « groupe motopompe » (GMP), constitués de deux micro-pompes et d'un conduit. VAI prend en charge l'intégration de ces groupes, les différents tests de caractérisation et de rodage, ainsi que les dossiers de recette des ensembles groupe motopompe.

2.3.5 Stratégie réglementaire

2.3.5.1 Contexte français et européen

Le cœur CARMAT est un dispositif médical implantable actif (DMIA) et doit à ce titre satisfaire notamment aux Exigences Essentielles des directives 90/385/EEC et 93/42/EEC pour obtenir le marquage CE.

Il s'agit d'un processus très rigoureux dont CARMAT a déjà franchi avec succès la première étape grâce à sa certification ISO 13485-9001 en juillet 2011. Les audits annuels de re-certification ont eux aussi été franchis avec succès en mai 2012, en mai 2013, puis en juin 2014.

¹¹¹ Lettre aux actionnaires n° 5 - Janvier 2014.

¹¹² Lettre aux actionnaires n° 2 - Juillet 2012.

¹¹³ Lettre aux actionnaires n° 3 - Janvier 2013.



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

MARCHÉ ET STRATÉGIES

Les exigences essentielles mentionnées dans les diverses directives applicables aux dispositifs médicaux, sont les suivantes :

- les dispositifs médicaux ne doivent pas compromettre l'état clinique ni la sécurité des patients ;
- ils ne doivent en outre pas présenter de risques pour les personnes qui les implantent, ni pour des tiers ;
- ces dispositifs sont tenus d'atteindre les performances déterminées par le fabricant ;
- ils doivent être conçus de manière à ce qu'ils puissent résister aux conditions de stockage et de transport.

Ces exigences sont ainsi décrites en termes plutôt généraux afin de couvrir un large éventail de technologies. Les fabricants doivent passer en revue chaque exigence essentielle afin de déterminer si elle s'applique au dispositif, puis identifier la norme harmonisée européenne qui permet de démontrer la conformité à cette exigence essentielle. L'obligation d'être conforme aux exigences essentielles doit être la priorité du fabricant afin de s'assurer que toutes les mesures nécessaires ont été prises pour que le dispositif ne compromette pas la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et, le cas échéant, d'autres personnes, une fois installé, maintenu et utilisé correctement, selon l'usage prévu étant entendu que les risques éventuels liés à son utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

La conformité aux exigences essentielles doit être considérée aussi bien comme un objectif (le respect de la sécurité et de la santé), que comme un moyen d'atteindre l'objectif. Selon les directives européennes, chaque étape du processus de marquage CE doit tenir

compte, en plus des considérations de sécurité et de l'usage prévu du dispositif, d'autres aspects tels que la conception ou les propriétés concernant la construction, la protection contre le rayonnement, les risques mécaniques, thermiques et électriques, ou la mesure de la fonction ou bien encore l'étiquetage.

Le marquage CE par déclaration CE de conformité repose sur un audit complet du système qualité avec une évaluation de tous les processus de la Société et un focus sur les activités liées au produit. Il faut ensuite constituer un dossier technique exhaustif, comprenant, outre les éléments de conception, le dossier de gestion des risques et toutes les données de vérification et validation - notamment les résultats des essais cliniques. Puis, la Société devra se soumettre à l'audit d'un organisme notifié indépendant qui vérifiera le dossier technique et tous les processus liés au produit et à l'organisation, chez CARMAT et si besoin chez ses sous-traitants. Une fois cet audit passé avec succès, CARMAT pourra obtenir le marquage CE, qui autorise la commercialisation du produit dans toute la communauté européenne. Certains états membres ont mis en place des conditions supplémentaires concernant, par exemple, l'enregistrement ou la notification de mise sur le marché.

En cas de succès des essais cliniques, et sous réserve d'absence de difficulté notamment dans la poursuite des essais précliniques ou le rythme de recrutement des patients, le dossier de marquage CE complet sur le projet de cœur artificiel bioprothétique sera soumis à l'organisme notifié. Le processus de validation par l'organisme notifié prend alors en général de six semaines à quelques mois. Ce processus est résumé dans l'illustration ci-après (se référer au paragraphe 3.2 Risques relatifs à l'activité de la Société et 3.3 Risques réglementaires et juridiques pour les risques liés notamment aux essais précliniques, cliniques et au marquage CE).



Source CARMAT - Procédure de marquage CE

2.3.5.2 Réglementation américaine

La mise sur le marché du cœur CARMAT aux États-Unis d'Amérique est conditionnée par l'obtention d'une approbation (PMA : Premarket Approval) délivrée par l'autorité sanitaire américaine (FDA : Food & Drug Administration). Avant le dépôt de demande d'obtention de cette PMA auprès de la FDA, CARMAT devra compléter le dossier clinique existant avec de nouveaux tests précliniques ainsi qu'avec les données issues d'une nouvelle étude clinique multicentrique portant sur une plus large population (se référer au paragraphe 3.2.4 Risques liés aux études cliniques aux États-Unis). La réalisation aux États-Unis de cette étude est elle-même conditionnée à l'obtention d'une autorisation (IDE : Investigational Device Exemption) de la FDA, fondée notamment sur l'ensemble des données précliniques (essais techniques, essais animaux, etc.) requises du promoteur et les données cliniques recueillies dans d'autres pays.

En avril 2015, la FDA a publié un document d'orientation « *Expedite Market Access* ». Cette approche est réservée aux produits adressant des besoins médicaux non couverts par les thérapeutiques existantes. Les dossiers sont traités de façon prioritaire par la FDA avec une réponse inférieure aux 120 jours actuellement nécessaires. CARMAT remplit les deux principaux critères nécessaires à cette éligibilité, qu'ils soient basés sur l'urgence médicale « *ex : intended to treat or diagnose a life-threatening or irreversibly debilitating disease or condition* » ou bien sur le besoin médical « *address an unmet need* ». Le nombre de patients traitables ne semble pas limité dans le cas de « *l'expedite market access* ».

Une alternative utilisée par de nombreux systèmes similaires (Abiocr, Syncardia...) est de soumettre en premier lieu à la FDA une demande pour obtenir la désignation de dispositif à usage compassionnel (HUD : Humanitarian Use Device) pour une indication en traitement définitif (Destination Therapy). Sur la base d'une assurance raisonnable de

la sécurité et de l'efficacité du dispositif, notamment au travers de résultats de tests sur banc, sur l'animal ou de données cliniques déjà disponibles par ailleurs, la FDA peut alors autoriser une étude plus restreinte qu'une IDE pour obtenir l'accès au marché (HDE : Humanitarian Device Exemption). Si elle limite l'indication à 4 000 patients par an, cette voie est plus rapide, requiert moins de patients qu'une IDE (une vingtaine contre une centaine) et permet de développer progressivement et à moindre coût les compétences et partenariats nécessaires à la mise en place d'une IDE. Par exemple, Syncardia a débuté en 2015 une étude HDE sur 19 patients dans l'indication de traitement définitif.

Il est parfois possible d'obtenir le financement de la prothèse lors d'une HDE comme d'une IDE, le promoteur n'ayant dans ce cas à financer que les coûts d'étude. La Société a débuté en 2014 des travaux exploratoires pour l'élaboration de sa stratégie réglementaire aux États-Unis. Dans une optique de prudence, la Société a pour l'instant prévu d'attendre d'être au moins à mi-parcours de son étude pivot européenne pour débiter des activités d'ordre réglementaire aux États-Unis, activités dont la durée pourrait être comprise entre 2 et 4 ans en fonction des ressources allouées à cet effort, du type d'étude autorisé et du rythme de recrutement de cette étude.

Cette stratégie prudente pourrait permettre d'une part, d'intégrer certaines données cliniques acquises en Europe dans le dossier FDA (l'objectif étant que la majorité des centres européens retenus pour l'étude pivot soient agréés par la FDA).

Ce calendrier pourrait être accéléré si la Société parvenait à sécuriser des ressources plus importantes ou concluait un accord avec un partenaire local, industriel ou financier (se référer au paragraphe 3.2 Risques relatifs à l'activité de la Société, et 3.3 Risques réglementaires et juridiques pour les risques liés notamment aux essais précliniques et cliniques aux États-Unis).

2.3.6 Stratégie d'innovation – applications des savoir-faire

CARMAT est une jeune entreprise d'à peine sept ans d'existence, mais elle bénéficie déjà, grâce à son historique sur le projet de cœur artificiel bioprothétique et grâce à ses équipes, d'un double savoir-faire exceptionnel et unique issu de plus de 15 années de développement et de collaboration entre le monde médical et le monde de l'aéronautique et du spatial, dans la mise en œuvre de biomatériaux et de technologies de pointe appliquées au domaine du cœur artificiel bioprothétique.

Au-delà, des apports propres à l'univers médical et à l'univers de l'aéronautique et du spatial, la Société a également su réunir des compétences qui n'avaient jamais eu l'habitude de collaborer ensemble sur un projet aussi complexe et acquérir chacun des savoir-faire propres à ces domaines.

C'est la raison pour laquelle, forte de cette capacité unique à créer des synergies entre les compétences de l'industrie et du monde médical, CARMAT entend, au-delà du domaine du cœur artificiel bioprothétique,

s'atteler dans le futur au développement de nouvelles applications de ses savoir-faire dans le domaine cardiovasculaire. Des dispositifs originaux simples dérivés de la recherche déjà réalisée par CARMAT et des brevets détenus, notamment en ce qui concerne les bio matériaux hémocompatibles pourraient aussi être développés. Des produits dérivés de brevets déjà déposés – notamment dans les domaines de la simulation numérique et des ancillaires d'implantation – pourraient donner également lieu à une exploitation commerciale ou à la cession de droits. Des services originaux pourraient être commercialisés.

Toutefois, la Société ne prévoit pas de consacrer de ressources à ces applications potentielles tant que le projet de cœur artificiel n'a pas abouti. En revanche, elle poursuit une politique agressive de protection de sa propriété intellectuelle (se référer au paragraphe 2.4 Recherche et développement, brevets et licences) et assure une veille technologique permanente des technologies et méthodes correspondant à ses domaines d'activité.



2.3.7 Calendrier prévisionnel du projet

À la date du présent document de référence, le calendrier prévisionnel du projet est le suivant :

Domaine d'activité	1 ^{er} semestre 2016	2 ^{ème} semestre 2016	2017 - 2018
Scientifique	▶ Participation aux congrès de l'ISHLT (Washington).	▶ Participation aux congrès de l'EACTS (Barcelonne), EUMS (Berlin).	▶ Participation aux congrès de l'ISHLT, de l'EACTS, de l'EUMS.
Clinique : étude pivot	▶ Obtention des autorisations nécessaires à l'étude pivot en France ou dans d'autres pays.	▶ Premières implantations pour l'étude pivot.	▶ Finalisation des implantations pour l'étude pivot.
Clinique : marquage CE	▶ Soumission de la stratégie de marquage CE.	▶ Soumission modulaire du dossier technique de marquage CE.	▶ Soumission du module clinique du dossier de marquage CE.
Commercial	▶ Validation avec le SEED de l'adéquation du protocole avec les attentes des principales agences européennes en vue du remboursement.	▶ Poursuite du dialogue avec le SEED et déploiement des discussions avec les principales agences européennes.	▶ Recrutement de la force de vente et clinique. Obtention du remboursement dans les pays cibles. Lancement commercial en Europe.
Industriel	▶ Sécurisation des éléments clés de la supply chain. Déploiement de l'ERP sur la gestion de production.	▶ Adaptation des process de production des composants et équipements pour assurer une meilleure répliquabilité.	▶ Extension des capacités de production.

Ce calendrier prévoit l'obtention des autorisations nécessaires à l'étude pivot durant le 1^{er} semestre 2016, faisant suite à la finalisation de l'essai de faisabilité en janvier 2016. Le calendrier présenté dans le document de référence 2014 prévoyait respectivement le 2^{ème} semestre 2015 et le 1^{er} semestre 2015 pour ces deux étapes. Le nouveau calendrier prend en compte le temps passé pour identifier la cause du dysfonctionnement de la prothèse survenu en mai 2015, développer et mettre en œuvre la solution industrielle. Ce calendrier est fondé sur l'ensemble des éléments dont la Société a connaissance à ce jour. Toutefois, dans un contexte d'innovation technologique, industrielle et réglementaire, des éléments peuvent se révéler postérieurement à la publication de ce

document, qui pourrait influencer ce calendrier de manière positive ou négative. Des étapes scientifiques et réglementaires importantes décrites aux paragraphes 1.3, 2.2.3, 2.3.7 et au paragraphe 5.7.1 doivent encore être franchies avant que la prothèse puisse, le cas échéant, poursuivre son développement clinique, et déposer un dossier de marquage CE, préalable à la commercialisation en Europe, au plus tôt fin 2017.

Le lecteur est invité à se référer au paragraphe 3. Facteurs de risques, pour une appréciation éclairée de ce calendrier, ainsi qu'aux communiqués réguliers de la Société sur l'avancement du projet.

2.4 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

2.4.1 Recherche et développement

Se référer aux paragraphes 2.2.3 Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT, 2.3.6 Stratégie d'innovation - applications des savoir-faire, et à la note 6.4.4.2 de

l'annexe comptable au paragraphe 6.4 Annexe aux comptes annuels du présent document de référence.

2.4.2 Propriété intellectuelle

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur des dispositifs médicaux. CARMAT

dépose régulièrement des demandes de brevets afin de protéger ses innovations.

2.4.2.1 Brevets

Le portefeuille de brevets de CARMAT se compose de dix brevets détenus en nom propre, classés en deux catégories, d'une part les brevets liés à l'architecture du projet de cœur artificiel bioprothétique

et d'autre part les brevets liés aux matériaux hémocompatibles et aux sous-ensembles de la prothèse.

Ces brevets sont détaillés ci-dessous :

Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt/ publication	Date de dépôt	Statut
« Prothèse cardiaque implantable à chambres ventriculaires indépendantes »	France	FR9812941 FR2784585	15/10/1998	Délivré le 26/01/2001 Expiration prévue : 15/10/2018
	France	FR0605333 FR2902345	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
« Prothèse cardiaque monobloc implantable en position anatomique »	Europe	EP07290725.6 EP1867352	11/06/2007	Délivré le 15/07/2009 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000962 WO2007/144497	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
« Prothèse cardiaque monobloc implantable »	France	FR200800184 FR2926223	14/01/2008	Délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 14/01/2028
	Europe	EP09290009.1 EP2078533	07/01/2009	Délivré le 12/01/2011 Expiration prévue : 07/01/2029
	International	PCT/FR2009/000008 WO2009/112662	07/01/2009	Publié le 17/09/2009
« Matériau hémocompatible composite et son procédé d'obtention »	France	FR0511430 FR2892939	10/11/2005	Délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 10/11/2025
	Europe	EP06291657.2 EP1785154	25/10/2006	Délivré le 23/09/2009 Expiration prévue : 25/10/2026
	International	PCT/FR2006/002471 WO2007/054637	07/11/2006	Publié le 18/05/2007
« Pompe volumétrique rotative à encombrement radial réduit »	France	FR0604206 FR2900988	12/05/2006	Délivré le 01/01/2010 Expiration prévue : 12/05/2026
	Europe	EP7290571.4 EP1855005	07/05/2007	Délivré le 28/01/2009 Expiration prévue : 07/05/2027
	International	PCT/FR2007/000778 WO2007/135261	07/05/2007	Publié le 29/11/2007
« Dispositif de connexion rapide entre une prothèse cardiaque totalement implantable et des oreillettes naturelles »	France	FR0605331 FR2902343	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290723.1 EP1867350	11/06/2007	Délivré le 24/09/2008 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000959 WO2007/144495	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
« Dispositif de raccordement entre une prothèse cardiaque et les oreillettes naturelles »	France	FR0605332 FR2902344	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290724.9 EP1867351	11/06/2007	Délivré le 24/09/2008 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000960 WO2007/144496	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
« Procédé pour la réalisation d'un objet hémocompatible de configuration complexe et objet ainsi obtenu »	France	FR0703339 FR2915903	10/05/2007	Délivré le 4/06/2010 Expiration prévue : 10/05/2027
	Europe	EP08290405.3 EP1992369	28/04/2008	Publié le 19/11/2008
	International	PCT/FR2008/000607 WO2008/145870	28/04/2008	Publié le 04/12/2008
« Procédé pour l'obtention d'un matériau hémocompatible composite et matériau obtenu »	France	FR1001724 FR2959134	22/04/2010	Délivré le 13/07/2012 Expiration prévue : 22/04/2030
	Europe	EP11161291.7 EP2380608	06/04/2011	Délivré le 12/09/2012 Expiration prévue : 06/04/2031
	International	PCT/FR2011/050768 WO2011/131887	06/04/2011	Publié le 27/10/2011
« Prothèse pour assurer le raccordement d'un canal anatomique »	France	FR1152364 FR2972919	22/03/2011	Délivré le 04/07/2014 Expiration prévue : 22/03/2031
	Europe	EP12158011.2 EP2502577	05/03/2012	Publié le 26/09/2012
	International	PCT/FR2012/050449 WO2012/127145	05/03/2012	Publié le 27/09/2012
« Endoprothèse tissulaire et procédé pour sa réalisation »	France	FR1500457	10/03/2015	



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

Dans le cadre de l'opération de financement annoncée par CARMAT en date du 26 février dernier, il est précisé que certains de ces différents brevets ont été nantis au profit de Matra Défense (Airbus Group) et des fonds gérés par Truffle Capital s'étant engagés à souscrire à l'émission d'obligations permettant à la Société de bénéficier d'une enveloppe de 4,0 millions d'euros à court terme. Ce financement obligataire est mis en place dans l'attente de la bonne réalisation des opérations

d'augmentation de capital réservée et de placement privé soumises au vote de l'assemblée générale extraordinaire devant avoir lieu le 12 avril 2016 (se référer aux paragraphes 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société et 3.5.8 Risques de liquidité pour plus de détails sur ces opérations).

Le tableau ci-après détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes, par pays ou zone géographique :

Pays/Zones géographiques	Brevets accordés	Demandes de brevets en instance
Brevets nationaux	172	31
Afrique du sud	8	1
Allemagne	8	0
Australie	7	2
Autriche	8	0
Belgique	8	0
Canada	7	2
Chine (République populaire de)	7	1
Corée du Sud	7	2
Danemark	6	0
Espagne	8	0
États-Unis d'Amérique (USA)	4	5
Fédération de Russie	7	2
France	10	1
Grèce	6	0
Inde	0	9
Irlande	6	0
Italie	8	0
Japon	8	1
Norvège	3	5
Pays-Bas	7	0
Pologne	8	0
Royaume-Uni	8	0
Suède	8	0
Suisse	8	0
Turquie	6	0
Brevets Européens (E.P.O)	0	1
International (O.M.P.I.)	0	0
TOTAL	172	32

2.4.2.2 Accords de licence exclusive

2.4.2.2.1 Contrat de licence exclusive avec l'Université Pierre et Marie Curie

Aux termes d'un contrat de licence exclusive en date du 17 juin 1993, modifié par un avenant n° 1 en date du 27 juin 1995 et par un avenant n° 2 en date du 12 novembre 1997, l'Université Pierre et Marie Curie a concédé à Matra Défense le droit de mettre en œuvre le brevet n° 8800381 pour envisager des études et des développements complémentaires en vue de la réalisation de prototypes de cœurs artificiels implantables chez l'homme.

Si initialement Matra Défense a utilisé les droits de propriété industrielle ainsi consentis, CARMAT a repris le bénéfice de cette licence, ce que

l'Université Pierre et Marie Curie a accepté par le biais d'un protocole d'accord dûment signé entre l'Université Pierre et Marie Curie, Matra Défense, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier et CARMAT. Dans le cadre de ce protocole, (i) l'Université Pierre et Marie Curie a renoncé expressément au bénéfice éventuel de tous droits de propriété intellectuelle liés ou résultant directement ou indirectement des travaux concernant le projet de cœur artificiel bioprothétique et a reconnu que CARMAT était le titulaire exclusif de tous les droits de propriété intellectuelle qui auraient pu être attribués à l'Université Pierre et Marie Curie ; et (ii) en contrepartie, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier a cédé à titre gratuit, en son nom et pour son compte ainsi que dans l'intérêt de Matra Défense, 400 actions CARMAT (équivalent à 10 000 actions CARMAT après division du nominal par 25) au profit de l'Université Pierre et Marie Curie.

2.4.2.2.2 Contrat de licence exclusive avec le Centre technique des industries mécaniques

Aux termes d'un accord-cadre en date du 30 octobre 2001, modifié par un premier avenant en date du 28 août 2002, le Centre technique des industries mécaniques (le CETIM) a concédé au Professeur Carpentier un droit exclusif de mise en œuvre du brevet français n° 2760973 portant sur le projet de cœur artificiel totalement implantable pour la durée de sa protection restant à courir à la date de signature (le

brevet concerné expirant le 25 septembre 2018) et ce, en contrepartie du paiement des frais se rapportant à l'entretien du brevet concerné.

Cette licence a été concédée sans contrepartie financière. CARMAT a repris le bénéfice de cette licence, ce que le CETIM a accepté par le biais d'un second avenant à l'accord-cadre, signé le 2 octobre 2008 entre le CETIM et le Professeur Carpentier.

À ce jour, le brevet européen n° EP0971756 (équivalent au brevet français n° 2760973) est en vigueur en France, en Allemagne et en Grande Bretagne (expiration le 18 mars 2018).

2.4.2.3 Marques

La Société a déposé le nom de marque « CARMAT » dans les pays ou zones géographiques suivantes :

Marque	Numéro d'enregistrement	Statut	Date de dépôt	Date de renouvellement	Territoires	Classes
CARMAT	023184827	Couverture complète	23/09/2002	30/09/2022	France	9, 10, 42
CARMAT	007374821	Couverture complète	29/10/2008	29/10/2018	Communautaire (Union Européenne)	10, 42
CARMAT	1022720	Couverture complète	19/06/2009	19/06/2019	International Désignations Chine, Japon, Suisse, Fédération de Russie	9, 10, 42 10,42
CARMAT	3663230	Couverture complète	07/01/2009	04/08/2019	États-Unis d'Amérique (USA)	10, 42
CARMAT	1442665	Couverture complète	25/06/2009	27/09/2026	Canada	10, 42
CARMAT	200911637 ⁽¹⁾	Déposée	24/06/2009	24/06/2019	Afrique du Sud	10, 42
CARMAT	1838058	Couverture complète	09/07/2009	09/07/2019	Inde	10, 42

(1) Numéro de Dépôt.

Dans le cadre de l'opération de financement annoncée par CARMAT en date du 26 février dernier, il est précisé que ces différentes marques ont été nanties au profit de Matra Défense (Airbus Group) et des fonds gérés par Truffle Capital s'étant engagés à souscrire à l'émission d'obligations permettant à la Société de bénéficier d'une enveloppe de 4,0 millions d'euros à court terme. Ce financement obligataire est mis en place dans l'attente de la bonne réalisation des opérations

d'augmentation de capital réservée et de placement privé soumises au vote de l'assemblée générale extraordinaire devant avoir lieu le 12 avril 2016 (se référer aux paragraphes 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société et 3.5.8 Risques de liquidité pour plus de détails sur ces opérations).

2.4.2.4 Nom de domaines

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Date de réservation	Échéance de renouvellement
carmatsas.com	29/10/2008	29/10/2016
carmatsas.fr	29/10/2008	29/10/2016
carmatsas.eu	29/10/2008	29/10/2016
carmat.tel	23/03/2009	23/03/2016
carmatsa.fr	29/04/2010	29/04/2016
carmatsa.com	29/04/2010	29/04/2016
carmatsa.eu	29/04/2010	29/04/2016
carmatsa.tel	29/04/2010	29/04/2016



2

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

3

FACTEURS DE RISQUES

3.1 RISQUES RELATIFS AU MARCHÉ SUR LEQUEL INTERVIENT LA SOCIÉTÉ 60

3.1.1	Risques liés à la taille du marché	60
3.1.2	Risques liés à la concurrence	60
3.1.3	Risques d'échec commercial	61
3.1.4	Risques liés à la réalisation d'opérations de croissance externe	61

3.2 RISQUES RELATIFS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ 62

3.2.1	Risques de dépendance à l'égard d'un seul produit, le cœur artificiel bioprothétique	62
3.2.2	Risques liés aux résultats futurs des études cliniques	62
3.2.3	Risques liés aux retards des études cliniques	63
3.2.4	Risques liés aux études cliniques aux États-Unis	63
3.2.5	Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques	63
3.2.6	Risques liés au ralentissement des efforts de la Société en matière de formation des chirurgiens cardiaques	64
3.2.7	Risques liés à l'adoption du cœur artificiel bioprothétique CARMAT par les chirurgiens cardiaques, cardiologues, professionnels de santé et leaders d'opinion	64
3.2.8	Risques de dépendance vis-à-vis des partenariats et collaborations stratégiques actuels et futurs	65
3.2.9	Risques liés à l'externalisation de la fabrication des composants du cœur artificiel bioprothétique	65
3.2.10	Risques liés à l'approvisionnement et à l'augmentation des coûts des matières premières	66
3.2.11	Risques liés à des dysfonctionnements des processus industriels (comme le non-respect de la matériovigilance et de la traçabilité des produits)	67

3.3 RISQUES RÉGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES 68

3.3.1	Risques liés à la réglementation et à son évolution	68
3.3.2	Risques liés à l'environnement réglementaire en Europe (marquage CE)	68
3.3.3	Risques liés à l'environnement réglementaire aux États-Unis	69
3.3.4	Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux	70
3.3.5	Risques liés à l'utilisation des produits dans des circonstances non approuvées par les autorités	70
3.3.6	Risques liés à la protection des droits de propriété intellectuelle	71
3.3.7	Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire	72
3.3.8	Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement	72
3.3.9	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	72

3.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES 73

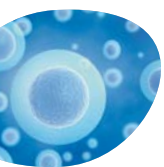
3.5 RISQUES FINANCIERS 74

3.5.1	Historique de pertes opérationnelles - Risques liés aux pertes prévisionnelles	74
3.5.2	Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains	75
3.5.3	Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société	76
3.5.4	Risques liés aux évolutions de la taxe sur les dispositifs médicaux	77
3.5.5	Risques liés à la perte du statut de Jeune entreprise innovante	78
3.5.6	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche	78
3.5.7	Risques de taux d'intérêt	78
3.5.8	Risques de liquidité	78
3.5.9	Risque de change	79
3.5.10	Risque sur actions	80
3.5.11	Risque lié à l'évolution du cours de l'action et à la valorisation en bourse de la Société	80
3.5.12	Risque de volatilité du cours lié au profil des patients et à la pathologie visés	80

3.6 RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ 81

3.6.1	Risques liés à l'absence de ressources de vente et de moyens de distribution	81
3.6.2	Risques relatifs à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques	81
3.6.3	Risques liés à la gestion de la croissance	82

3.7 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES 82



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

Dans le cadre de la préparation du document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives 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 de dépôt du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives peuvent ou pourraient exister.

3.1 RISQUES RELATIFS AU MARCHÉ SUR LEQUEL INTERVIENT LA SOCIÉTÉ

3.1.1 Risques liés à la taille du marché

Le cœur artificiel bioprothétique de la Société vise l'indication de traitement définitif pour les patients en insuffisance cardiaque terminale biventriculaire au pronostic vital engagé à brève échéance, qui ont épuisé tous les alternatives thérapeutiques et qui n'ont en général pas accès à la greffe cardiaque en raison de leur âge, de comorbidités, ou de la pénurie de greffons cardiaques.

La communauté scientifique s'accorde sur le fait que la prévalence de cette indication est en croissance significative en raison du vieillissement de la population et des progrès réalisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde qui préviennent de nombreux décès à court terme, mais augmente considérablement le nombre absolu de personnes vivant avec une fonction cardiaque compromise et en insuffisance cardiaque au sens clinique.

Néanmoins, les progrès qui pourraient être réalisés en matière de prévention de certains facteurs de risque des maladies cardiovasculaires en général (tabagisme, hypertension, obésité...) ou des avancées thérapeutiques spécifiques au domaine de l'insuffisance cardiaque

pourraient conduire à une réduction de la prévalence de la pathologie à son stade avancé.

Par ailleurs, la population visée par l'indication est hétérogène et majoritairement âgée. Il est possible que le cœur artificiel bioprothétique de la Société ne puisse pas obtenir l'indication ou l'adoption de la communauté médicale et scientifique pour l'ensemble de la population actuellement visée (environ 0,5% du total des patients en insuffisance cardiaque).

Une réduction significative du marché auquel la Société pourrait proposer son produit, par une réduction de la prévalence de la pathologie, ou une limitation des indications, qu'elle résulte d'une décision des autorités réglementaires ou d'un défaut d'adoption de son cœur artificiel bioprothétique par la communauté scientifique et les professionnels de santé pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

3.1.2 Risques liés à la concurrence

La concurrence potentielle de CARMAT se compose :

- d'une part de cœurs artificiels totaux, commercialisés ou en projet, et de systèmes d'assistance circulatoire biventriculaire implantables (BIVAD - *Biventricular Assist Device*), d'une substituabilité forte vis-à-vis du cœur développé par CARMAT ; et
- d'autre part et dans une moindre mesure de systèmes d'assistances circulatoires mécaniques mono-ventriculaires implantables (RVAD/LVAD - *Right/Left Ventricular Assist Device*) d'une substituabilité plus faible puisqu'ils ne supportent qu'un seul ventricule.

À ce jour et à la connaissance de CARMAT, aucun dispositif existant ou en projet ne comporte ou prévoit l'utilisation de matériaux biologiques, ni d'autorégulation par le biais de capteurs embarqués multiples. Ces deux caractéristiques constituent le cœur de la rupture technologique que CARMAT entend offrir.

Toutefois, le marché du dispositif médical est très concurrentiel et connaît une évolution rapide. La Société est notamment en concurrence avec des sociétés de taille plus importante, qui ont une plus grande expérience industrielle et commerciale et qui disposent de ressources supérieures. En conséquence, la Société ne peut garantir que son produit :

- obtiendra les autorisations réglementaires nécessaires et atteindra les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- sera concurrentiel vis-à-vis d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avèreraient plus efficaces, plus sûrs ou moins onéreux ;
- s'adaptera assez rapidement à l'apparition et au développement de nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- sera accepté par les centres médicaux, les médecins ou les patients à la place des traitements existants ; et

- sera effectivement compétitif par rapport aux autres produits pour traiter les mêmes indications.

Il est probable que de nouveaux développements se poursuivront au sein de l'industrie des dispositifs médicaux et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que celui développé par la Société, ses concurrents pourraient fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. La Société ne peut exclure à ce titre que les sociétés ou organismes publics qui se trouvent actuellement en concurrence avec elle ne fusionnent ou ne concluent des partenariats ou d'autres types d'alliance entre eux, et qu'ils deviennent, en conséquence, des concurrents plus agressifs. De plus, des développements technologiques rapides par ces concurrents pourraient rendre le produit de la Société obsolète avant qu'elle n'ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement et de commercialisation engagés.

Même si le produit de la Société était commercialisé avec succès, il pourrait tarder à être reconnu par le marché et la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser ses coûts par ses éventuels revenus. Afin de faire accepter au marché son produit plutôt que ceux déjà présents, la Société devra consentir des efforts importants, tant en terme de marketing que d'investissements. À ce jour, la Société n'a pas encore entrepris d'activité marketing significative dans la mesure où son produit vient d'entrer en phase de développement clinique.

Enfin, les contrats conclus entre la Société et ses employés ne comportent pas de clauses de non-concurrence. La Société ne bénéficie donc pas de la protection afférente à ce type de clauses, même si elle entend par ailleurs maintenir et développer une politique de fidélisation par l'attribution de titres donnant accès au capital à ses salariés.

La réalisation de tout ou partie des risques susvisés pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

3.1.3 Risques d'échec commercial

Si la Société réussit à obtenir pour le cœur artificiel bioprothétique CARMAT le marquage CE dans l'Union Européenne et une autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA aux États-Unis lui permettant de commercialiser son cœur artificiel bioprothétique, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, plus particulièrement les cardiologues, les chirurgiens cardiaques ainsi que les tiers payeurs.

L'acceptation plus ou moins rapide par le marché du cœur artificiel bioprothétique dépendra notamment des facteurs suivants :

- la perception du bénéfice thérapeutique du cœur artificiel bioprothétique par les prescripteurs ;
- la perception de l'amélioration du confort et de la qualité de vie par les prescripteurs et les patients ;

- le nombre d'établissements susceptibles de réaliser des implantations de cœurs artificiels ;
- le processus et la qualité de la formation des chirurgiens cardiaques à un nouveau geste chirurgical ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ; et
- le soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.1.4 Risques liés à la réalisation d'opérations de croissance externe

Les activités commerciales à long terme de la Société dépendront en partie de sa faculté à améliorer et élargir en permanence ses offres de produits, notamment les systèmes liés à l'alimentation électrique et au télédiagnostic de la bioprothèse, afin de répondre aux exigences en constante évolution du marché, de résister à une pression concurrentielle et technologique forte et d'élargir sa couverture géographique.

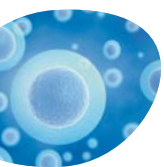
La Société pourrait ne pas parvenir à faire face, dans sa configuration actuelle, à ces exigences. Elle pourrait, en conséquence, devoir envisager de réaliser des acquisitions sélectives de produits ou de technologies nouveaux ou complémentaires. La mise en œuvre de cette stratégie dépend, en partie, de la capacité de la Société à identifier des cibles attractives, à réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes et à intégrer les cibles acquises avec succès dans ses opérations ou sa technologie.

La Société ne peut garantir qu'elle sera à même d'identifier les meilleures opportunités et de réaliser ces acquisitions, pas plus

qu'elle ne peut assurer qu'elle parviendra à intégrer avec succès tout autre produit, technologie, équipe ou société qu'elle aura acquis. Tout problème rencontré par la Société dans l'intégration d'autres produits, technologies, équipes ou sociétés est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

Par ailleurs, l'acquisition de produits, de technologies, d'équipes ou de sociétés, tout comme la conclusion d'autres transactions significatives pourraient faire peser sur la Société des coûts significatifs. La Société pourrait également avoir à financer de telles acquisitions en contractant des emprunts ou en émettant des titres, ce qui pourrait lui faire prendre des risques financiers et résulter dans l'imposition à son encontre de certaines restrictions ou avoir un impact dilutif pour ses actionnaires.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.



3.2 RISQUES RELATIFS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ

3.2.1 Risques de dépendance à l'égard d'un seul produit, le cœur artificiel bioprothétique

À la date du présent document de référence, la Société reste dépendante du développement clinique et du succès commercial de son cœur artificiel bioprothétique. Le développement de cette bioprothèse complexe a exigé et continuera d'exiger jusqu'à sa phase de commercialisation, de la part de la Société des investissements importants en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié.

Le futur succès de CARMAT et sa capacité à dégager des revenus dépendront de la réussite technique et commerciale de ce dispositif médical et notamment, de la survivance de nombreux facteurs tels que :

- l'autorisation et la réussite des essais cliniques nécessaires au marquage CE du cœur artificiel CARMAT ;
- l'obtention de la part de la FDA (*Food and Drug Administration*) d'une HDE (*Humanitarian Device Exemption*), ou d'une IDE (*Investigational Device Exemption*) permettant la conduite d'un essai aux États-Unis, nécessaire à l'obtention d'une HUD (*Humanitarian Use Device*) ou d'une PMA (*Premarket Approval*), prélude à la mise sur le marché américain, ou encore dans le respect des dispositions publiées en avril 2015 par la FDA dans son document d'orientation « *Expedite Market Access* » (se référer au paragraphe 2.3.5.2 Réglementation américaine).

- l'obtention du marquage CE* dans l'Union Européenne et d'une HUD et/ou d'une PMA auprès de la FDA aux États-Unis ;
- le succès du lancement commercial ; et
- l'acceptation du cœur artificiel bioprothétique par la communauté médicale et plus particulièrement les cardiologues et les chirurgiens cardiaques et les tiers payeurs (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Si CARMAT ne parvient pas à finaliser le développement clinique et commercial de son cœur artificiel bioprothétique, l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives pourraient être significativement affectés.

CARMAT entend développer à l'avenir, en capitalisant sur le savoir-faire acquis dans le cadre de son projet de cœur artificiel, bioprothétique de nouvelles applications de son savoir-faire au domaine cardiovasculaire ou appliquer ce savoir-faire et sa propriété intellectuelle à d'autres domaines d'application. Le développement de projets complémentaires pourrait cependant être retardé dans la mesure où le projet de cœur artificiel constitue à l'heure actuelle sa priorité. Par ailleurs, CARMAT ne peut exclure qu'elle ne parviendrait pas à disposer d'autres produits lui permettant de réduire cette dépendance. Une telle situation aurait également un impact négatif sur son développement et ses perspectives.

3.2.2 Risques liés aux résultats futurs des études cliniques

Dans le cadre de son développement, la Société aura recours à de nombreuses études, afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de ses produits. Les résultats d'études cliniques sont incertains. Si la Société ne pouvait pas obtenir de résultats positifs prouvant l'avancée thérapeutique de ses produits, la Société pourrait ne pas obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à leur commercialisation. Si un tel risque se matérialisait, la capacité de la Société à conquérir des parts de marché en serait affectée de manière négative et significative, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Ces études cliniques sont parfois « randomisées », c'est-à-dire que les participants sont répartis de façon aléatoire dans un groupe expérimental utilisant les produits de ses concurrents. La Société sera aussi amenée à conduire des études cliniques dans des conditions dites de « vie réelle », ce qui pourrait faire apparaître des problèmes inattendus quant à la sécurité ainsi que des complications liées à l'utilisation du dispositif médical auprès de patients. Si les patients étaient exposés à des risques imprévus ou graves, la Société pourrait décider, ou les autorités réglementaires pourraient exiger, la suspension ou la cessation des études cliniques. Des décès et d'autres événements indésirables liés ou non au dispositif médical faisant l'objet des études

cliniques, pourraient se produire et imposer un retard ou l'interruption des études cliniques. Tout événement de ce type pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la réputation de la Société et sur sa faculté de poursuivre ses projets de développement et la commercialisation de ses produits existants ou futurs.

Si la Société se trouve dans l'incapacité d'achever de manière satisfaisante les études cliniques nécessaires, y compris, obtenir des résultats positifs et remplir les autres exigences pour obtenir une autorisation réglementaire, il se peut qu'elle ne réalise jamais de chiffre d'affaires avec ses futurs produits. Elle pourrait également être tenue de limiter ou d'abandonner certains programmes de développement.

Les investisseurs pourraient enfin mal interpréter les résultats cliniques que la Société pourrait être amenée à communiquer au marché dans la mesure où il serait, d'une part, difficile d'établir des conclusions par rapport aux objectifs premiers fixés dans le cadre des études cliniques et, d'autre part, où les données et analyses fournies pourraient être complexes à appréhender.

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

3.2.3 Risques liés aux retards des études cliniques

Pour obtenir le certificat permettant le marquage CE de son cœur artificiel bioprothétique, la Société devra réaliser des études cliniques sur un nombre significatif de patients dans plusieurs centres français et étrangers. Ces études et les publications des résultats de ces études devraient permettre de faire connaître rapidement les produits développés par la Société auprès de centres hospitaliers et de médecins importants et reconnus pour leur expertise dans le domaine de la transplantation et de l'assistance circulatoire. Cependant, la qualité et la pertinence de ces études dépendent de la capacité de la Société à recruter le nombre de patients prévu dans un délai limité afin d'être en mesure de publier les résultats rapidement. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'études cliniques peut soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais supplémentaires.

Si la Société n'arrivait pas à recruter le nombre de patients requis, engendrant ainsi des retards dans les études cliniques et dans la publication de leurs résultats, il en résulterait un décalage dans la reconnaissance des produits de la Société et de sa capacité à conquérir des parts de marché, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

De plus, si les résultats obtenus lors de ces études s'avéraient négatifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

En outre, la Société dépend et dépendra d'organisations de recherche clinique tierces (CRO - *Contract Research Organizations*) pour la conduite de ses études cliniques. Bien que la Société compte sur ces organisations pour réaliser une prestation de haute qualité relativement aux études cliniques de la Société, elle ne peut contrôler tous les aspects de leurs activités. Si ces tiers ne respectent pas leurs devoirs ou obligations contractuels, ou s'ils ne respectent pas les délais, s'il est nécessaire de procéder à leur remplacement ou si la qualité et l'exactitude des données cliniques qu'ils collectent se trouvent compromises à cause d'une défaillance dans le respect des protocoles cliniques de la Société ou pour toute autre raison, les études cliniques prévues par la Société seraient susceptibles d'être prolongées, retardées ou annulées. Toute extension, tout retard ou annulation aurait un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

3

3.2.4 Risques liés aux études cliniques aux États-Unis

Comme précisé au sein du paragraphe 2.3.5.2 Réglementation américaine, la Société dispose de plusieurs solutions pour avoir accès au marché américain, mais ces démarches de conception et de mise en place d'études cliniques restent coûteuses.

Si la Société a déjà initié des relations avec des leaders d'opinion et des spécialistes américains des affaires réglementaires, elle n'a cependant jamais réalisé d'études cliniques aux États-Unis ou sous l'autorité de la FDA, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la durée et les coûts associés à ces études. Aucune assurance ne peut être donnée sur le

fait que la Société puisse réaliser les études cliniques prévues aux États-Unis de manière rentable et dans des délais raisonnables.

De plus, il se peut que les résultats de ces études ne soient pas positifs, qu'elles coûtent beaucoup plus que prévu, et que la HUD et/ou la PMA ne soit jamais accordée. Si un de ces événements se réalisait, cela aurait un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

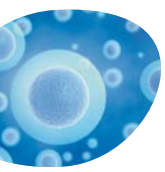
3.2.5 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques

Actuellement, la Société est en phase d'exécution de l'essai de faisabilité et de préparation des investigations cliniques suivantes, notamment l'étude pivot nécessaire au marquage CE. Elle initiera ensuite les démarches nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, selon les modalités décrites au paragraphe 2.3.5.2 Réglementation américaine.

Des études sur bancs d'essais, des tests d'endurance et des tests de validation du processus d'intégration ont été réalisés afin d'obtenir l'autorisation de l'essai de faisabilité. Des études complémentaires sur un nombre plus important de systèmes sont nécessaires et exigent l'affectation d'une part importante des ressources de la Société pour obtenir l'autorisation d'effectuer les études suivantes. CARMAT devra à cet effet procéder à l'assemblage industriel de prothèses destinées aux tests précliniques et cliniques.

Dans un contexte de validation d'un processus de production innovant impliquant de nombreux sous-traitants, des allongements des délais prévus peuvent encore intervenir dans la réalisation des prothèses nécessaires à ces tests, puis dans la réalisation des tests eux-mêmes. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

L'ensemble des données de développement, de production, de test et des données cliniques – disponibles ou restant à collecter – sera évalué par les autorités réglementaires compétentes, qui pourraient imposer des tests précliniques complémentaires, voire l'arrêt des essais cliniques ou de la poursuite des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier d'autres essais.



Par ailleurs, la divulgation d'informations confidentielles relatives au déroulement d'essais cliniques en cours et, en particulier, la divulgation d'informations permettant d'identifier directement ou indirectement des personnes se prêtant aux essais (données personnelles de santé) pourrait, d'une part, altérer défavorablement la perception de la communauté médicale et du grand public sur le produit de CARMAT et ses perspectives, et d'autre part, exposer la Société à un risque de poursuites initiées par les personnes concernées et/ou leurs familles.

Il est précisé que la Société pourrait décider ou encore, les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin aux essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés aux essais, pourraient se produire et ainsi imposer

de retarder ou d'interrompre ces essais et, par conséquent, empêcher la Société de poursuivre le développement de son cœur artificiel bioprothétique dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

Les essais précliniques et cliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon de son programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

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

3.2.6 Risques liés au ralentissement des efforts de la Société en matière de formation des chirurgiens cardiaques

Pour assurer le succès des efforts de commercialisation de la Société, il est essentiel qu'un nombre suffisant de chirurgiens cardiaques soit formé par la Société et que ceux-ci disposent des instructions nécessaires pour l'implantation du cœur artificiel bioprothétique.

La Société estime que les méthodes prévues de formation des chirurgiens sont conformes aux lois applicables dans les pays de l'Union Européenne au sein desquels elle commercialisera initialement le cœur artificiel bioprothétique et aux réglementations de la FDA. Cependant, les méthodes de formation des chirurgiens peuvent être soumises à des réglementations locales spécifiques régissant les relations entre les fabricants de dispositifs médicaux et les professionnels de santé. Ainsi, en France, les programmes de formation sont soumis à un avis préalable de l'Ordre des Médecins*, délivré à la suite d'une demande du fabricant de dispositifs médicaux.

En outre, toute autorité compétente telle que la FDA aux États-Unis et l'ANSM en France pourrait notamment :

- décider qu'une telle formation s'analyse comme une publicité pour un usage non approuvé ;

- ordonner à la Société de modifier son programme de formation ;
- ordonner la suspension de la formation par la Société ; ou
- lorsque le non-respect de la réglementation considérée constitue une infraction pénale, en informer le procureur de la République ou toute autre autorité compétente en la matière pour engager une procédure contre le fabricant.

Ce processus de formation pourrait donc se révéler plus long que prévu et ainsi affecter le développement des ventes de la Société. Si la Société ne pouvait former les chirurgiens de manière adéquate, ceux-ci risquent de pratiquer des manipulations ou un geste chirurgical inapproprié pouvant retarder ou stopper le déroulement des essais cliniques, voire entraîner la mort de patients.

Ce type de situation pourrait porter atteinte à l'image de la Société et, le cas échéant, conduire à des poursuites judiciaires à son encontre. De telles situations auraient des effets défavorables sur la généralisation de l'expansion du cœur artificiel bioprothétique, et, plus généralement, sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

3.2.7 Risques liés à l'adoption du cœur artificiel bioprothétique CARMAT par les chirurgiens cardiaques, cardiologues, professionnels de santé et leaders d'opinion

La Société estime que les chirurgiens cardiaques, cardiologues et autres professionnels de santé n'utiliseront ses produits à grande échelle que lorsqu'ils auront acquis la conviction, grâce à des données cliniques ou des publications scientifiques, que son produit offre des avantages ou constitue une alternative intéressante aux produits déjà existants sur le marché. Ces mêmes professionnels pourraient être réticents à changer leurs pratiques de traitement ou pourraient reconsidérer l'utilisation du cœur artificiel bioprothétique de la Société, entre autres pour les raisons suivantes :

- leur manque d'expérience dans l'utilisation des produits de la Société ;

- l'absence de données cliniques favorables publiées sur une longue période ou d'autres preuves du caractère bénéfique des produits sur les patients ;
- l'absence de données cliniques randomisées ou des données cliniques randomisées non convaincantes ;
- la crainte de la mise en jeu de leur responsabilité du fait de l'utilisation de nouveaux produits et de nouvelles procédures d'intervention ;
- les restrictions concernant les remboursements, par les régimes d'assurance maladie publics ou privés ou les organismes collectifs, du cœur artificiel bioprothétique de la Société ; ou
- le temps nécessaire à la formation.

L'évolution des dispositifs d'assistance ventriculaire a donné lieu ces dernières années à un intérêt croissant pour les pompes mécaniques miniatures axiales ou centrifuges à débit non-pulsatile. Le cœur artificiel bioprothétique CARMAT s'adresse à des indications différentes et proposera des caractéristiques dont ces produits ne disposent pas, comme l'utilisation de matériaux biologiques et de capteurs visant à assurer un débit pulsatile physiologique en fonction de la demande métabolique.

Si la Société n'arrivait pas à convaincre les chirurgiens cardiaques, les cardiologues et autres professionnels de santé des bénéfices et avantages de ses produits, il en résulterait une faible pénétration du marché qui aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

3.2.8 Risques de dépendance vis-à-vis des partenariats et collaborations stratégiques actuels et futurs

Afin de développer et de commercialiser son cœur artificiel bioprothétique, le projet de CARMAT a bénéficié, dans le cadre du programme Innovation stratégique industrielle (ISI), d'une aide exceptionnelle de Bpifrance Innovation d'un montant de 33 millions d'euros dont 32 millions d'euros pour la Société en tant que chef de file du projet et collabore avec les quatre partenaires suivants (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants) :

- Dedienne Santé pour l'élaboration des pièces en PEEK* implantable ;
- Iréis (anciennement HEF R&D) pour la qualification du groupe motopompe ;
- PaxiTech pour le développement d'une pile à combustible* portable ; et
- Vignal Artru Industries (groupe Pack'Aero) pour la réalisation du groupe motopompe.

Dans la mesure où la Société n'a pas pour vocation de produire les différents composants du cœur artificiel bioprothétique mais de les intégrer pour constituer cette bioprothèse complexe et la commercialiser elle-même, elle pourrait être dépendante de ces partenaires ou d'autres fournisseurs de matières premières, composants, sous-ensembles ou prestations critiques.

En effet, la Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires et fournisseurs existants ou futurs consacrent et consacreront au cœur artificiel bioprothétique. Ces partenaires ou fournisseurs pourraient ne pas remplir ou ne pas être en mesure de remplir, leurs obligations comme la Société l'a anticipé. C'est pourquoi la Société pourrait être confrontée à des retards de développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son

développement et ses perspectives. Afin de limiter ce risque, la Société mène des actions d'analyse de risques liés aux différents sous-traitants en vue de mettre en place des solutions de remplacement en tant que de besoin et envisage de systématiser les doubles-sources pour la phase de production série.

Par ailleurs, depuis la création de la Société, CARMAT a toujours collaboré avec des équipes de chirurgie cardiaque renommées. Trois centres français ont été sélectionnés et formés pour participer à la première phase des essais cliniques sur l'homme : l'Hôpital européen Georges Pompidou à Paris, le Centre chirurgical Marie-Lannelongue du Plessis-Robinson et l'Hôpital Laënnec de Nantes.

En cas de réussite des premières implantations du cœur artificiel bioprothétique, la Société pourrait être dépendante de ces premiers centres de transplantation français et de leurs équipes de chirurgie cardiaque, ce qui pourrait freiner l'acceptation généralisée du cœur artificiel, la transmission des compétences acquises et du geste chirurgical au cours des premiers essais cliniques à d'autres centres de transplantation et, de ce fait, pourrait avoir des conséquences négatives sur l'expansion et le développement de la Société.

Afin de limiter ce risque, la Société a d'ores et déjà identifié d'autres centres de transplantation en Europe et dans d'autres pays qui pourraient être intéressés par l'implantation de cœurs artificiels de la Société.

La réalisation de tout ou partie des risques susvisés pourrait néanmoins avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

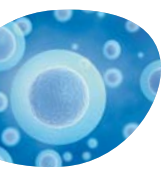
3.2.9 Risques liés à l'externalisation de la fabrication des composants du cœur artificiel bioprothétique

La Société intervient comme intégrateur de différents composants en vue de constituer le cœur artificiel bioprothétique, la fabrication de nombreux composants étant externalisée auprès de différents fournisseurs. La Société dépend donc de tiers pour la fabrication de la majorité des composants et sous-ensembles composant la bioprothèse et ses systèmes d'alimentation et de contrôle (se référer au paragraphe 2.3.4 Stratégie industrielle). La capacité de CARMAT à commercialiser son cœur artificiel bioprothétique dépendra en partie de sa capacité à obtenir de ses fournisseurs des composants fabriqués dans le strict respect des dispositions réglementaires et des protocoles établis, dans les quantités demandées et de manière rentable.

La Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses fournisseurs consacreront à la fabrication des composants du cœur artificiel bioprothétique.

Des problèmes pourraient survenir au cours de la fabrication pour différentes raisons comme la défaillance d'équipements, le non-respect de protocoles et procédures spécifiques, ou encore des problèmes d'approvisionnement en matières premières.

Des problèmes apparaissant au cours de la phase de production pourraient entraîner des retards dans la fourniture des composants



ou de sous-ensembles, ce qui pourrait avoir pour conséquence notamment :

- une hausse des coûts ;
- des retards et des frais liés à l'identification de la cause du problème ;
- des retards dans la fabrication des prothèses nécessaires aux essais précliniques, cliniques ou à la commercialisation ;
- la mise en œuvre de la responsabilité de la Société dans le cas où les problèmes ne seraient pas découverts préalablement à la commercialisation du produit ;
- une dégradation des relations avec les clients ;
- une diminution des ventes.

Certains fournisseurs pourraient ne pas souhaiter s'engager au-delà des phases de pré-série en raison des risques réglementaires et juridiques spécifiques liés au domaine des dispositifs médicaux implantables actifs.

En cas de rupture ou de détérioration de ses relations avec ses fournisseurs, la Société pourrait se trouver dans l'impossibilité de nouer des relations avec d'autres fournisseurs à des conditions commerciales acceptables, voire ne pas trouver de fournisseurs équivalents, ce qui pourrait nuire à sa capacité de produire, développer et commercialiser son cœur artificiel bioprothétique avec succès.

Dans l'hypothèse où la Société changerait de fournisseurs critiques (valves cardiaques biologiques, groupe motopompe, PEEK implantable en longue durée, PTFE expansé implantable...) pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. L'obtention de ce nouveau marquage CE pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si ce nouveau marquage CE devait être refusé, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

En outre, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers crée des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait les composants elle-même, à savoir notamment :

- la non-conformité des composants fabriqués par ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation des accords avec la Société par ces tiers ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant au contrôle de la Société.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs 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 le marquage CE ou toute autre autorisation de commercialisation de son cœur artificiel bioprothétique, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licences, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif considérable sur ses activités.

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation devait être refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique et accroître son coût de fabrication.

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

Afin de limiter ce risque, la Société envisage de systématiser les doubles-sources pour la phase de production série.

3.2.10 Risques liés à l'approvisionnement et à l'augmentation des coûts des matières premières

Étant donné le nombre élevé de matériaux, produits biologiques, et composants électroniques et électromécaniques nécessaires à la fabrication du cœur artificiel bioprothétique, de son système d'alimentation en énergie électrique, la Société est dépendante de nombreux fournisseurs et sous-traitants pour ses approvisionnements. Le caractère critique de certains fournisseurs n'est pas nécessairement lié au volume d'affaires réalisé avec eux ou à leur statut de partenaires au sens du contrat Bpifrance (se référer au paragraphe 3.2.8 Risques de dépendance vis-à-vis des partenariats et collaborations stratégiques actuels et futurs), mais plutôt au caractère unique de la matière première, du composant, du sous-ensemble ou de la prestation fourni.

Même si la Société essaie de formaliser des relations contractuelles de long terme avec ses fournisseurs et sous-traitants stratégiques, l'approvisionnement en l'un quelconque de ces matériaux, produits ou composants pourrait être réduit ou interrompu. Si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux, produits biologiques et composants électroniques et électromécaniques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou sous-traitants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits, matériaux ou composants était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas

être capable de continuer de développer pour les besoins des essais cliniques, de produire puis de commercialiser son cœur artificiel bioprothétique à temps et de manière concurrentielle.

Ces matériaux, produits et composants sont soumis à un cahier des charges extrêmement strict comprenant un processus de fabrication exigeant ainsi que des tests rigoureux. Des retards dans la fabrication de ces matériaux, produits ou composants chez ses fournisseurs ou sous-traitants pourraient affecter la capacité de la Société à réaliser ses essais cliniques et à commercialiser son cœur artificiel bioprothétique ainsi que son système d'alimentation en énergie électrique de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Si la Société a toujours cherché à développer ses sources d'approvisionnements auprès de plusieurs fournisseurs et sous-traitants, afin de réduire les risques évoqués ci-dessus, CARMAT reste dépendante d'un unique fournisseur notamment pour la fourniture des éléments suivants :

- PEEK implantable en longue durée pour lequel CARMAT a conclu un accord le 28 août 2012 avec Invibio Ltd (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants) et autres polyuréthanes implantables ;
- PTFE expansé implantable pour lequel CARMAT s'approvisionne auprès de CR Bard ; et

- valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards® pour lesquelles CARMAT a conclu un accord le 5 novembre 2010 avec Edwards Lifesciences (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants).

Face à la problématique de surcharge récurrente que connaissent certains fournisseurs du secteur des hautes technologies, CARMAT a d'ores et déjà débuté la recherche de deuxième sources d'approvisionnement pour les parties les plus critiques de la prothèse et des sous-ensembles externes pour fiabiliser ses approvisionnements et assurer ainsi des capacités de production suffisantes. Cette sélection doit être menée dans le respect de critères stricts de qualité, de compétences et d'outil de production des fournisseurs. CARMAT devra, par conséquent, lancer des fabrications sumuméraires, valider les processus industriels et vérifier que les produits obtenus sont identiques à ceux de sa première source d'approvisionnement. Dans certains cas, CARMAT devra probablement intégrer verticalement certains processus externalisés.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits biologiques ou composants électroniques et électromécaniques, si de nouvelles normes pour l'utilisation de ces matériaux renaissent en vigueur, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de formaliser de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer son cœur artificiel bioprothétique ainsi que son système d'alimentation en énergie électrique dans le futur, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives et son développement pourraient en être significativement affectés.

À terme, dans le cadre de la phase de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, la marge brute de la Société pourrait être affectée par des fluctuations des prix de marché des matières premières telles que le péricarde animal, le PTFE expansé et d'autres polyuréthanes implantables et les valves biologiques, qui sont difficilement prévisibles et contrôlables et qui pourraient avoir un effet défavorable sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

3.2.11 Risques liés à des dysfonctionnements des processus industriels (comme le non-respect de la matériovigilance et de la traçabilité des produits)

Les produits de la Société sont classés parmi les dispositifs médicaux et, à ce titre, sont soumis à une réglementation spécifique dans tous les pays où ils sont fabriqués, testés ou commercialisés. Cette réglementation impose notamment des obligations en matière :

- de conception ;
- d'essais précliniques et cliniques des produits pratiqués sur des personnes ;
- de fabrication, de contrôle qualité et d'assurance qualité des produits ;
- d'étiquetage des produits, y compris les notices d'utilisation ;
- de stockage des produits ;
- d'identification et de traçabilité des produits ;
- de procédures de conservation des données ; et
- de surveillance postérieure à la mise sur le marché et de signalement des incidents liés à l'utilisation des produits (décès, blessures graves, dysfonctionnement, etc.).

Cette réglementation s'applique à la Société en tant que fabricant de ces produits.

Aujourd'hui, la Société dépend de fabricants tiers pour la fabrication de la majorité des composants et sous-ensembles composant la bioprothèse et ses systèmes d'alimentation et de contrôle, ce qui continuera certainement à être le cas à l'avenir. La Société ne peut garantir que ses fournisseurs ou sous-traitants respectent ou respecteront la réglementation applicable (voir paragraphe 3.2.9 ci-dessus). L'organisme notifié, lors d'un audit de certification ou de suivi, ou les autorités réglementaires, au cours d'une inspection ou à l'occasion de tout autre processus réglementaire, pourraient identifier des manquements à la réglementation ou aux normes applicables et demander à ce qu'il y soit remédié par la conduite d'actions correctives susceptibles d'interrompre la fabrication et la fourniture des produits de la Société.

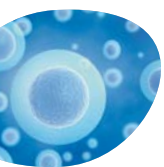
La suspension, l'arrêt total ou l'interdiction totale ou partielle des activités des fournisseurs et sous-traitants de la Société sont susceptibles de nuire à la réputation de la Société et d'avoir un effet défavorable significatif sur l'utilisation ou la vente des produits de la Société.

La Société a mis en place un système qualité qui repose sur des procédures visant, entre autres, à détecter tout produit non conforme en interne ou en externe. Ce système qualité a été certifié par un organisme tiers conformément aux exigences réglementaires de la directive européenne applicable 93/42/CEE et aux normes de références (ISO 9001 et ISO 13485). Ces procédures sont intégrées dans un système de gestion des défauts de conformité qui a pour but :

- l'identification et l'enregistrement des défauts de conformité relatifs aux produits ou au système qualité ;
- l'enregistrement de toutes les investigations et analyses liées à l'analyse des causes de ces défauts de conformité et des risques liés ;
- l'identification et la mise en place de corrections ou d'actions correctives et préventives ; et
- la mesure de l'efficacité des actions menées pour corriger les défauts de conformité.

Le traitement de toute déclaration d'incident ayant des conséquences sur les patients et/ou utilisateurs et/ou tiers est défini par la réglementation relative à la matériovigilance qui décrit les modalités de signalement d'incidents aux autorités compétentes. La Société possède en interne une procédure de suivi et d'analyse des rapports d'incidents reçus et, le cas échéant, de leurs déclarations par le correspondant matériovigilance auprès des autorités réglementaires nationales (par exemple, l'ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France).

Des dysfonctionnements pourraient néanmoins se produire, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.



3.3 RISQUES RÉGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

3.3.1 Risques liés à la réglementation et à son évolution

Le contrôle, la fabrication et la vente des produits de la Société sont sujets à l'obtention et au maintien d'autorisations et certifications légales et réglementaires nécessaires à la commercialisation des dispositifs médicaux. De fait, les produits de la Société font l'objet d'une réglementation stricte et en constante évolution.

Le respect de ce processus réglementaire peut se révéler long et coûteux et aucune garantie ne peut être donnée quant à l'obtention des autorisations requises pour de nouveaux produits ou des modifications de produits existants ou leur obtention dans un délai acceptable, ou quant au fait qu'une autorisation ne sera pas retirée à l'avenir ou sujette à d'importantes exigences d'étude post-marketing. À travers le monde, des pays ont adopté des conditions réglementaires plus exigeantes que par le passé ce qui a ajouté ou pourrait ajouter aux délais et incertitudes associés à des lancements de produits nouveaux, ainsi qu'aux coûts cliniques et réglementaires associés à ces lancements. Si la certification ou l'autorisation de commercialisation des produits de la Société était refusée ou retirée ou sujette à des exigences d'étude post-marketing importantes, leur commercialisation pourrait être retardée ou interdite dans les pays concernés, ou les marges sur les ventes de ces produits pourraient être affectées négativement par la hausse des coûts d'étude, chacun de ces risques pouvant avoir un effet défavorable important sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Les réglementations concernant le développement, la fabrication et la vente des dispositifs médicaux sont sujettes à de futures modifications. La Société ne peut prédire, le cas échéant, l'effet que ces modifications pourraient avoir sur son activité. Ainsi, par exemple, une loi récemment adoptée en France (la loi Bertrand du 29 décembre 2011) impose de nouvelles mesures importantes en matière de déclaration concernant les marchés pharmaceutiques et les dispositifs médicaux.

Le développement clinique et commercial du cœur artificiel bioprothétique de la Société requiert des relations de travail quotidiennes avec de nombreux médecins et professionnels de santé qui disposent des connaissances et de l'expérience indispensables à son développement. Ces professionnels contribuent à titre de chercheurs,

consultants, formateurs, inventeurs ou orateurs. De nouvelles lois, règlements ou autres développements pourraient limiter la capacité de la Société à maintenir des liens forts avec ces professionnels ou l'empêcher de recevoir leurs conseils et contributions.

D'autres lois similaires ont été adoptées ou sont en cours d'examen dans d'autres pays. L'évolution éventuelle de la législation ou les changements de normes ou de réglementations applicables dans les états dans lesquels la Société commercialise et envisage de commercialiser ses produits, et de nouvelles contraintes réglementaires pourraient empêcher la commercialisation des produits de la Société en cas de retrait ou de suspension des autorisations de commercialisation ou la ralentir en rendant, notamment, leur production plus coûteuse. Le non-respect des exigences réglementaires pourrait avoir un effet défavorable important sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est aussi susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles CARMAT serait autorisée à commercialiser son cœur artificiel bioprothétique ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes ;
- de suspendre l'autorisation du cœur artificiel bioprothétique ;
- d'exiger l'arrêt des essais cliniques.

La découverte ultérieure de problèmes inconnus auparavant pourrait entraîner des amendes, des retards ou des suspensions d'autorisation réglementaires, des saisies ou des rappels de produits, des notifications aux médecins ou toute autre action sur le terrain, des restrictions concernant l'exploitation et/ou des poursuites pénales. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

3.3.2 Risques liés à l'environnement réglementaire en Europe (marquage CE)

Le cœur artificiel bioprothétique implantable de la Société, mais aussi l'ensemble des outils auxiliaires qui l'accompagnent et ses consoles de suivi rentrent dans la catégorie des dispositifs médicaux et sont régis, notamment, par les dispositions de la directive 93/42/CEE qui harmonise les conditions de mise en vente et de libre circulation de ses produits au sein de l'Espace Économique Européen.

Ces produits ne peuvent être mis sur le marché qu'à l'issue de l'obtention des certificats permettant le marquage CE, valable pour une durée de cinq ans. Ce marquage CE est le témoin de la conformité du dispositif médical concerné aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par la directive européenne applicable et atteste qu'il a subi les procédures adéquates d'évaluation de sa conformité.

Des choix erronés ou une mauvaise classification d'un dispositif médical peuvent avoir pour conséquence d'augmenter les coûts ou les délais afférents à l'obtention des certificats nécessaires au marquage CE, voire l'impossibilité d'obtenir les certificats nécessaires à la commercialisation du dispositif médical concerné.

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

La réglementation sur les dispositifs médicaux à laquelle CARMAT est soumise est complexe et tend à devenir de plus en plus stricte. La directive 90/385/CEE du 20 juin 1990, revue dans le cadre de la

directive 2007/47/CEE du 5 septembre 2007 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs pour les pays de l'Union Européenne, lesquelles ont été transposées en France dans le code de santé publique, les règlements communautaires en préparation et destinés à remplacer ces directives, et les lois et règlements similaires dans d'autres pays du monde encadrent de nombreux aspects des dispositifs médicaux, notamment :

- la conception, le développement et la fabrication de produits ;
- le test des produits et les essais cliniques pratiqués sur les personnes ;
- le stockage des produits ;
- la commercialisation des produits, y compris la publicité et leur promotion ;
- les agréments et autorisations de mise sur le marché ;
- les procédures de conservation des données ; et
- la surveillance postérieure à la mise sur le marché et le signalement des décès.

Les coûts directs ou indirects associés à la mise en conformité avec les règlements, obligations ou directives en vigueur ou à venir peuvent être élevés.

Une proposition de révision de la directive 2007/47/CEE régissant les dispositifs médicaux a été publiée le 28 septembre 2012¹¹⁴ par la Commission européenne avec un objectif d'adoption en 2014 et une mise en place progressive de 2016 à 2019, et dont le calendrier d'application est encore à ce jour soumis aux incertitudes du parcours législatif européen. Plus particulièrement, il est envisagé de remplacer la directive en vigueur par un règlement qui serait directement applicable dans tous les états membres, sans nécessité

de transposition dans les législations nationales et visant à combler les disparités existantes entre les dispositifs nationaux. En substance, la nouvelle réglementation renforcerait significativement les dispositions relatives à l'évaluation clinique au cours de la vie d'un produit et à la surveillance du marché et la vigilance, afin d'assurer la sécurité des patients.

Une telle modification réglementaire aurait, notamment, pour effet de diminuer la marge opérationnelle de la Société et serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Par ailleurs, les données provenant des essais précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, 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 du régulateur. Des modifications de la réglementation pendant le développement du cœur artificiel bioprothétique et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Toute évolution de la réglementation ou tout manquement aux obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles, refus d'attribution du marquage CE, HUD ou PMA, retards, suspension ou retrait d'autorisations, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuite pénales, susceptibles, individuellement, d'accroître, de manière significative, les coûts supportés par la Société, de retarder le développement et la commercialisation de son cœur artificiel bioprothétique et ainsi d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.3.3 Risques liés à l'environnement réglementaire aux États-Unis

Le marché américain est régi par la réglementation établie par la FDA qui réglemente les tests précliniques et cliniques, la fabrication, l'étiquetage, la distribution et la commercialisation du matériel médical. La FDA détient un pouvoir étendu pour prohiber, consigner et saisir les dispositifs médicaux falsifiés ou dont l'étiquetage n'est pas aux normes, exiger un rappel, des réparations, un remplacement ou le remboursement de tels dispositifs, refuser d'accorder une autorisation de mise sur le marché, suspendre des études en cours ou exiger des certificats d'exportation d'États étrangers.

En 2012 a été aussi adopté aux États-Unis le *FDA Safety and Innovation Act*¹¹⁵, qui prévoit notamment une traçabilité accrue des composants ainsi qu'une augmentation des coûts de soumission, en contrepartie de directives plus claires sur les exigences.

La commercialisation de produits tels que ceux fabriqués par la Société sur le marché américain est soumise à la procédure *Premarket Approval* (PMA) qui peut être longue, complexe et coûteuse car elle doit s'appuyer sur des données de sécurité et d'efficacité, provenant notamment d'essais cliniques de grande ampleur, parfois randomisés lorsqu'il existe un produit comparable.

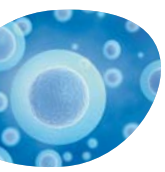
Dans le cas du marquage CE, le choix de l'indication d'attente de transplantation ou de traitement définitif est laissé à l'appréciation des équipes médicales. Aux États-Unis, la FDA réclame une étude clinique

de sécurité et d'efficacité par indication, en commençant par la moins longue, celle d'attente de transplantation. Aucun dispositif équivalent (dispositif d'assistance ventriculaire ou cœur artificiel) n'a à ce jour soumis une IDE puis un PMA pour l'indication de traitement définitif sans avoir au préalable obtenu une PMA pour l'indication d'attente de transplantation (se référer au paragraphe 2.3.2 Technologies et acteurs du marché).

Il existe une alternative au processus classique d'IDE et de PMA qui concerne les indications compassionnelles (se référer au paragraphe 2.3.5.2 Réglementation américaine). Compte tenu de la population visée par le cœur bioprothétique de CARMAT (patients dont le pronostic vital est engagé à brève échéance) et de ses spécificités notamment en matière d'utilisation de matériaux biologiques (permettant d'adresser une sous-population de patients pour lesquels l'anticoagulation serait néfaste), CARMAT pourrait, dans un premier temps, rechercher la désignation de dispositif à usage compassionnel (HUD - *Humanitarian Use Device*). Ce processus repose sur des données de sécurité recueillies lors d'une étude comportant un nombre réduit de patients sans randomisation, et est donc moins onéreux et plus rapide. En contrepartie, l'autorisation de mise sur le marché américain est limitée à 4 000 dispositifs par an. Cette approche pourrait permettre à la Société de développer progressivement et à moindre coût les compétences et partenariats nécessaires à la mise en place d'une IDE.

¹¹⁴ http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/citizen_summary_20120926_en.pdf.

¹¹⁵ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ucm310927.htm>.



Au-delà de cette démarche, CARMAT pourrait également bénéficier des nouvelles dispositions rendues publiques par la FDA en avril 2015 au sein d'un document d'orientation « *Expedite Market Access* ». Cette approche alternative est réservée aux produits adressant des besoins médicaux non couverts par les thérapeutiques existantes. Les dossiers sont traités de façon prioritaire par la FDA avec une réponse inférieure aux 120 jours actuellement nécessaires. CARMAT remplit les deux principaux critères nécessaires à cette éligibilité, qu'ils soient basés sur l'urgence médicale « *ex : intended to treat or diagnose a life-threatening or irreversibly debilitating disease or condition* » ou bien sur le besoin médical « *address an unmet need* ». Le nombre de patients traitables ne semble pas limité dans le cas de « *l'expedite market access* ».

Si une HDE ou une IDE permettent à la Société de démarrer des études cliniques, rien ne garantit que la Société obtienne ensuite une HUD ou une PMA ou l'obtienne dans des délais raisonnables. Si la Société ne parvenait pas à obtenir une HUD ou une PMA, elle ne

pourrait pas commercialiser ses produits sur le marché américain. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Même lorsque les produits ont reçu une HUD ou une PMA, les autorisations de mise sur le marché accordées par la FDA peuvent être retirées à la suite d'un non-respect des normes réglementaires ou l'apparition de problèmes inattendus après que l'autorisation ait été accordée. Il n'y a aucune garantie que la Société recevra les autorisations nécessaires pour ses produits dans des délais raisonnables ou qu'une telle autorisation ne sera ensuite retirée ou sujette à des exigences importantes d'étude post-marketing.

La survenance de telle ou telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.3.4 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux

La capacité de la Société à générer du chiffre d'affaires avec le cœur artificiel bioprothétique, et les systèmes et services associés qu'elle pourrait développer, le degré de succès de ces produits et leurs performances dépendent en partie des conditions de prise en charge et de remboursement dans les pays où elle commercialise ou entend commercialiser ses produits.

De nombreux patients ne seront pas capables de payer eux-mêmes pour accéder à un produit que la Société pourrait développer. La capacité de la Société à atteindre des niveaux acceptables de remboursement de la part des autorités gouvernementales, des assureurs de santé privés et de tout autre organisme aura donc un impact sur sa capacité à commercialiser ses produits avec succès. Le caractère remboursable affecte le choix des clients concernant les produits qu'ils achètent et les prix qu'ils sont prêts à payer. Le remboursement varie d'un pays à l'autre et peut avoir un effet important sur l'acceptation de nouveaux produits et services. La Société ne peut pas être certaine d'obtenir un remboursement optimal en Europe, aux États-Unis ou ailleurs pour les produits que la Société a développés ou pourrait développer, et tout remboursement accordé pourrait être réduit ou supprimé à l'avenir.

En Europe, aux États-Unis et sur les autres marchés principaux sur lesquels la Société pourrait vendre ses produits, il existe une constante pression économique, réglementaire et politique pour limiter le coût des procédures impliquant des dispositifs médicaux. Les organismes tiers payant remettent de plus en plus en question les prix des dispositifs médicaux, et de nombreux organismes tiers payant pourraient refuser

de rembourser ou pourraient augmenter les quotes-parts payées par les patients pour certains dispositifs.

De nouvelles réformes législatives ou administratives des systèmes de remboursement en Europe, aux États-Unis ou d'autres pays qui réduiraient substantiellement le remboursement des interventions utilisant les dispositifs médicaux de la Société ou qui refuseraient d'assurer ces interventions, entre autres par la régulation des prix, la tarification compétitive, les politiques de couverture et de paiement, l'efficacité comparative des thérapies, les évaluations technologiques et les systèmes de soins gérés, pourraient avoir un effet défavorable important sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

CARMAT n'est pas en mesure d'anticiper les éventuels montants de prise en charge et taux de remboursement de ses produits qui seraient décidés par les payeurs. L'échec de CARMAT dans l'obtention des prises en charge adéquates du cœur artificiel bioprothétique pour les pays où la Société souhaite se déployer aurait un impact négatif sur son acceptation par le marché du pays concerné pour lequel ces demandes de prises en charge auraient échoué.

L'absence ou l'insuffisance du remboursement ou de la prise en charge des produits de la Société ou l'adoption de mesures plus restrictives en termes de remboursement ou de prise en charge serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

3.3.5 Risques liés à l'utilisation des produits dans des circonstances non approuvées par les autorités

Les autorisations d'essai clinique comme les autorisations de mise sur le marché sont ou seront limitées par la loi, la réglementation ou les conditions spécifiques à ces autorisations à des indications très précises.

Il est interdit à la Société de promouvoir toute utilisation non autorisée de ses produits. Il se peut que les médecins – y compris lors des essais cliniques – utilisent ces produits dans d'autres circonstances que celles strictement définies dans le cadre des approbations réglementaires. Bien que les contrats lient la Société aux professionnels de santé et

aux centres investigateurs, ainsi que l'information et la formation données aux médecins et autres professionnels de santé, précisent explicitement que les indications sont et seront limitées aux utilisations approuvées – y compris dans le cadre des critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques – aucune garantie ne peut être donnée que la responsabilité de la Société ne soit recherchée si ses produits sont utilisés d'une manière ou d'une autre dans des procédures qui ne sont pas approuvées.

Si la responsabilité de CARMAT était ainsi mise en cause et qu'elle n'était pas en mesure de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait d'une utilisation non approuvée de ses produits par les médecins, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement le développement clinique ou la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique et plus généralement de nuire à ses activités, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.3.6 Risques liés à la protection des droits de propriété intellectuelle

La Société est propriétaire de brevets et d'un savoir-faire qui lui est propre ainsi que d'autres droits de propriété intellectuelle (tels que notamment des droits d'auteur, des marques et des noms de domaine).

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que cette dernière soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle qu'elle possède et ainsi de protéger ses technologies contre les utilisations illicites qui pourraient en être faites par des tiers.

Compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, la Société a commandé une étude par un cabinet spécialisé afin de confirmer qu'elle dispose d'une liberté d'exploitation, tant aux États-Unis qu'en Europe, quant aux brevets américains et européens correspondants portant des revendications sur tout appareil, système et méthode afférents au cœur artificiel bioprothétique. Selon les conclusions de l'étude, les brevets concernés de la Société ne contrefont pas les brevets américains et européens relevés dans le cadre des recherches effectuées.

Par ailleurs, CARMAT pratique une politique de demande de brevets à un stade précoce afin d'optimiser leurs droits de priorité.

Cependant, les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient n'offrir qu'une protection limitée et ne pas prévenir toute utilisation illicite de ses technologies. À cet égard, l'exploitation non autorisée des technologies de la Société par des tiers pourrait notamment priver CARMAT de son avantage concurrentiel.

En dépit des efforts menés par CARMAT pour protéger ses technologies, ses actifs et son savoir-faire, il existe un aléa quant à la validité et/ou la valeur des droits de propriété intellectuelle y afférents.

En effet, il ne peut être exclu que :

- les brevets délivrés et plus généralement les droits de propriété intellectuelle de la Société soient contestés ou invalidés à un stade ultérieur ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions ou toute autre demande de titre afférent à un droit de propriété intellectuelle, ne soient pas délivrés à terme ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet ou un titre de propriété intellectuelle soit insuffisante pour être protégé efficacement des concurrents ;
- ses produits ne contreferaient pas, ou ne seraient pas accusés de contrefaire, des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;

- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou qu'elle exploite.

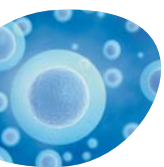
Malgré les précautions et les dispositions prises par la Société, notamment d'un point de vue contractuel, la survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

Il sera rappelé qu'il existe une grande disparité entre les législations nationales applicables dans les différents pays dans lesquels la Société enregistre ou protège ses droits de propriété intellectuelle. Ces divergences peuvent avoir un impact sur le niveau de protection octroyé à la Société puisque selon les pays, le niveau de protection des droits de propriété intellectuelle de la Société sera inégal voire insatisfaisant.

En outre, la délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou ni l'étendue de la protection conférée par celui-ci et des tiers peuvent toujours tenter de contester ces deux aspects. À ce titre, il sera précisé que la délivrance et la portée d'un brevet dans le domaine des dispositifs médicaux sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des dispositifs médicaux et de portée des revendications autorisées.

Enfin, la protection et le respect des droits de propriété intellectuelle de la Société exigent le cas échéant d'introduire des actions en justice dont les coûts et les aléas peuvent avoir un impact sur les activités de la Société. En ce sens et au-delà des dépenses que ces actions de justice occasionnent, elles pourraient avoir pour effet de détourner l'équipe de direction de ses priorités et de réduire les bénéfices de la Société. Ces actions en justice peuvent en outre et pour des raisons stratégiques entraîner la multiplication de procédures avec des risques plus ou moins maîtrisés quant aux conséquences sur la portée des droits de propriété intellectuelle de la Société. À cet égard, toute contestation quant à la validité d'un brevet ou d'un droit de propriété intellectuelle de la Société pourrait, en cas de succès, priver cette dernière d'une ou plusieurs de ses technologies et lui faire perdre son avantage concurrentiel.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.



3.3.7 Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire

La Société peut être amenée à fournir des informations sensibles et propriétaires à des entités publiques ou privées dans le but notamment de conduire certains tests aux fins de recherche ou de validation de ses projets commerciaux. La Société dépend également de technologies, de méthodes, de procédés, de savoir-faire et de données propres non brevetés qu'elle considère comme étant des secrets industriels et techniques. Dans les deux cas, la protection de ceux-ci est notamment assurée par la conclusion d'accords de confidentialité entre la Société et ses employés, ses consultants et les tiers concernés.

Ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux et techniques ne sont toutefois pas toujours efficaces et ne permettent pas de sécuriser de manière certaine la confidentialité de ces informations ou secrets industriels et techniques puisque tout manquement aux accords contractuels précités, y compris par la divulgation à des

concurrents, entraînerait potentiellement un dommage imminent pour la Société sans qu'elle dispose de mesure de réparation réellement appropriée. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

En outre, la diffusion notamment par les médias ou par des tiers, d'informations confidentielles ou même non confidentielles concernant la Société ou ses activités, avec ou sans son autorisation, de même que la diffusion d'informations fausses ou erronées par des tiers peuvent également avoir des conséquences défavorables sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

3.3.8 Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement

Dans le cadre de la recherche de matériaux non thrombogènes*, CARMAT a décidé de suivre une voie originale ouverte par l'expérience des valves biologiques du Professeur Alain Carpentier, en utilisant du péricarde animal traité chimiquement pour le rendre inerte et biologiquement stable, de façon à éviter tout rejet par le corps humain. Dans la conception et la fabrication du cœur artificiel bioprothétique, la Société est donc soumise à des risques chimiques et biologiques la contraignant à mettre en place des mesures de prévention et de protection des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation et la mise au rebut de matières dangereuses.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre tout ou partie de

ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts complémentaires, et pourrait amener la Société à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait imposer l'achat par la Société d'équipements et l'obliger à modifier ses installations et, plus généralement, à engager d'autres dépenses importantes.

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

3.3.9 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

Toute chirurgie cardiaque comporte des risques non négligeables de complications sérieuses pouvant conduire à des conséquences mortelles. Les essais cliniques et la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique comportent un risque de mise en cause de la responsabilité du fabricant du fait de produits défectueux. Dans l'hypothèse où CARMAT verrait sa responsabilité du fait de produits défectueux recherchée et si elle ne parvenait pas à assurer avec succès sa défense, sa responsabilité pourrait être lourdement engagée.

La Société n'étant pas entrée en phase de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, elle n'a pas souscrit d'assurance relative à la responsabilité du fait des produits défectueux. La Société a en revanche déjà souscrit des assurances relatives à la phase d'essai clinique lui permettant de disposer du niveau d'assurance requis par la réglementation en vigueur en France (conformément au code de la santé publique et des dispositions issues de la loi Huriet du 20 décembre 1988) et dans d'autres pays. Elle souscrira le cas

échéant d'autres assurances au fur et à mesure de l'extension de son programme clinique (se référer au paragraphe 3.4 Assurances et couverture des risques ci-dessous).

Cependant, la Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance sera suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si la responsabilité de CARMAT était ainsi mise en cause et qu'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 de produits défectueux, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique et plus généralement de nuire à sa réputation, ses activités, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

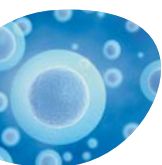
3.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

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. Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élève à 76 063 euros au titre de l'exercice 2015, contre 62 943 euros au titre de l'exercice 2014.

La Société n'étant pas entrée en phase de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, elle n'a pas encore souscrit d'assurance relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont résumées dans le tableau ci-après :

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
RESPONSABILITÉ CIVILE « PROFESSIONNELLE » Tous dommages corporels, matériels et immatériels confondus	Allianz	1 500 000 € par an	1 500 €
RESPONSABILITÉ CIVILE « EXPLOITATION »	Allianz		
Dommages ne résultant pas d'une atteinte à l'environnement Tous dommages confondus, sans pouvoir dépasser, pour les dommages ci-après :		10 000 000 € par sinistre	
Dommages matériels & immatériels consécutifs, sauf cas de vol des préposés		7 000 000 € par sinistre 30 000 € par sinistre	1 500 €
Dommages immatériels non consécutifs		1 000 000 € par sinistre	1 500 €
Dommages aux biens confiés		1 000 000 € par sinistre	1 500 €
Dommages résultant d'une atteinte à l'environnement accidentelle Tous dommages confondus		1 500 000 € par sinistre	1 500 €
Dommages aux préposés Dommages corporels et matériels accessoires		1 500 000 € par sinistre	1 500 €
RESPONSABILITÉ CIVILE « MANDATAIRES SOCIAUX »	Allianz	10 000 000 € par an	
ASSURANCE INDIVIDUELLE ACCIDENTS Missions professionnelles dans le monde entier (risques de guerre civile ou étrangère et risques assimilés : grèves, émeutes, mouvements populaires, sabotages, insurrections, sédition, invasion, attentats, actes de terrorisme, enlèvement, prise d'otage) Assurance Individuelle Accidents Rapatriement, frais médicaux, voyages, décès	Ace Europe	Plafond maximum : 90 plafonds mensuels de la Sécurité Sociale	10%
ASSURANCE DOMMAGES : CAPITAUX ASSURÉS Dommages directs Matériels, Mobiliers Agencements Frais supplémentaires Frais supplémentaires d'exploitation Période d'indemnisation	Allianz	8 000 000 € 5 000 000 € 12 mois	Tous dommages : 5 000 € Sauf : Bris de glaces : 1 000 € Vol : 1 000 € Catastrophe Naturelle : Franchise légale Tous dommages : 5 jours Catastrophe Naturelle : Franchise légale
ASSURANCE DOMMAGES AUX BIENS Dommages directs Matériel en tous lieux Événements naturels hors catastrophes naturelles Transports terrestres Bris de machines Dommages électriques Garantie automatique sur investissements Frais et pertes annexes Recours des voisins et tiers, recours de locataires, trouble de jouissance, pertes de loyers Responsabilité du détenteur ou du dépositaire Vol et détériorations immobilières et mobilières résultant d'un vol ou d'une tentative de vol	13 000 000 € par sinistre, sauf limitation ci-après	1 500 000 € par sinistre 2 000 000 € par sinistre 500 000 € par sinistre 2 000 000 € par sinistre 2 000 000 € par sinistre 500 000 € par sinistre 1 000 000 € par sinistre 5 000 000 € par sinistre 500 000 € par sinistre	
Frais supplémentaires d'exploitation Frais supplémentaires d'exploitation dont : Salaires et traitements Période d'indemnisation		5 000 000 € par sinistre 3 500 000 € par sinistre 12 mois	



Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
FLOTTE AUTOMOBILE - RESPONSABILITÉ CIVILE AUTOMOBILE - PROTECTION JURIDIQUE en dommages corporels en dommages matériels et immatériels consécutifs à un dommage matériel	AXA Corporate Solutions	100 000 000 € par sinistre	Illimité
RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHE MÉDICALE Études cliniques sur l'évaluation du cœur artificiel total CARMAT	Allianz	1 000 000 € par victime Limité à : 6 000 000 € par protocole de recherche 10 000 000 € pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche	
RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHE MÉDICALE Essais cliniques – Pologne <i>First in man Clinical Evaluation of the TAH</i>	Compensa Vienna Insurance Group	500 000 € par sinistre 500 000 € par protocole	
RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHE MÉDICALE Essais cliniques – Slovénie <i>First in man Clinical Evaluation of the TAH</i>	Triglav	100 000 € par patient 100 000 € par sinistre 1 000 000 € par protocole	
RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHE MÉDICALE Essais cliniques – Arabie Saoudite <i>First in man Clinical Evaluation of the TAH</i>	CHUBB	50 000 € par patient 500 000 € par protocole 500 000 € par année	
RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHE MÉDICALE Essais cliniques – Belgique <i>First in man Clinical Evaluation of the TAH</i>	CHUBB	650 000 € par patient 650 000 € par sinistre 3 500 000 € par protocole	

3.5 RISQUES FINANCIERS

3.5.1 Historique de pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles

La Société a été créée en juin 2008. Au 31 décembre 2015, les pertes cumulées s'élevaient à 93 542 921 euros. Cette perte résulte des frais de recherche et des coûts de développement visant à mettre au point le cœur artificiel bioprothétique CARMAT, ces charges ne pouvant donner lieu à la reconnaissance d'actifs incorporels en application des règles comptables françaises.

La Société connaîtra de nouvelles pertes d'exploitation importantes au cours des prochaines années, compte tenu notamment :

- d'un allongement potentiel des tests précliniques préalables à l'obtention d'autorisations d'essai clinique, en France ou à l'étranger ;
- de la réalisation de recherches et essais cliniques en Europe puis aux États-Unis sur le cœur artificiel bioprothétique en vue de l'obtention des autorisations de commercialisation ;
- des frais liés à la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique CARMAT ; et
- de l'accroissement de son portefeuille de produits par la réalisation à terme de projets de développement de nouveaux dispositifs médicaux de rupture utilisant les connaissances et les savoir-faire développés par CARMAT pour le cœur artificiel bioprothétique.

À la date du présent document de référence, le cœur artificiel bioprothétique n'a engendré aucun revenu d'exploitation. La rentabilité de la Société sera fonction des résultats des essais cliniques et dépendra de la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, qui pourrait être initiée à compter de l'obtention du marquage CE. La Société estime que ses seules sources de financement préalablement aux revenus générés par la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique proviendront des fonds levés sur le marché Alternext d'Euronext Paris, des subventions publiques, des remboursements de crédit d'impôt recherche, et de façon plus marginale, des produits du placement de la trésorerie et des instruments financiers courants, lui permettant ainsi de faire face à un risque de liquidité à court et moyen termes (se référer au paragraphe 3.5.8 Risques de liquidité).

Dans ce contexte, après avoir clôturé début 2016 l'étude de faisabilité portant sur 4 patients et engagé au travers de l'expérience accumulée la préparation de la documentation nécessaire à l'étude pivot, CARMAT a annoncé le 26 février dernier avoir sécurisé une enveloppe minimale de 50,0 millions d'euros devant renforcer ses fonds propres. Ces moyens seront apportés au travers d'un placement privé réalisé auprès d'actionnaires historiques, à savoir Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital, mais aussi avec le soutien de nouveaux investisseurs (Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, Bpifrance et l'État

au travers du Programme des Investissements d'Avenir, et les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL)). Cet apport, qui reste soumis à l'aval de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires devant avoir lieu le 12 avril 2016, est susceptible d'être complété par une opération de levée de fonds additionnelle à réaliser auprès d'investisseurs qualifiés. (se référer aux paragraphes 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société et 3.5.8 Risques de liquidité pour plus de détails sur ces opérations).

Au travers de ces financements, CARMAT estime ainsi avoir sécurisé les moyens nécessaires au développement industriel et clinique lié au marquage CE du cœur artificiel bioprothétique, CARMAT étant actuellement en train de finaliser le protocole de l'étude pivot qui

sera soumis au comité de protection des patients (CPP) et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Néanmoins, des financements complémentaires seront nécessaires pour que la Société puisse financer notamment la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital (se référer au paragraphe 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société).

L'augmentation des dépenses, particulièrement en cas d'absence ou d'interruption de sources de revenus, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

3.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

La Société a réalisé d'importants investissements en recherche et développement depuis le début de son activité en 2008, ce qui a généré une perte d'exploitation d'un montant de 5 983 982 euros, de 10 482 243 euros, de 16 091 054 euros, de 22 385 513 euros, de 16 116 624 euros, de 19 869 008 euros et de 19 781 708 euros pour les exercices respectifs clos au 31 décembre 2009, 31 décembre 2010, 31 décembre 2011, 31 décembre 2012, 31 décembre 2013, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.

Le coût financier global du développement du cœur artificiel bioprothétique (soit hors dépenses liées à la préparation de sa commercialisation et de son industrialisation) représente à ce stade un montant de l'ordre de 110 millions d'euros pour la Société depuis sa création.

Il a été et continue à être financé :

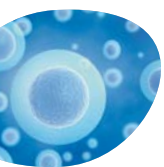
- par des subventions ou crédits d'impôt recherche :
 - subventions et avances remboursables Bpifrance pour un montant déjà perçu de 31 millions d'euros et 2 millions restant à percevoir (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants),
 - subventions du conseil général des Yvelines déjà perçues pour un montant de 1,5 million d'euros,
 - remboursements de crédit d'impôt recherche pour un montant déjà perçu de 15,4 millions d'euros,
 cette première catégorie représentant un montant cumulé déjà perçu de 47,9 millions d'euros (hors remboursements de crédit d'impôt recherche à venir et subventions et avances remboursables Bpifrance restant à percevoir) ; et
- par fonds propres :
 - apports en numéraire des fondateurs pour un montant de 8,2 millions d'euros,
 - introduction en bourse sur le marché Alternext d'Euronext Paris en juillet 2010 (montant de 16 millions d'euros, prime d'émission incluse),
 - augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription sur le marché Alternext d'Euronext Paris en août 2011 (montant de 29,3 millions d'euros, prime d'émission incluse),
 - augmentation de capital via l'exercice de bons d'émission d'actions (BEA) réalisé par Kepler Cheuvreux dans le cadre du contrat d'émission conclu en juin 2013 (montant de 17,8 millions d'euros, prime d'émission incluse),

- augmentation de capital via l'exercice de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et de bons de souscription d'actions (BSA) dans le cadre des plans d'attribution détaillés aux notes 6.4.4.6.3 et 6.4.4.6.4 (montant de 0,4 million d'euros, prime d'émission incluse),
- augmentation de capital via l'exercice de bons de souscription d'actions (BSA) réalisé par Kepler Cheuvreux dans le cadre du contrat d'émission conclu en janvier 2015 (montant de 11,9 millions d'euros, prime d'émission incluse, compte tenu des actions souscrites sur exercice des BSA au 31 janvier 2016), cette deuxième catégorie totalisant un montant cumulé déjà perçu de l'ordre de 83,6 millions d'euros.

Comme évoqué au paragraphe précédent, CARMAT a par ailleurs annoncé le 26 février dernier avoir sécurisé une enveloppe minimale de 50,0 millions d'euros devant renforcer ses fonds propres (se référer aux paragraphes 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société et 3.5.8 Risques de liquidité pour plus de détails sur ces opérations). Au travers de ce financement, CARMAT estime ainsi avoir sécurisé les moyens nécessaires au développement industriel et clinique lié au marquage CE du cœur artificiel bioprothétique, CARMAT étant actuellement en train de finaliser le protocole de l'étude pivot qui sera soumis au comité de protection des patients (CPP) et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Toutefois, les besoins futurs de CARMAT en capitaux restent dépendants de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour son programme de développement du cœur artificiel bioprothétique ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de réalisation de tests additionnels aux fins d'obtenir ces autorisations ou le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention du financement des dispositifs et services de la Société (tel que le remboursement) par les instances publiques ou privées concernées, dans les pays européens ou dans d'autres pays, y compris le temps de réalisation de tests additionnels aux fins d'obtenir ce financement ou le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances concernées ;



- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

La Société anticipe également des besoins de financement importants, notamment en vue de préparer puis d'initier la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique dès l'obtention du marquage CE. À ce stade de son développement, la Société ne pourra autofinancer sa croissance, et elle sera dans l'obligation de rechercher d'autres sources de financement, notamment par le biais d'appels au marché.

Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les processus de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 150 millions d'euros. Des levées de fonds seront nécessaires au-delà de l'augmentation de capital en cours de préparation et de l'utilisation des lignes de financement en fonds propres Kepler. Le dimensionnement et le séquençage de ces levées dépendront, notamment, (i) des opportunités qui se présenteront au fur et à mesure de l'avancement des essais cliniques

et (ii) de la capacité à mener en parallèle des étapes usuellement déployées de manière séquentielle, comme par exemple, les études cliniques en Europe et aux États-Unis, ou l'extension des capacités de production.

La Société pourrait ne pas parvenir à lever des fonds suffisants dans des conditions favorables ou ne pas parvenir à lever des fonds du tout, lorsqu'elle en aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire son programme de développement ou de commercialisation ;
- réduire ses effectifs ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- accorder des licences ou conclure des accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour elle que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent ; ou
- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

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

3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société

Ainsi qu'il est indiqué au paragraphe 3.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains ci-dessus, la Société pourrait recourir à l'émission d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès à son capital pour financer son développement.

À ce titre, il est rappelé que la Société a annoncé le 26 février dernier la réalisation prochaine d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

■ Augmentation de capital réservée :

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a décidé de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD,

du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds).

Un protocole d'investissement a été signé en date du 26 février 2016 entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques. Le prix d'émission des actions nouvelles émises dans le cadre de l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, du placement privé, sera égal au moins élevé des deux montants suivants :

- 40 euros, et
- la moyenne des cours pondérés par les volumes des cinq dernières séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant sur délégation de l'assemblée l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, le placement privé.

À titre purement illustratif, sans présager des modalités définitives de l'opération d'augmentation de capital réservée, sur la base d'un prix de souscription s'élevant à 32,00 euros par action, les souscriptions des différents participants seraient les suivantes :

Investisseurs	Montant de l'investissement (en €)	% Total de l'Opération	Nombre de titres à souscrire
Airbus Group (Matra Défense)	11 000 000 €	22,00%	343 750
Les fonds TRUFFLE	7 000 000 €	14,00%	218 750
Bpifrance & l'État	17 000 000 €	34,00%	531 250
Aliad (Air Liquide)	1 000 000 €	2,00%	31 250
ZAKA (Pierre Bastid)	7 000 000 €	14,00%	218 750
Santé Holding SRL (Dr Ligresti)	7 000 000 €	14,00%	218 750
TOTAL	50 000 000 €	100%	1 562 500

Toujours sur ces bases, les impacts de dilution pour l'actionnaire détenant aujourd'hui 1,00% du capital de CARMAT pourraient être résumés comme suit :

Opération sur capital	Nombre d'actions composant le capital de CARMAT*	%age après dilution	Capitaux propres par action*
Avant opération	4 592 935	1,00%	- 2,31 €/action
Augmentation de capital réservée	1 562 500	-	-
Après opération	6 155 435	0,75%	6,40 €/action

* Informations tenant compte de l'exercice par Kepler Chevreux de BSA pour un montant de 745 707 € représentant 15 000 actions nouvelles durant le mois de janvier 2016.

■ Augmentation de capital par placement privé :

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Il est précisé que l'investissement de Bpifrance et de l'État sera réduit si le montant total des opérations (augmentation de capital réservée et placement privé) devait excéder 50,0 millions d'euros et que ces deux opérations de financement restent soumises à un vote favorable des actionnaires devant se réunir en assemblée générale extraordinaire en date du 12 avril 2016.

Au-delà des opérations de financement, dans le cadre de la politique de motivation de ses dirigeants et employés, la Société a par ailleurs,

depuis sa création, attribué ou émis des BCE et des BSA. La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital au profit d'employés et/ou de consultants.

À la date du 31 janvier 2016, l'exercice de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 448 735 actions nouvelles représentant 9,8% du capital social émis actuel et 8,9% du capital social après émission de ces actions.

L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution importante pour les actionnaires.

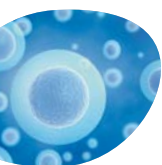
3.5.4 Risques liés aux évolutions de la taxe sur les dispositifs médicaux

En France, les fabricants de dispositifs médicaux (y compris ceux implantés en totalité ou en partie dans le corps humain) qui mettent leurs produits sur le marché français doivent s'acquitter de la contribution prévue à l'article L. 245-5-5-1 du code de la sécurité sociale (cet article, applicable à compter du 1^{er} janvier 2015, a été créé par l'article 15 de la loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015 qui a par ailleurs abrogé la taxe sur le chiffre d'affaires des dispositifs médicaux anciennement prévue à l'article 1600-0 O du code général des impôts, qui demeure néanmoins exigible au titre des ventes réalisées jusqu'au 31 décembre 2014). Cette contribution correspond à 0,29% du montant total des ventes de dispositifs, hors taxe sur la valeur ajoutée, réalisées en France au

cours de l'année civile au titre de laquelle la contribution est due. La contribution n'est toutefois pas exigible lorsque le montant total des ventes n'atteint pas un montant annuel hors taxes de 500 000 euros.

En 2010, d'importantes réformes du système de santé ont été adoptées aux États-Unis. La loi prévoit désormais une taxe de 2,3% sur les ventes aux États-Unis de la plupart des dispositifs médicaux à compter de 2013.

L'introduction de telles taxes dans d'autres pays ou leur augmentation pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.



3.5.5 Risques liés à la perte du statut de Jeune entreprise innovante

Pour rappel, CARMAT avait opté pour le statut de Jeune entreprise innovante (JEI) en septembre 2008. La Société précise qu'elle ne dispose plus de ce statut depuis le 1^{er} janvier 2016 (dispositif valable pour une durée de 8 années).

3.5.6 Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans la convention de subventions et d'avances remboursables conclues avec Bpifrance pour un montant global de 31,9 millions d'euros (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants), la Société pourrait ne pas recevoir les aides prévues.

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues avec Bpifrance, elle pourrait en outre être amenée à rembourser les sommes avancées. Ces situations pourraient priver la Société des moyens financiers pour mener à bien ses recherches et développements. En effet, la Société n'aura pas nécessairement les moyens financiers supplémentaires disponibles ni le temps de remplacer ces ressources financières par d'autres.

En outre, pour financer ses activités, la Société a également opté pour le crédit d'impôt recherche (CIR) au titre des exercices 2009 à 2015. Ce dispositif consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement.

Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le CIR afférent à l'exercice 2015 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat et figure sur la ligne « Autres créances » du bilan. Le compte de résultat de la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2015 fait apparaître un CIR d'un montant de d'un montant de 3 148 534 euros.

Le CIR est une source importante de financement. Il pourrait être remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses.

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

3.5.7 Risques de taux d'intérêt

Les dettes financières de la Société sont composées d'une avance remboursable accordée par Bpifrance dont le montant à la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2015 est de 12 766 092 euros. Cette

avance remboursable porte intérêts au taux contractuel de 5,59%. Les intérêts courus à la clôture de l'exercice s'élèvent à 2 223 797 euros (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants).

3.5.8 Risques de liquidité

En 2015, la Société a consommé 18,7 millions d'euros de trésorerie. Le financement de l'activité de la Société s'est effectué par l'utilisation de ses fonds propres obtenus par voie d'augmentations de capital ou d'obligations convertibles.

À la date du présent document de référence, la Société n'a pas de dettes bancaires (se référer au paragraphe 5.2.3.3 Conditions d'emprunt et structure de financement - Dettes bancaires et avances remboursables) et n'est donc pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Par ailleurs, compte tenu de la situation déficitaire historique de la Société s'expliquant par le fait qu'elle est encore dans une phase de développement durant laquelle des dépenses de recherche et développement - notamment clinique - sont réalisées alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé, la Société connaît une situation de risque de liquidité.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le conseil d'administration compte tenu, notamment, des éléments suivants :

- le niveau de la trésorerie et des instruments de trésorerie mobilisables au 31 décembre 2015, soit un montant total de 3 012 127 euros ;
- le versement des subventions (159 166 euros) et avances remboursables (1 741 218 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant aux étapes clés n° 6 et 7 ;
- le crédit impôt recherche à percevoir en 2016 pour un montant de 3,2 millions d'euros ;
- la possibilité d'utiliser le solde de la ligne de financement en fonds propres mise en place en janvier 2015 avec Kepler Chevreux : au 31 décembre 2015, 11,2 millions d'euros ont été levés par la Société au titre de la première tranche de 20 millions d'euros. Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, ce mode de financement a été suspendu, dans l'attente de la réalisation effective de la levée de fonds annoncée le 26 février dernier.

Au-delà, il est rappelé que la Société a annoncé récemment la réalisation prochaine d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

■ **Augmentation de capital réservée :**

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a décidé de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds). Un protocole d'investissement a été signé en date du 26 février 2016 entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques.

■ **Augmentation de capital par placement privé :**

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Préalablement à la réalisation effective de ces opérations, Matra Défense (Airbus Group) et des fonds gérés par Truffle Capital se sont engagés à souscrire à une émission d'obligations permettant à la Société de bénéficier d'une enveloppe de 4,0 millions d'euros à court terme. Ce financement obligataire, portant un taux d'intérêt annuel de 12% et devant être remboursé par compensation de créance lors de l'émission d'actions nouvelles à venir, est mis en place dans l'attente de la bonne réalisation des opérations précisées ci-dessus, opérations qui restent soumises au vote de l'assemblée générale extraordinaire devant avoir lieu le 12 avril 2016 (se référer aux paragraphes 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société et 3.5.8 Risques de liquidité pour plus de détails sur ces opérations).

3.5.9 Risque de change

À ce jour, la Société ne supporte un risque de change que sur ses achats. La Société estime que moins de 10% de ses achats correspondaient en 2015 à des achats en dollars américains.

L'exposition future de la Société à ce risque de change dépendra essentiellement de la monnaie dans laquelle elle percevra ses revenus et supportera tout ou partie de ses charges. L'importance de ce risque dépendra des pays dans lesquels la Société mènera ses développements, la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique

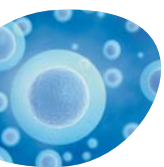
Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les process de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 150 millions d'euros. Des levées de fonds seront nécessaires au-delà de l'augmentation de capital en cours de préparation et de l'utilisation des lignes de financement en fonds propres Kepler. Le dimensionnement et le séquençage de ces levées dépendront, notamment, (i) des opportunités qui se présenteront au fur et à mesure de l'avancement des essais cliniques et (ii) de la capacité à mener en parallèle des étapes usuellement déployées de manière séquentielle, comme par exemple, les études cliniques en Europe et aux États-Unis, ou l'extension des capacités de production.

Ces fonds seront notamment nécessaires :

- pour financer la formation d'autres centres chirurgicaux - au-delà des centres ayant été formés pour les essais cliniques de l'étude de faisabilité ;
- pour développer et animer une force de vente directe ou indirecte, pour assurer un support technique et clinique aux centres d'implantation et à leurs patients ;
- pour poursuivre des activités cliniques de type registre, étude comparative ou étude médico-économique - à la demande des autorités réglementaires ou de manière volontaire à des fins de marketing ;
- pour proposer des améliorations aux systèmes ou pour assurer les activités nécessaires au remboursement du cœur artificiel bioprothétique, de ses systèmes externes et des services associés dans différents pays ;
- pour initier et finaliser une étude multicentrique (IDE) aux États-Unis, en vue d'obtenir de la FDA l'autorisation d'y commercialiser la prothèse ;
- pour assurer la montée en charge de l'industrialisation en développant des processus d'automatisation de la production, en poursuivant la sécurisation de deuxième sources pour les approvisionnements critiques, et en mettant en place des capacités de production supplémentaires.

et d'autres produits qu'elle pourrait développer, ainsi que de la devise dans laquelle elle devra régler ses dépenses opérationnelles.

Si la Société est en mesure de développer ses activités industrielles et commerciales dans des pays hors de la zone euro, il est probable qu'elle réalisera et supportera, respectivement, un chiffre d'affaires et des charges dans d'autres devises. La Société envisagera alors la méthode la plus pertinente de suivi et de gestion de son risque de change.



3.5.10 Risque sur actions

À la date du présent document de référence, la Société ne détient pas de participation dans des sociétés cotées tierces et n'est par conséquent pas exposée à un risque sur actions de sociétés tierces.

La Société a conclu avec un prestataire de services financiers indépendant, Dexia Securities France (aujourd'hui DSF Markets) dans un premier temps à compter de 2010, puis Tradition Securities and Futures à partir de 2014, un contrat de liquidité dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres CARMAT sans entraver le fonctionnement régulier du marché et

sans induire autrui en erreur. À ce titre, la Société a mis à disposition de ce prestataire la somme de 300 000 euros. Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition.

Le cas échéant, une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen officiel de bourse du dernier mois précédant la clôture (se référer au paragraphe 6.4.3.2 Informations complémentaires - Immobilisations financières de l'annexe aux comptes 2015 du paragraphe 6.4).

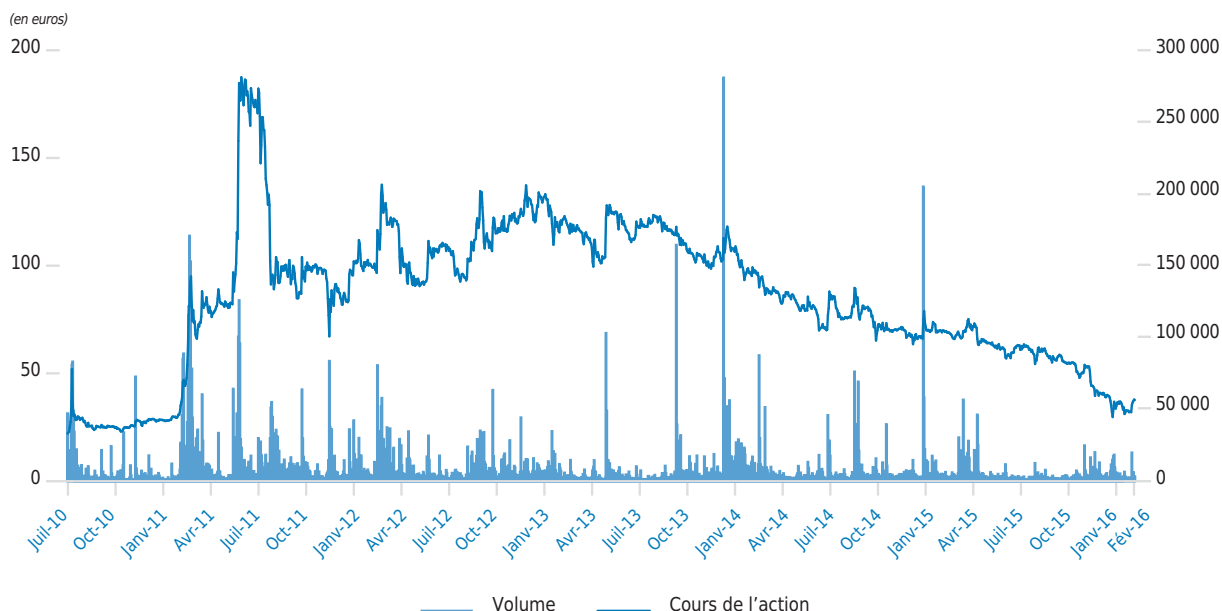
3.5.11 Risque lié à l'évolution du cours de l'action et à la valorisation en bourse de la Société

Lors de son introduction en bourse en juillet 2010, le prix de l'action CARMAT avait été fixé à 18,75 euros, représentant une capitalisation boursière de 71,3 millions d'euros.

Au 28 février 2015, le cours de l'action est de 32,03 euros, soit une hausse de 70% par rapport au cours d'introduction, et représente une capitalisation boursière de 147,1 millions d'euros. Entre ces deux dates, le cours de bourse de l'action CARMAT a beaucoup varié, ainsi que le montre le graphique ci-contre.

Le cours de bourse de l'action CARMAT a fluctué essentiellement en fonction de la perception des épargnants de la réalisation ou non, ou de la réalisation avec retard, par la Société, d'étapes scientifiques ou réglementaires dans le développement du projet de cœur artificiel bioprothétique.

Compte tenu du niveau de cours et de la capitalisation boursière ainsi que de leur évolution depuis l'introduction en bourse, tout échec ou retard dans la réalisation de nouvelles étapes scientifiques ou réglementaires pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le cours de bourse et la valorisation boursière de la Société.



3.5.12 Risque de volatilité du cours lié au profil des patients et à la pathologie visés

Le projet de cœur bioprothétique CARMAT vise l'indication de traitement définitif des patients en insuffisance cardiaque biventriculaire terminale (classe NYHA IV - classe Intermacs 1 à 4), c'est à dire les patients dont la maladie est très avancée et dont le pronostic vital est engagé à brève échéance. Le traitement de référence de cette pathologie est aujourd'hui la transplantation cardiaque.

Les performances de la transplantation cardiaque en France en matière de survie à 1 mois sont de 84,8% pour les patients « jeunes » de 18 à 60 ans, mais de 79,3% pour les patients de plus de 60 ans. À un an, cette survie s'établit à 75,8% pour la première catégorie et à 67% pour la seconde (se référer au paragraphe 2.1.4.3 Transplantation et au rapport annuel 2013 de l'agence de biomédecine référencé dans ce paragraphe). Cette performance relative doit aussi être appréciée en rapport avec le profil de la population éligible à la transplantation, c'est-à-dire des patients dont l'état général est suffisamment bon pour donner les meilleures chances de succès à l'utilisation de greffons cardiaques, compte tenu de leur pénurie. Les patients de l'essai de faisabilité en cours de CARMAT ne sont pas éligibles à la transplantation en raison de comorbidités ou de leur âge, et donc encore plus fragiles que la population éligible ou transplantée.

À ce jour, aucun traitement de la pathologie visée, disponible ou en étude clinique, n'atteint une survie à 100% à 1 an. Si l'objectif de la

Société est bien de proposer une alternative crédible à la transplantation cardiaque, en atteignant une survie au moins comparable, la Société ne prétend pas atteindre des objectifs de survie à 100% à quelque terme que ce soit.

Avec l'essai de faisabilité mené sur 4 patients, le système CARMAT cumule une expérience clinique de 21 mois de fonctionnement. Les deux derniers patients sont décédés de complications médicales non liées à la prothèse. Malgré ce résultat encourageant sur le plan clinique et scientifique, le sujet de la survie est complexe, à forte charge émotionnelle. Il reste encore mal compris des médias, et en conséquence, du public.

D'autres décès durant les études cliniques à venir sont prévisibles et inhérents au profil des patients et de la pathologie visés. Pris individuellement, un décès ne remet pas en cause le projet si la survie globale définie dans les protocoles d'étude est atteinte ou dépassée. Cependant, tout décès qui serait médiatisé négativement, malgré les efforts - d'une part de réserve, d'autre part d'éducation - de la Société, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le cours de bourse et la valorisation boursière de la Société, ainsi que sur le patrimoine des actionnaires de la Société et sur la capacité de celle-ci à lever de nouveaux capitaux.

3

3.6 RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

3.6.1 Risques liés à l'absence de ressources de vente et de moyens de distribution

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a encore qu'une expérience limitée dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Pour permettre le succès de la vente du cœur artificiel bioprothétique à grande échelle, la Société devra adapter son organisation, se développer à l'international, mettre en place un réseau de distribution et procéder au recrutement d'équipes dédiées et qualifiées (notamment pour assurer un support technique et clinique aux centres d'implantation et à leurs patients).

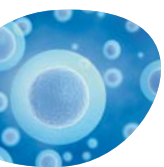
À ce jour, la Société envisage de procéder à la commercialisation par l'intermédiaire d'une force de vente directe dans les principaux pays européens, au moins lors d'une première phase. Dans d'autres pays, tels que les États-Unis, des formes de distributions indirectes pourraient être envisagées. La Société ne peut garantir qu'elle pourra conserver ses distributeurs ou conclure de nouveaux contrats de distribution,

ni que ces distributeurs consacreront les ressources nécessaires au succès commercial de ses produits.

Par ailleurs, la Société devra assurer la formation de médecins au sein des pays dans lesquels elle souhaite intervenir et donc disposer d'« ambassadeurs » et de centres de formation (se référer au paragraphe 2.3.3 Stratégie de commercialisation).

La Société pourrait ne pas parvenir à mettre en place une structure adéquate ou connaître un retard dans l'organisation des moyens de commercialisation et de distribution ainsi que dans le recrutement et la formation d'équipes de vente ou dans la mise en place de son réseau de distribution.

L'un ou l'autre de ces événements pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.



3.6.2 Risques relatifs à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de sa direction et de son personnel scientifique clé, en particulier, le Professeur Alain Carpentier, directeur scientifique, Marcello Conviti, directeur général, Patrick Coulombier, directeur général adjoint, le docteur Piet Jansen, directeur médical, Éric Richez, directeur du développement, Marc Grimmé, directeur technique, Jean-Marc Parquet, directeur de la production et Hervé Bocquet, directeur industriel. La Société n'a conclu à ce jour aucune assurance dite « personne clé » (police d'assurance invalidité permanente/décès) et la perte de leurs compétences altérerait sa capacité à atteindre ses objectifs. Bien que la Société mène depuis plusieurs années des programmes de gestion et de transfert de la connaissance, constituant ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ simultané de plusieurs employés importants dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et développement altérerait de manière significative la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique très qualifié pour le développement de ses activités au fur et à mesure qu'elle s'étendra dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences,

tels que la fabrication, la commercialisation, le support clinique le remboursement et les affaires réglementaires.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

Face à ce risque, la Société a mis en place des systèmes de motivation et de fidélisation du personnel sous la forme de rémunération variable en fonction de la performance et d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société, bien que rien ne garantisse que ces dispositifs soient suffisants pour permettre à la Société de retenir ou de recruter le personnel nécessaire.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés l'empêcherait globalement d'atteindre ses objectifs et aurait ainsi un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.6.3 Risques liés à la gestion de la croissance

La Société prévoit de croître de manière importante et d'étendre le champ de ses activités à la conception et à la réalisation d'autres dispositifs médicaux que le cœur artificiel bioprothétique. Elle sera ainsi obligée d'adapter sa structure organisationnelle et de mettre en œuvre de nouvelles compétences, et elle aura par conséquent besoin de recruter du personnel et d'étendre ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

À cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés ou de distributeurs qualifiés croissant ;

- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.7 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, 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 et/ou du groupe.



4

GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

4.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ 84

4.1.1	Composition du conseil d'administration	84
4.1.2	Biographies des membres du conseil d'administration	86
4.1.3	Autres membres de la direction	87

4.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE 88

4.2.1	Conflits d'intérêts potentiels	88
4.2.2	Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale	89

4.3 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 89

4.3.1	Échéance du mandat des administrateurs	89
4.3.2	Contrats de service liant les membres du conseil d'administration et de la direction générale	89

4.4 COMITÉS SPÉCIALISÉS 90

4.4.1	Comité d'audit	90
4.4.2	Comité des rémunérations	90
4.4.3	Comité scientifique	91
4.4.4	Collèges de censeurs	92

4.5 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 92

4.5.1	Gouvernement d'entreprise	92
4.5.2	Règlement intérieur	93
4.5.3	Dissociation des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général	93
4.5.4	Administrateur indépendant	94
4.5.5	Contrôle interne	94

4.6 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS 95

4.6.1	Rémunérations et avantages en nature des dirigeants et administrateurs	95
4.6.2	Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des dirigeants et administrateurs	99
4.6.3	BSA ou BCE attribués aux administrateurs et dirigeants	99

4.7 SALARIÉS 100

4.7.1	Ressources humaines	100
4.7.2	Participation et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ainsi que les salariés	101
4.7.3	Intéressement et participation du personnel	103



4.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

4.1.1 Composition du conseil d'administration

À la date du présent document de référence, les administrateurs sont les suivants (les informations sur les autres mandats des administrateurs sont celles dont la Société a connaissance) :

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date du présent document de référence
Matra Défense Représenté par Mme Anne-Pascale Guédon	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 20 mars 2015 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	Néant	Néant
M. Jean-Claude Cadudal	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Président du conseil d'administration	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Président de Kardiozis SAS ▶ Président de Holding Incubatrice Medical Devices ▶ Président de Epigon SAS 	Néant
Professeur Alain Carpentier	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Président du conseil scientifique de la Fondation Lefoulon-Delalande-Institut de France ▶ Membre du conseil d'administration de la Fondation Singer Polignac ▶ Administrateur de l'Association Recherche Scientifique de la fondation Alain Carpentier (ARSFAC) 	▶ Ancien président de l'Académie des sciences
M. Marcello Conviti	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur et directeur général	Néant	Néant
André-Michel Ballester	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur indépendant	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Administratore Delegato (CEO de Sorin Spa - Milan (Italie)) ▶ Administrateur indépendant de Mauna Kea Technologies SA* ▶ Administrateur indépendant de Pixium Vision SA* 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Administrateur indépendant de Nexway SAS ▶ Administrateur indépendant d'IMI GmbH

* : Sociétés cotées en Bourse

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date du présent document de référence
M. Henri Lachmann	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 23 décembre 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur indépendant	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Administrateur de Schneider Electric SA* ▶ Vice-Président d'honneur du conseil de surveillance de Vivendi SA* ▶ Membre du conseil de surveillance de Norbert Dentressangle SA* ▶ Président du conseil d'administration du Centre chirurgical Marie-Lannelongue (Association loi de 1901) ▶ Président de l'Institut Télémaque (Association loi de 1901) ▶ Administrateur de la Fondation Entreprendre ▶ Vice-président et trésorier de l'Institut Montaigne (Association loi de 1901) ▶ Président du comité de campagne de la Fondation Université de Strasbourg 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Président du conseil de surveillance de Schneider Electric SA* ▶ Administrateur de diverses sociétés du groupe Schneider Electric*
Truffle Capital représenté par Dr Philippe Pouletty	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	<p>En tant que Philippe Pouletty :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Président du conseil d'administration d'Abivax SA* ▶ Président du conseil d'administration de Deinove SA* ▶ Membre du conseil de surveillance d'Innate Pharma SA* ▶ Gérant de Nakostech SARL ▶ Directeur général et administrateur de True Capital ▶ Administrateur du Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Association loi de 1901 ▶ Président d'honneur et administrateur de France Biotech, Association loi de 1901 <p>En tant que représentant de Truffle Capital :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Administrateur de Carbios SA* ▶ Administrateur de Vexim SA* ▶ Administrateur de Theradiag SA* ▶ Administrateur de Theraclion SA* ▶ Administrateur de Biokinesis SAS ▶ Administrateur de Pharnext SAS ▶ Administrateur de Myopowers SA (Suisse) ▶ Administrateur de Symetis SA (Suisse) ▶ Membre du conseil d'administration de Diaccurate SAS ▶ Membre du conseil d'administration de Deinobiotics SAS ▶ Administrateur d'Altimmune, Inc. (États-Unis) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Président-directeur général d'octobre 2009 à novembre 2010 de Theradiag SA* ▶ Président du conseil d'administration de novembre 2010 à mai 2012 de Theradiag SA* ▶ Président de 2001 à 2009 de France Biotech ▶ Membre du conseil de surveillance de Cytomics SA jusqu'en décembre 2010 (en liquidation judiciaire) ▶ Administrateur de Neovacs SA* jusqu'en 2014 ▶ Président et administrateur de Splicos SAS jusqu'à 2013 ▶ Administrateur de Wittycell SAS jusqu'en 2013 ▶ Président non exécutif de BMD SA jusqu'au 29 mai 2012 ▶ Administrateur de Plasmaprime SAS jusqu'à 2015 ▶ Administrateur d'Immune Targeting Systems Ltd (Royaume-Uni) jusqu'à 2015



À la connaissance de la Société :

- il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs de la Société ;
- aucun administrateur n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur n'a fait l'objet d'une incrimination ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années ; et
- aucun administrateur n'a été empêché 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 au cours des cinq dernières années.

Dans le cadre du projet d'opération de financement annoncé par CARMAT le 26 février 2016, afin de tenir compte de l'entrée au capital d'investisseurs stratégiques, la gouvernance de la Société serait modifiée sur la base des principes suivants et en ligne avec le code AFEP-MEDEF :

- le conseil d'administration de CARMAT sera composé d'un maximum de 11 membres, incluant un représentant de chacun des actionnaires suivants : Airbus Group (Matra Défense), Truffle Capital, M. Pierre Bastid, le Docteur Antonino Ligresti et le Professeur Carpentier (étant précisé que M. Pierre Bastid ne sera pas désigné immédiatement) ;
- le directeur général de CARMAT fera partie du conseil ;
- quatre administrateurs indépendants feront également partie du conseil ;
- la composition des comités spécifiques du conseil (comité des recrutements et rémunérations, comité d'audit et comité scientifique) sera également modifiée compte tenu de la nouvelle composition du conseil ;

* : Sociétés cotées en Bourse



- le conseil sera élargi à des profils internationaux pour 2 de ses représentants indépendants, reconnus pour leur connaissance des marchés adressés ;
- le protocole prévoit, par ailleurs, qu'un certain nombre de décisions seraient soumises à l'approbation préalable du conseil, notamment

dans les domaines suivants : accord stratégiques, investissement, cessions et acquisitions, politique d'endettement, recrutement...

Il est rappelé qu'aucun investisseur stratégique et/ou historique n'agirait de concert vis-à-vis de CARMAT.

4.1.2 Biographies des membres du conseil d'administration

ANNE-PASCALE GUEDON

Disposant de plus de 25 ans d'expérience internationale dans l'investissement et les fusions et acquisitions, **Anne-Pascale Guédon** occupe depuis 2008 le poste de Vice President Finance Engineering au sein d'Airbus Group, où elle est chargée de la gestion des fonds ayant pour l'objectif d'investir, à l'échelle internationale et sous-forme de joint-ventures ou acquisitions, dans des secteurs diversifiés afin d'établir un positionnement long-terme dans des pays d'intérêt stratégique pour le groupe. Elle siège aux conseils de ces différentes participations. Avant de rejoindre Airbus Group, Anne-Pascale Guédon assurait plusieurs postes de direction au sein des sociétés françaises (Bouygues, Loxam, Crédit Agricole) et internationales (GE Capital à Londres et Man Group à Hong Kong). Elle est diplômée de HEC et de la Société Française des Analystes Financiers (SFAF). Mme Guédon est également auditeur de la 64e session nationale de l'Institut des Hautes Études de Défense Nationale (IHEDN) et a rejoint la réserve citoyenne de l'Armée de l'air en tant que colonel. Elle a été également nommée corporate secretary du Balanceforbusiness network, réseau global nouvellement créé pour promouvoir la diversité au sein du Groupe Airbus.

JEAN-CLAUDE CADUDAL

Jean-Claude Cadudal est président du conseil d'administration de CARMAT. Il a précédemment été directeur des opérations internationales d'EADS (aujourd'hui Airbus Group) jusque début 2008. Ancien président de Matra Défense, ancien *Group Finance Controller* de MBDA, il a été administrateur du programme CARMAT et a participé aux principales opérations de fusions acquisitions du groupe Matra. Diplômé d'automatique industrielle, il a débuté sa carrière dans les bureaux d'études de développement de centrales nucléaires puis à la direction industrielle chez ITT où il a obtenu le *Production & Inventory Control Worldwide Award* en 1979. Après un passage à la direction des opérations chez Revlon Europe, il a rejoint le groupe MATRA en 1983.

PROFESSEUR ALAIN CARPENTIER

Le Professeur Alain Carpentier est co-fondateur et administrateur de CARMAT. Professeur émérite à l'Université Paris-Descartes (Université Paris V), Professeur à l'École de Médecine Mount Sinai à New York, il est fondateur et directeur du Laboratoire de recherches biochirurgicales de l'Association pour la Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier (ARSFAC). Lauréat du Grand Prix de la Fondation pour la recherche médicale (1998), membre Honoris Causa de l'Académie nationale de Médecine (2014), membre (2000) et président (2010-2012) de l'Académie des sciences, il reçoit en 2007 le prestigieux prix Albert Lasker de recherche médicale qui couronne ses deux principales contributions, que sont l'invention des bioprothèses valvulaires Carpentier-Edwards et la mise au point de techniques de chirurgie plastique et reconstructrice des valves cardiaques, dont

bénéficie chaque année plusieurs centaines de milliers de malades dans le monde. Il est l'inventeur du cœur artificiel bioprothétique CARMAT récemment implanté avec succès chez l'homme.

DOCTEUR PHILIPPE POULETTY

Le docteur Philippe Pouletty est le représentant permanent de True Capital au conseil d'administration de CARMAT. Docteur en Médecine (Université Paris VI), immunologiste, ancien interne des Hôpitaux de Paris, major de l'Institut Pasteur (immunologie), Philippe Pouletty a été chercheur postdoctoral à *Stanford University*. Il est l'inventeur de 29 brevets, dont le deuxième brevet le plus rémunérateur pour *Stanford University* en sciences de la vie. En 2012, il a fait son entrée dans le prestigieux *Stanford University Hall of Fame of Inventors*. Philippe Pouletty est co-fondateur et directeur général de True Capital. Il a été président de France Biotech, l'Association française des entreprises de biotechnologie et ancien vice-président d'Europabio, la fédération européenne des biotechnologies. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux États-Unis qui ont généré une capitalisation boursière de plus de 800 millions de dollars et est membre du conseil d'administration de plusieurs entreprises de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord (Abivax, CARMAT, Theradiag, Deinove, Innate Pharma, Pharnext, Theraclion, Vexim, Carbios, Myopowers, et Symetis). Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés (SAS), le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie, et le statut de la JEI (jeune entreprise innovante) qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises technologiques. Philippe Pouletty est Chevalier de la légion d'honneur.

MARCELLO CONVITI

Marcello Conviti est directeur général et administrateur de CARMAT. Il a débuté sa carrière en Italie chez IBM en 1978. Après quelques années au sein de sociétés italiennes comme Fiat, Marcello Conviti s'est très vite orienté dans des fonctions européennes dans l'industrie des sciences de la vie. Il a occupé pendant douze ans plusieurs fonctions stratégiques au sein de Sorin Biomedica, société italienne de conception de dispositifs médicaux cardiaques. Avant de rejoindre CARMAT, Marcello Conviti a pris en charge, durant plus de 17 ans, différentes hautes fonctions internationales, notamment vice-président pour la stratégie et le développement, chez Edwards Lifesciences, le leader mondial des valves cardiaques dont le produit phare, les valves Edwards-Carpentier ont révolutionné la chirurgie cardiaque. Marcello Conviti a également été membre du conseil d'administration d'Eucomed, la Confédération européenne des associations de fabricants de dispositifs médicaux. Marcello Conviti parle 5 langues, il est diplômé d'un MBA de l'Université de Turin et d'un PhD en technologies informatiques de l'Université de Pise.

ANDRE-MICHEL BALLESTER

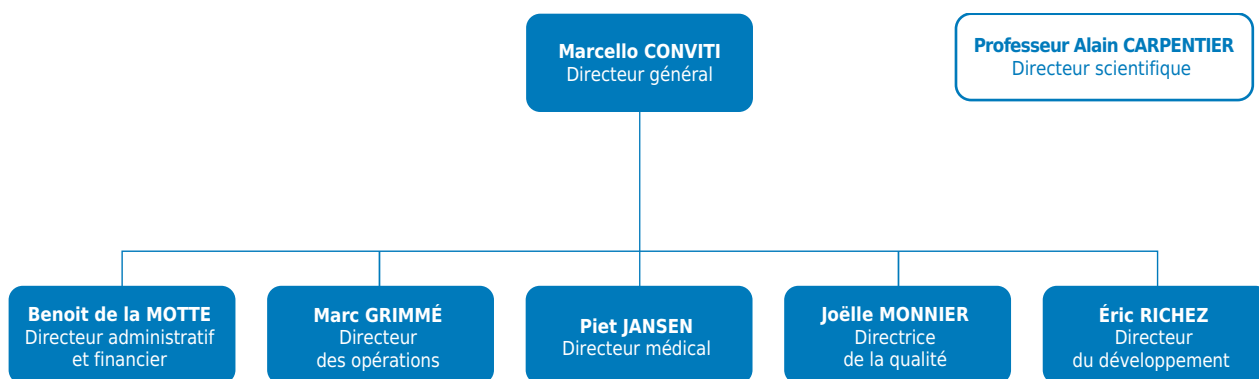
André-Michel Ballester est administrateur indépendant de CARMAT. Il est actuellement directeur général de Sorin SPA, l'un des leaders mondiaux dans la fabrication de dispositifs pour les maladies cardiovasculaires et possède une excellente connaissance du fonctionnement et des enjeux internationaux de cette industrie. André-Michel Ballester est un spécialiste de la chirurgie cardiaque et a débuté sa carrière dans l'industrie médicale chez Travenol SA, il y a plus de 25 ans. Il a ensuite occupé différentes fonctions de direction dans le dispositif médical implantable cardiaque et les sciences de la vie dans plusieurs pays d'Europe et aux États-Unis. André-Michel Ballester est diplômé de l'INSEAD et de l'École centrale de Lille.

HENRI LACHMANN

Henri Lachmann est administrateur indépendant de CARMAT. Il a débuté sa carrière en 1963 chez Arthur Andersen, cabinet d'audit international.

En 1970, il rejoint Strafor Facom, dont il devient le président en 1981. Administrateur de Schneider Electric depuis 1996, Henri Lachmann est nommé président-directeur général du groupe en 1999. Depuis 2006, il préside le conseil de surveillance de Schneider Electric. Le 3 mai 2013, à la suite du changement de mode de gouvernance de Schneider Electric, il est nommé vice-président, administrateur référent. Henri Lachmann occupe d'autres fonctions importantes : vice-président du conseil de surveillance de Vivendi, membre du conseil de surveillance de Norbert Dentressangle, AXA, président du conseil d'administration du Centre chirurgical Marie-Lannelongue depuis 2006, président de la Fondation pour le droit continental, président de la Fondation Télémaque, censeur de Fimalac, administrateur de la Fondation Entreprendre, président du conseil consultatif des campus d'excellence au commissariat général à l'investissement (Grand emprunt), et membre du comité d'orientation de l'Institut de l'Entreprise. Henri Lachmann est également Officier de la légion d'honneur, Officier des palmes académiques et Commandeur dans l'ordre national du mérite. Henri Lachmann est diplômé de l'École des hautes études commerciales (HEC) et possède un diplôme d'expert-comptable.

4.1.3 Autres membres de la direction



MARCELLO CONVITI

Marcello Conviti, directeur général. Se référer au paragraphe 4.1.2 Biographies des membres du conseil d'administration.

PROFESSEUR ALAIN CARPENTIER

Professeur Alain Carpentier, directeur scientifique honoraire. Se référer au paragraphe 4.1.2 Biographies des membres du conseil d'administration.

DR PIET JANSEN

Dr Piet Jansen, directeur médical. Petrus Jansen a débuté sa carrière aux Pays-Bas chez Baxter en 1997 en tant que responsable des recherches et des essais cliniques notamment dans le cadre du programme Novacor (dispositif d'assistance ventriculaire gauche). Par la suite, Piet Jansen a occupé des fonctions similaires en Europe et aux États-Unis, notamment au sein de Jarvik Heart, en charge de la gestion

des essais cliniques américaines et de l'obtention du marquage CE des produits. Avant de rejoindre CARMAT en décembre 2009, Piet Jansen a occupé pendant près de cinq ans la fonction de directeur médical au sein de World Heart USA. Piet Jansen est docteur en médecine de l'Université Catholique de Nijmegen et diplômé d'un PhD en médecine de l'Université d'Amsterdam.

ÉRIC RICHEZ

Éric Richez, directeur du développement. Éric Richez a effectué l'ensemble de sa carrière dans l'industrie du dispositif médical en Europe dans des fonctions commerciales, marketing et de développement de nouveaux marchés – tout particulièrement dans le domaine de l'assistance circulatoire. Il a notamment occupé durant plus de 13 ans de nombreuses responsabilités commerciales et marketing chez Thoratec, leader mondial des dispositifs d'assistance ventriculaire, chez qui il occupa notamment le poste de directeur des ventes et du marketing Europe de 2002 à 2011, avant de devenir directeur des ventes EMEA de 2011 à 2013. Plus récemment, il était en charge des ventes Europe du Sud pour Circulite.





4

GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

BENOÎT DE LA MOTTE

Benoît de la Motte, directeur administratif et financier. Benoît de la Motte dispose de plus de 20 ans d'expérience de la fonction Finance. Avant de rejoindre CARMAT, il était directeur financier de Nexeya, équipementier électronique pour les industries de l'Aéronautique, du Spatial et de la Défense. Depuis son entrée en fonction en 2008 au sein de cette entreprise cotée, il a mené avec succès des projets de développement et d'intégration, et réalisé des opérations financières variées dont une dizaine d'acquisitions et de cessions et un LBO. De 2000 à 2007, il occupait le poste du directeur financier Europe du Sud chez Diebold, société américaine cotée sur NYSE, leader mondial du libre-service bancaire. De 1995 à 2000, il était Contrôleur Financier au sein de Thales pour les opérations en Allemagne. Il a débuté sa carrière en tant qu'auditeur chez PWC. Benoît de la Motte est diplômé de l'EM Lyon (1988), titulaire d'un MBA de Pace University à New York (1988) et détient un diplôme d'expertise comptable (1997).

MARC GRIMMÉ

Marc Grimmé, directeur des opérations. Marc Grimmé a piloté depuis 1996, en tant que chef de projet, les études techniques du programme cœur artificiel bioprothétique CARMAT, soit une expérience de plus de 15 ans dans le domaine d'activité du cœur artificiel. Entre 1991 et 1996, au sein de MBDA France, Marc Grimmé a couvert l'ensemble des activités liées au développement d'équipements électroniques critiques, des études amont à la mise en série en passant par les phases de conception, au travers d'équipements missiles tels

que calculateur de traitement d'images, installation de tir ou système de mise à feu. Marc Grimmé possède un diplôme d'ingénieur en électronique.

JOËLLE MONNIER

Joëlle Monnier, directrice de la qualité. Joëlle Monnier a occupé différentes fonctions en tant que coordinatrice marketing et affaires réglementaires au sein de la société Depuy France de 1991 à 1997, elle a été en charge de l'assurance qualité et des affaires réglementaires ainsi que directrice de site dans une société d'implants orthopédiques de 1998 à 2007, avant de devenir chargée de mission dans le cadre d'études médico-économiques et organisationnelles au sein d'Iris conseil santé. Joëlle Monnier est docteur en médecine de la Faculté de médecine de Rennes, elle est également diplômée du Centre d'enseignement de la statistique appliquée à la médecine et à la biologie médicale (CESAM) – option Épidémiologie ainsi que de l'assurance qualité et de la certification dans les services par le CEGOS.

Patrick Coulombier, directeur général adjoint de la Société a fait valoir ses droits de départ en retraite à compter de fin mars 2016. Il a été l'artisan du développement technique de la prothèse CARMAT. La Société a adapté son organisation pour tenir compte de son départ. La nouvelle organisation de la Société est destinée à faciliter son développement industriel. Les fonctions de développement, d'industrialisation, de production et de logistique sont désormais rattachées à Marc Grimmé précédemment directeur technique. Les fonctions Achats, Ressources Humaines et Informatique sont rattachées à Benoît de la Motte, directeur administratif et financier.

4.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

4.2.1 Conflits d'intérêts potentiels

À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres

du comité d'audit, du comité des rémunérations ou des comités scientifiques et l'intérêt de la Société.

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

4.2.2 Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale

Historiquement, il n'existait pas d'engagement de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale.

Il est toutefois indiqué que dans le cadre du projet d'opération de financement annoncé par CARMAT le 26 février 2016, les investisseurs (Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, Bpifrance et l'État, ZAKA et Santé Holdings SRL) et les actionnaires historiques (Airbus Group (Matra Défense), les fonds Truffle, Pr Carpentier et Association) se sont engagés à ne pas céder leurs titres CARMAT (existants ainsi que ceux souscrits dans l'opération), directement ou indirectement, sauf accord préalable des investisseurs et actionnaires historiques, et ce jusqu'à la plus proche des deux dates suivantes : (i) 2 ans à compter du règlement-livraison de l'augmentation de capital réservée et (ii) date du marquage CE du cœur artificiel de CARMAT.

En conséquence, Matra Défense et Truffle Capital, tous deux administrateurs de CARMAT, présentent aujourd'hui des engagements de conservation de leurs titres selon ces dispositions.

Il est néanmoins à noter que l'engagement de conservation de Truffle Capital ne s'appliquerait pas à certains fonds (FCPI) gérés par lui,

dont la cession de titres CARMAT serait rendue nécessaire afin de faire face à leurs obligations réglementaires liquidatives. En particulier, l'engagement ne concerne pas les FCPI UFF Innovation 5 et Europe Innovation 2006 (fonds détenant respectivement, au 31 décembre 2015, 361 729 actions et 195 358 actions).

Avant réalisation effective de l'opération, c'est ainsi que les engagements pris par les actionnaires historiques correspondent à 2 021 038 actions, soit 44 % du capital actuel.

Sur la base des hypothèses prises en compte portant sur les modalités de l'opération annoncée le 26 février dernier, hypothèses notamment décrites au paragraphe 7.2.1.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote, le pourcentage du capital faisant l'objet d'engagements de conservation pris par les actionnaires historiques et les souscripteurs s'élèverait à 58% post opération (engagements portant sur 3 583 538 actions).

Le directeur général de la Société et les autres administrateurs seront tenus par des engagements de conservation similaires.

4

4.3 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

4.3.1 Échéance du mandat des administrateurs

Se référer au paragraphe 4.1.1 Composition du conseil d'administration.

4.3.2 Contrats de service liant les membres du conseil d'administration et de la direction générale

À la date du présent document de référence, il n'existe aucun contrat de services liant les membres du conseil d'administration et de la direction générale à la Société.



4.4 COMITÉS SPÉCIALISÉS

À la date du présent document de référence, la Société a mis en place les comités suivants :

4.4.1 Comité d'audit

La Société a mis en place un comité d'audit, par décision du conseil d'administration du 8 juillet 2009, pour une durée illimitée. À la date du présent document de référence, le comité d'audit est composé de trois membres :

- M. Jean-Claude Cadudal, président du conseil d'administration et membre du comité d'audit ;
- M. Christian Pierret, membre indépendant du comité d'audit.

Il est précisé que M. Michel Finance, ancien administrateur indépendant et président du comité d'audit, a démissionné de ses fonctions au cours de l'année 2015.

JEAN-CLAUDE CADUDAL

Jean-Claude Cadudal – Membre du comité d'audit. Se référer au paragraphe 4.1.2 Biographies des membres du conseil d'administration.

CHRISTIAN PIERRET

Christian Pierret – Membre indépendant du comité d'audit. Christian Pierret est ancien ministre délégué à l'Industrie, les PME, le Commerce et l'Artisanat, fonction qu'il a occupée de juin 1997 à mai 2002. Christian Pierret a effectué une double carrière, politique et dans le secteur privé : rapporteur général du budget à l'Assemblée nationale (1981-1986), président de la commission de surveillance de la Caisse des Dépôts (1988-1993). Vice-président du groupe Accor (1993-1996). Député des Vosges de 1978 à 1993 et maire de Saint-Dié des Vosges depuis 1989. Christian Pierret est un spécialiste de la réglementation des sociétés publiques, du droit des sociétés et des affaires, de l'interface public-privé (dans l'environnement par exemple) ainsi que du droit européen (concentration, concurrence, aides d'état). Il est à l'origine de la loi Pierret en février 2002, sur l'ouverture des marchés français de l'électricité et des télécommunications à la concurrence. Christian Pierret est diplômé d'un DES de Sciences Économiques (IEP Paris, 1970) et de l'ENA (1972).

La mission du comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le conseil d'administration à veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la qualité et de la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

À ce titre, le comité d'audit émet des avis, propositions et recommandations au conseil d'administration.

Le comité d'audit a ainsi vocation à :

- évaluer l'existence et la pertinence des procédures de contrôle financier et d'audit interne ;
- apprécier la pertinence de la politique comptable de la Société ;
- examiner les comptes sociaux de la Société ainsi que l'information délivrée avant leur présentation au conseil d'administration ;
- examiner les changements et adaptations des principes et règles comptables utilisés dans le cadre de l'établissement des comptes sociaux ainsi que leur pertinence ;
- examiner les candidats proposés aux fonctions de commissaire aux comptes titulaire ou commissaire aux comptes suppléant ;
- s'assurer de l'indépendance et de la compétence des commissaires aux comptes ;
- examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan.

Il rend compte régulièrement de ses travaux au conseil d'administration.

Le comité d'audit s'est réuni :

- deux fois au cours de l'exercice 2014, une fois pour examiner les comptes annuels 2013 et effectuer une revue des facteurs de risque et la deuxième fois pour l'examen des comptes du premier semestre 2014 et effectuer la revue des facteurs de risque ;
- une fois en 2015 à ce jour, pour examiner les comptes annuels 2014 et effectuer la revue des facteurs de risque ;
- une fois en 2016 à ce jour, pour examiner les comptes annuels 2015 et effectuer la revue des facteurs de risque.

4.4.2 Comité des rémunérations

La Société s'est dotée d'un comité des rémunérations qui est, à la date du présent document de référence, composé de deux membres, nommés par le conseil d'administration du 22 avril 2009 pour une durée non limitée :

- M. Philippe Pouletty, administrateur et président du comité des rémunérations ;
- M. Jean-Claude Cadudal, président du conseil d'administration et membre du comité des rémunérations.

Le comité des rémunérations présente des recommandations au conseil d'administration en matière de rémunération (fixe et variable) des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, ainsi qu'en matière de politique d'actionnariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés, en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées.

Il participe également à la mise en place des organes de gouvernement d'entreprise de la Société.

Il rend compte régulièrement de ses travaux au conseil d'administration.

Le comité des rémunérations s'est réuni une fois au cours de l'exercice 2015 afin de :

- décider de l'attribution des primes sur objectifs 2014 ;
- décider de l'attribution des augmentations individuelles et revoir les promotions.

4.4.3 Comité scientifique

Le conseil d'administration de la Société du 16 décembre 2009 a approuvé la mise en place d'un comité scientifique pour une durée illimitée.

4.4.3.1 Comité scientifique

Les attributions du comité scientifique sont relatives à l'accompagnement du développement à l'international du projet de cœur artificiel bioprothétique.

Le comité scientifique est composé du :

PROFESSEUR ALAIN CARPENTIER

Professeur Alain Carpentier : Se référer au paragraphe 4.1.2 Biographies des membres du conseil d'administration. Le Professeur Carpentier préside le comité scientifique.

PROFESSEUR GÜNTHER LAUFER

Professeur Günther Laufer : Professeur et chef du département de chirurgie cardiaque à l'université de médecine de Vienne, il est spécialisé dans le domaine de la chirurgie coronarienne mini-invasive. Il est actuellement président de l'Association autrichienne de chirurgie cardio-thoracique. Il est en outre membre de l'Association européenne de chirurgie cardio-thoracique.

PROFESSEUR PAUL MOHACSI

Professeur Paul Mohacsi : Cardiologue et responsable du département insuffisance cardiaque et transplantation de la clinique et polyclinique de cardiologie à Berne (Inselspital).

PROFESSEUR FRIEDRICH MOHR

Professeur Friedrich Mohr : Professeur de chirurgie cardiaque et directeur médical du centre de cardiologie à l'université de Leipzig ainsi que Professeur de chirurgie cardiovasculaire à l'université de Goettingen en Allemagne, Friedrich Mohr conduit des recherches dans plusieurs domaines dont notamment la chirurgie cardiaque des adultes,

la chirurgie vasculaire périphérique et la réparation valvulaire. Il est également membre de plusieurs associations telles que l'Association allemande de la chirurgie vasculaire, l'Association américaine de la chirurgie thoracique et l'Association internationale de la transplantation cardiaque et pulmonaire.

DOCTEUR EDOARDO GRONDA

Docteur Edoardo Gronda : Diplômé en médecine et en chirurgie, le docteur Edoardo Gronda exerce la fonction de directeur du département de cardiologie clinique et d'insuffisance cardiaque de l'institut clinique Humanitas en Italie. Il a aussi été Professeur à la faculté de médecine interne de l'université de Milan jusqu'en 2000. Il est également président de groupe de travail de l'Association internationale des transplantations cardiaques et pulmonaires. Il a participé à l'*European Journal of Congestive Heart Failure*, et au *Journal of Heart and Lung Transplant*. Il est aussi médecin consultant auprès de *Precision Reports* en collaboration avec l'*American Heart Association*.

DOCTEUR MARK SLAUGHTER

Docteur Mark Slaughter : Professeur en chirurgie et chef de la division de la chirurgie thoracique et cardiovasculaire à l'université de Louisville au Kentucky, le docteur Mark Slaughter exerce aussi la fonction de directeur du programme de la transplantation cardiaque et des dispositifs d'assistance mécaniques. Il est également membre du comité scientifique de Cardiology Online Inc. et membre du conseil de l'Association des organes artificiels.

Les membres des comités scientifique et médical se sont réunis à plusieurs reprises au cours de l'exercice 2015, individuellement ou en petits groupes, afin d'analyser les développements du cœur artificiel CARMAT et préparer les essais cliniques. Notamment, en 2015, le comité médical s'est réuni de manière quasi-hebdomadaire, en personne ou via téléconférence, pour la revue des dossiers patients et pour l'analyse des résultats de l'essai de faisabilité.

Le comité scientifique s'est notamment réuni durant le 35^e congrès de la « International Society for Heart and Lung Transplantation » (ISHLT) à Nice en avril 2015 pour évaluer les résultats de l'essai de faisabilité et être informé des avis des comités indépendants. Ses membres effectuent régulièrement des visites individuelles au siège de la Société pour des points d'avancement du projet et la revue de résultats scientifiques.



4.4.4 Collèges de censeurs

L'article 17-VI des statuts prévoit la faculté pour l'assemblée générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, au maximum, trois personnes, physiques ou morales, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expirent leurs fonctions. Ce mandat est renouvelable sans limite. Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil d'administration. Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au conseil d'administration.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du conseil d'administration au même titre que les administrateurs. Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

À la date du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

Comme déjà indiqué, dans le cadre du projet d'opération de financement annoncé par CARMAT le 26 février 2016, afin de tenir compte de l'entrée au capital d'investisseurs stratégiques, la gouvernance de la Société serait modifiée et en particulier, la composition des comités spécifiques du conseil (comité des recrutements et rémunérations, comité d'audit et comité scientifique) sera également modifiée compte tenu de la nouvelle composition du conseil.

4.5 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

4.5.1 Gouvernement d'entreprise

La Société a pour objectif de se référer aux principales recommandations du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par l'AFEP-MEDEF en décembre 2008, dans la mesure où ces principes seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

À ce titre, la Société procède régulièrement à une revue de sa gouvernance d'entreprise par rapport aux recommandations du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par AFEP/MEDEF. Les principales recommandations non appliquées sont les suivantes :

Recommandations écartées	Justifications
Évaluation du conseil d'administration	Il n'existe pas de système formalisé pour mesurer la contribution individuelle de chaque administrateur. Justification : L'ensemble des membres du conseil a exprimé une appréciation positive sur le fonctionnement collégial de celui-ci, qui ne peut résulter que de contributions individuelles satisfaisantes.
Durée du mandat des administrateurs	Les statuts de la Société prévoient des mandats d'administrateur de 6 ans contre une limitation à 4 ans selon les recommandations émises par l'AFEP/MEDEF. Justification : Lors de la création de la Société, il a été jugé qu'une période plus longue permettrait d'assurer à la Société une stabilité de son gouvernement d'entreprise.
Composition du comité d'audit	M. Christian Pierret, qui intervient en qualité membre indépendant du comité d'audit, n'occupe pas de fonction au sein du conseil d'administration. Justification : Compte tenu de la taille de la Société et de la difficulté à identifier et recruter des experts, il a été jugé que les compétences et l'indépendance de M. Pierret primaient sur son appartenance au conseil.
Comité des nominations	Compte tenu de la taille de la Société, il n'a pas été mis en place de comité des nominations.
Composition du comité des rémunérations	Le comité des rémunérations ne comprend aucun administrateur indépendant. Justification : Compte tenu de la taille de la Société, il a été jugé que le comité des rémunérations pouvait ne comprendre que 2 membres.

Outre la constitution des comités d'audit, de rémunérations ainsi que des comités scientifiques détaillés au paragraphe 4.4 « Comités spécialisés » et afin de répondre aux standards de gouvernement

d'entreprise que la Société s'est fixée, il a d'ores et déjà été mis en place les éléments décrits ci-dessous.

4.5.2 Règlement intérieur

Le conseil d'administration a adopté en 2011 un règlement intérieur dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

Le règlement intérieur prévoit notamment que le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle, par ses délibérations, les affaires qui la concernent. Dans ce cadre, le conseil d'administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre les opérations significatives de la Société, et notamment :

- les orientations stratégiques, économiques, sociales, financières et scientifiques de la Société ;
- les opérations se situant hors de la stratégie annoncée par la Société ;
- la souscription de tous prêts ou avances afin d'acquérir des actions ou des valeurs mobilières d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale l'est à 100% ;

- l'octroi de garanties au profit d'une filiale ou pour garantir des comptes bancaires ;
- tous investissements supérieurs à 250 000 euros ;
- tous engagements supérieurs à 100 000 euros et non prévus dans le budget annuel ;
- l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail des employés ayant une fonction de direction ;
- le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;
- la cession, le transfert, la mise sous licence ou le nantissement de toute propriété industrielle ou intellectuelle ou de tout actif substantiel ;
- toute décision portant sur une offre secondaire.

Le conseil d'administration procède 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.

4.5.3 Dissociation des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général

Dès la transformation de la Société en société anonyme, le conseil d'administration a opté pour une dissociation des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général.

À l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le directeur général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du conseil d'administration :

- la souscription de tous prêts ou avances afin d'acquérir des actions ou des valeurs mobilières d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale l'est à 100% ;
- l'octroi de garanties au profit d'une filiale ou pour garantir des comptes bancaires ;
- tous investissements supérieurs à 250 000 euros ;
- tous engagements supérieurs à 100 000 euros et non prévus dans le budget annuel ;
- l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail des employés ayant une fonction de direction ;
- le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;

- la cession, le transfert, la mise sous licence ou le nantissement de toute propriété industrielle ou intellectuelle ou de tout actif substantiel ;
- l'approbation du budget et du plan stratégique.

Par ailleurs, le directeur général ne pourra décider sans décision préalable du conseil d'administration statuant à la majorité qualifiée des trois-quarts des administrateurs composant le conseil à la date où la décision est prise :

- toute décision de procéder à un transfert de tout actif ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision de prise de participation dans une société cotée ou non.

Pour une description détaillée des dispositions statutaires du fonctionnement du conseil d'administration et de la direction générale, il est renvoyé au paragraphe 7.3.2 « Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du conseil d'administration et de la direction générale ».



4.5.4 Administrateur indépendant

La Société dispose de deux administrateurs indépendants : Messieurs André-Michel Ballester, et Henri Lachmann, dont elle considère qu'ils répondent, depuis leur nomination, aux critères posés par le code AFEP-MEDEF de décembre 2008 (tel que révisé en juin 2013) à savoir :

- ne pas être salarié ou dirigeant mandataire social de la Société, salarié ou administrateur de sa société mère ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes ;
- ne pas être dirigeant mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que

tel ou un dirigeant mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;

- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaire, banquier de financement, significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été commissaire aux comptes de la Société au cours des cinq années précédentes ; et
- ne pas être administrateur de la Société depuis plus de douze ans.

4.5.5 Contrôle interne

La Société n'a pas l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévu à l'article L. 225-37 du code de commerce.

À la date du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines administratif, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques. Le comité d'audit de la Société revoit annuellement l'ensemble des procédures. Les procédures de contrôle interne en vigueur sont résumées ci-après.

correspondante pour déduction et comporter le cas échéant, les conditions particulières d'achat ;

- de l'approbation du directeur général adjoint ou des approbations définies ci-dessus en fonction des montants.

Seule la direction des achats est ensuite habilitée à émettre un bon de commande, accompagné des conditions générales d'achat ou le cas échéant, des conditions particulières et spécifiant les interlocuteurs du fournisseur en matière d'achat, de contenu et livraison, et de règlement.

4.5.5.1 Organisation administrative et financière (se référer au paragraphe 4.7.1.1 Organigramme fonctionnel)

Les fonctions administratives et financières (Finance, Achats, Informatique, Ressources Humaines) sont assurées par 3 salariés et 7 prestataires, sous la supervision, directe ou déléguée, du directeur administratif et financier. Sont notamment en poste un responsable du contrôle de gestion, une directrice des achats, un responsable informatique, et une responsable des Ressources Humaines. La Société fait appel à un cabinet d'expertise comptable pour le traitement de l'ensemble de sa comptabilité.

La Société a aussi mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour la signature des bons de commande et le paiement des factures. Ainsi, à partir de 20 000 euros, les bons de commande doivent être signés par l'une des personnes suivantes : le directeur général, le directeur administratif et financier ou le président du conseil d'administration. À partir de 100 000 euros, les bons de commande doivent être signés soit par le directeur général, soit par le président du conseil d'administration et le directeur administratif et financier. À partir de 250 000 euros, au moins deux d'entre eux doivent signer les bons de commandes.

4.5.5.3 Règlements

À réception d'une facture, le service finance fait valider la bonne exécution de la commande par le demandeur. Les paiements effectués par la Société au profit des tiers (fournisseurs, états, salariés...) sont préparés, sur instruction de la Société, par le cabinet d'expertise comptable. Les règlements sont exécutés, sauf exception, par virement bancaire. Les ordres de virement sont générés exclusivement sous format informatique et sont contrôlés par le service Finance puis systématiquement validés par la direction de la Société.

4.5.5.4 Procédures de « contrôle interne financier »

Le contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable est dénommé ci-après « contrôle interne financier ».

4.5.5.4.1 Comptabilité et déclarations fiscales

La Société confie à un cabinet d'expertise comptable la tenue de l'ensemble de la comptabilité ainsi que l'élaboration des déclarations fiscales. L'ensemble des éléments produits par le cabinet d'expertise comptable respecte les obligations déontologiques fixées par l'ordre des experts comptables et notamment fait l'objet d'une revue et validation systématique par l'expert-comptable associé responsable du dossier.

- Comptabilité

La comptabilité est assurée par le cabinet d'expertise comptable, sur la base des informations transmises par la Société. Le cabinet rend

4.5.5.2 Achats externes

Les achats stratégiques font l'objet d'appel d'offres et de contrats. Toute commande, quel qu'en soit le montant, la nature ou le demandeur, doit préalablement faire l'objet :

- d'une demande informatisée d'achat à la direction des achats, cette demande devant faire référence à la prévision budgétaire

compte mensuellement de l'avancement de l'état de la comptabilité à travers divers tableaux de bord présentés à la direction de la Société et s'insérant dans le cadre du contrôle budgétaire mis en place.

■ Déclarations fiscales

L'ensemble des déclarations fiscales est établi par le cabinet d'expertise comptable et validée par l'expert-comptable associé responsable du dossier. Le cabinet respecte les obligations en matière de télédéclaration.

Le crédit d'impôt recherche fait l'objet du dépôt d'un dossier justificatif complet accompagnant la déclaration et mis à disposition de l'administration fiscale.

4.5.5.4.2 Arrêté des comptes

■ Informations financières publiées

Les comptes semestriels et annuels, faisant l'objet d'une publication auprès de l'AMF, sont établis par le cabinet d'expertise comptable, en lien avec la direction de la Société et les responsables des services concernés (contrôle de gestion, finance et ressources humaines,

achats). Les procédures mises en place afin de s'assurer de la fiabilité des informations financières ont été rédigées et diffusées auprès des intervenants concernés.

La méthodologie d'appréhension des dépenses de la Société est appliquée de manière systématique et générale. Elle s'appuie principalement sur le principe d'avancement des commandes en cours, lequel est déterminé, pour chaque commande, par le responsable technique concerné et fait l'objet d'un contrôle mensuel par le service contrôle de gestion.

■ Reporting informatisé

Le pilotage du suivi des dépenses de la Société est assuré par une double procédure :

- l'élaboration d'un budget annuel, révisé périodiquement, construit d'après les prévisions des responsables de service et confrontées aux objectifs généraux de la Société ;
- l'élaboration d'un reporting mensuel, sur la base des données comptables, permettant notamment un suivi budgétaire des dépenses.

La Société estime que les procédures en vigueur sont adaptées à sa taille, son organisation et ses objectifs actuels.



4.6 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

4.6.1 Rémunérations et avantages en nature des dirigeants et administrateurs

Tableau n° 1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des options, bons et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social (en euros)

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES RÉMUNÉRATIONS ET DES OPTIONS ET ACTIONS ATTRIBUÉES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

	Exercice 2014	Exercice 2015
Jean-Claude Cadudal - président du conseil d'administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	63 450	63 561
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	0	0
TOTAL	63 450	63 561

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES RÉMUNÉRATIONS ET DES OPTIONS ET ACTIONS ATTRIBUÉES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

	Exercice 2014	Exercice 2015
Marcello Conviti - directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽¹⁾	441 210	440 758
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	0	0
TOTAL	441 210	440 758

(1) Avantages en nature non compris.



Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social (en euros)

	Exercice 2014		Exercice 2015	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Jean-Claude Cadudal - président du conseil d'administration				
Rémunération fixe ⁽³⁾	-	-	-	-
Rémunération variable ⁽³⁾	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle ⁽³⁾	-	-	-	-
Jetons de présence	63 450 ⁽⁴⁾	63 561 ⁽⁴⁾	63 561 ⁽⁴⁾	63 561 ⁽⁴⁾
Avantages en nature ⁽³⁾	-	-	-	-
TOTAL	63 450	63 561	63 561	63 561
Marcello Conviti - directeur général				
Rémunération fixe ⁽³⁾	348 781	348 781	350 075	350 075
Rémunération variable ^{(5) (6) (7)}	140 030 ⁽⁷⁾	92 429 ⁽⁶⁾	140 030 ⁽⁷⁾	90 683 ⁽⁶⁾
Rémunération exceptionnelle ⁽¹⁾	-	-	-	-
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature ⁽¹⁾	6 888	6 888	6 888	6 888
TOTAL	495 699	448 098	496 993	447 646

(1) Au titre de l'exercice.

(2) Au cours de l'exercice, concernant l'exercice précédent.

(3) Sur une base brute avant impôts.

(4) Lors du conseil d'administration du 19 décembre 2013, il a été décidé que, pour se conformer à la réglementation en vigueur, la rémunération du président du conseil d'administration serait traitée fiscalement et socialement comme des salaires et que son montant sera porté à 63 261 euros brut annuel pour l'année 2013. Ce montant a été porté à 63 450 euros en 2014 et à 63 561 euros en 2015.

(5) La part variable due au titre de l'exercice 2013 et versée en 2014 a été validée par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations.

(6) La part variable due au titre de l'exercice 2014 et versée en 2015 a été validée par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations.

(7) La part variable due au titre de l'exercice 2015 correspond au montant maximum attribuable, soit 40% de la rémunération fixe. Le montant réellement attribué sera validé par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations au cours du 1^{er} semestre 2016.

La part variable de la rémunération de Marcello Conviti, qui peut atteindre jusqu'à 40% de sa rémunération fixe a été déterminée, au titre des exercices clos le 31 décembre 2014 et 2015, par le conseil d'administration de la Société sur proposition du comité des

rémunérations selon les conditions de performance fixées par le comité des rémunérations et notamment. En 2014 la réalisation des premiers essais cliniques, le retour à domicile d'un patient, le respect du budget annuel et la mise en place d'une solution de financement.

Tableau n° 3 : Jetons de présence et autres rémunérations alloués aux mandataires sociaux non dirigeants durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

TABLEAU SUR LES JETONS DE PRÉSENCE ET AUTRES RÉMUNÉRATIONS ALLOUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX NON DIRIGEANTS DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2014 ET 2015

	Exercice 2014	Exercice 2015
Professeur Alain Carpentier - administrateur ⁽¹⁾		
Jetons de présence	5 000	5 000
Autres rémunérations	-	-
Philippe Pouletty, représentant de Truffle Capital - administrateur ⁽¹⁾		
Jetons de présence	5 000	5 000
Autres rémunérations	-	-
Mme Anne Pascale Guedon, représentant de Airbus Group - administrateur	0	4 166,67
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	-
André Michel Ballester - administrateur ⁽²⁾		
Jetons de présence	10 000	10 000
Autres rémunérations	-	-
Michel Finance - administrateur ^{(2)*}		
Jetons de présence	10 000	1 666,67
Autres rémunérations	-	-
Henri Lachmann - administrateur ⁽²⁾		
Jetons de présence	10 000	10 000
Autres rémunérations	-	-
TOTAL	40 000	35 833,34

(1) Lors du conseil d'administration du 28 février 2013, la rémunération de M. Carpentier et de Truffle Capital équivalente à celle de l'exercice 2011, a été confirmée pour l'exercice 2012 et est maintenue pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire du conseil d'administration.

(2) Lors du conseil d'administration du 28 février 2013, la rémunération de Messieurs Ballester, Finance et Lachmann, équivalente à celle de l'exercice 2011, a été confirmée pour l'exercice 2012 et est maintenue pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire du conseil d'administration.

(*) Administrateur ayant démissionné de ses fonctions au cours de l'exercice 2015

Tableau n° 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribués gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

Non applicable (la Société n'a jamais attribué d'options).

La Société a en revanche attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (se référer aux paragraphes 4.6.3 et 4.7.2).

Tableau n° 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

La Société n'a jamais attribué d'options.

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

La Société n'a jamais attribué d'actions gratuites.

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

La Société n'a jamais attribué d'actions gratuites.



Tableau n° 8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux dirigeants mandataires sociaux

La Société n'a jamais attribué d'options, mais a en revanche attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (se référer aux paragraphes 4.6.3 et 4.7.2).

Tableau n° 9 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux et options levées par ces derniers

La Société n'a jamais attribué d'options de souscription d'actions, mais a en revanche attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (se référer au paragraphe 4.7.2).

Tableau n° 10 : Historique des attributions gratuites d'actions

La Société n'a jamais attribué d'options de souscription d'actions, mais a en revanche attribué des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (se référer au paragraphe 4.7.2).

Tableau n° 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

	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
Dirigeants mandataires sociaux								
Jean-Claude Cadudal, président du conseil d'administration		X		X		X		X
Date début mandat :					7 mai 2010 (premier mandat sous forme de société anonyme)			
Date fin mandat :					À l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015			
Marcello Conviti, directeur général		X		X		X		X
Date début mandat :					7 mai 2010 (premier mandat sous forme de société anonyme)			
Date fin mandat :					À l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015			

Les administrateurs et le directeur général ne bénéficient d'aucun engagement particulier en matière de retraite, d'indemnité susceptible d'être due en raison de la cessation de fonctions, d'indemnités de non-concurrence.

4.6.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des dirigeants et administrateurs

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.

En application de la méthode préférentielle, la provision pour engagements de retraite a été comptabilisée à la date du 31 décembre 2015.

Les hypothèses de calcul retenues ont été les suivantes :

- méthode des droits proratisés *temporis*, conformément au règlement 2003 R-01 du CNC ;

- départ à la retraite à l'initiative du salarié, à 62 ans (non-cadres) ou 65 ans (cadres) ;
- progression des salariés de 2% par an ;
- taux de rotation lent ;
- taux d'actualisation de 2,03% par an (contre un taux retenu de 1,49% au 31 décembre 2014 et 1,56% au 30 juin 2015).

Le montant global de la provision relative aux dirigeants s'élève à 32 846 euros à la clôture de l'exercice.

4.6.3 BSA ou BCE attribués aux administrateurs et dirigeants

Le tableau suivant présente à la date du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) émis par

la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants, et souscrits par les bénéficiaires et non caducs ou exercés :

Titulaires		BSA-2009-1	BCE-2009-1	BCE-2012-1
Jean-Claude Cadudal	Président du conseil d'administration	1 554		
André-Michel Ballester	Administrateur	468		
Marcello Conviti	Directeur général/administrateur		2 800	4 000

Michel Finance a exercé les 518 BSA-2009-1 dont il était titulaire le 31 juillet 2014. Ces BSA-2009-1 ont donné lieu à l'émission de 12 950 actions nouvelles.

L'exercice de chaque BSA-2009-1 ou BCE-2009-1 donne droit à 25 actions nouvelles CARMAT. L'exercice de chaque BCE-2012-1

donne droit à 1 action nouvelle CARMAT. Pour une description détaillée des caractéristiques des BSA-2009-1, BCE-2009-1 et BCE-2012-1, il convient de se référer au paragraphe 4.7.2 Participations et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ainsi que les salariés.

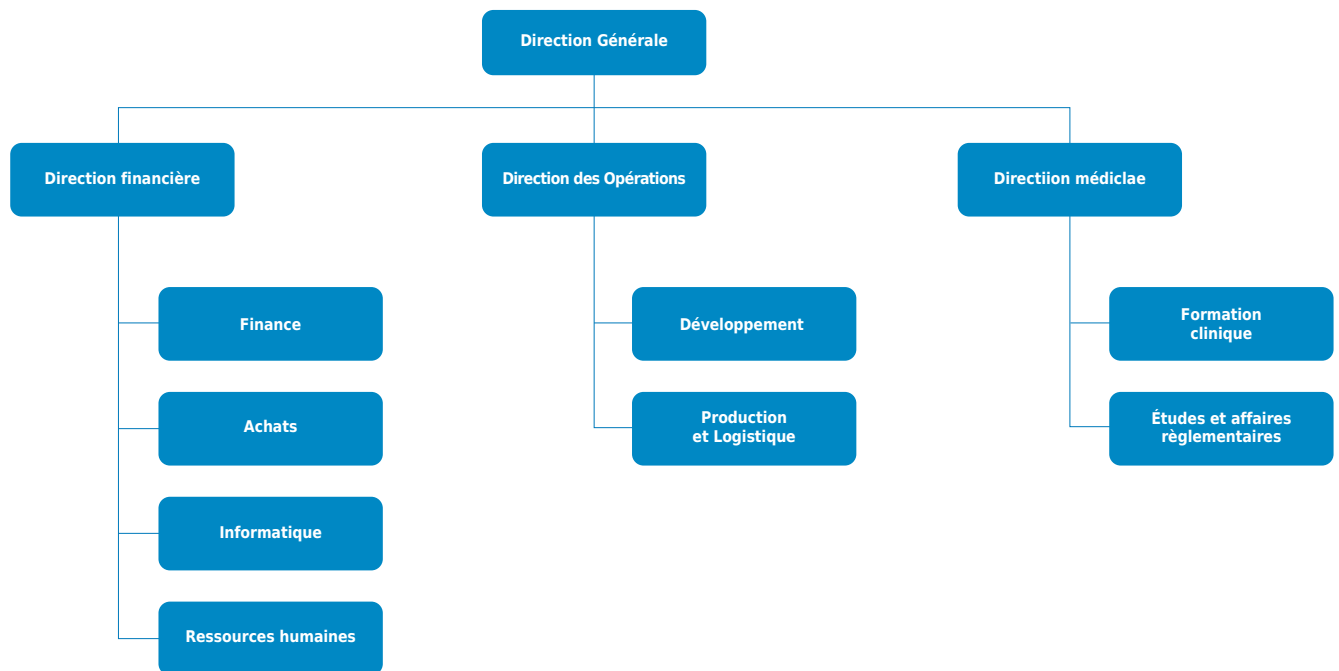


4.7 SALARIÉS

4.7.1 Ressources humaines

4.7.1.1 Organigramme fonctionnel

À la date du présent document de référence, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



Pour des prestations spécifiques dans le cadre de certaines étapes du développement du projet de cœur artificiel bioprothétique, la Société a recours à différents prestataires extérieurs. À la date du présent document, 57 prestataires extérieurs travaillent pour CARMAT et se répartissent de la façon suivante :

- direction technique : 36 prestataires ;
- direction médicale : 8 prestataires ;
- direction de la qualité : 8 prestataires ;
- fonctions support : 5 prestataires.

4.7.1.2 Nombre et répartition des salariés

À la date du présent document de référence, l'effectif de la Société est de 48 personnes, dont 3 intérimaires.

4.7.1.2.1 Évolution des effectifs

Évolution des effectifs au	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Cadres	35	35	29	30	29	25
Non-cadres	10	9	9	7	7	7
Intérimaires	3	3	2	5	0	0
TOTAL	48	47	40	42	36	32

Au 31 décembre 2015, tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée indéterminée, excepté 5 salariés sous contrat à durée déterminée et 3 intérimaires. Un salarié est employé à temps partiel.

4.7.1.2.2 Statut de Jeune entreprise innovante (JEI)

CARMAT avait opté pour le statut de Jeune entreprise innovante en septembre 2008.

CARMAT a bénéficié de l'exonération JEI en 2015, huitième et dernière année d'application du statut (date de création 30 juin 2008). La Société ayant atteint le plafond global d'exonération admis par loi, le bénéfice du dispositif JEI est égal à 190 200 euros pour l'année 2015.

La Société précise qu'elle ne dispose plus de ce statut depuis le 1^{er} janvier 2016 (dispositif valable pour une durée de 8 années).

4.7.1.3 Politique de ressources humaines

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité de CARMAT reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs. La Société estime avoir un bon relationnel avec son personnel.

L'effectif au 31 décembre 2015 se composait de 19 femmes et 29 hommes et comprenait 2 médecins, 29 ingénieurs, et 6 techniciens supérieurs diplômés. L'âge moyen de l'effectif salarié était de 42 ans. Environ 12,5% des salariés ont moins de 30 ans. En 2015, la Société a financé environ 900 heures de formation.

La Société applique les Conventions Collectives Nationales des « Industries Métallurgiques : ouvriers, employés, techniciens et

agents de maîtrise » et des « Industries Métallurgiques : ingénieurs et cadres », ainsi que la Convention Collective Régionale des « Industries Métallurgiques : ouvriers, employés, techniciens et agents de maîtrise de la Région Parisienne ». Il n'existe pas d'accords d'entreprise en dehors du règlement intérieur.

Les contrats de travail types ne comportent pas de clauses relatives à la rupture du contrat de travail ou à une obligation de non-concurrence et de non-sollicitation (de personnel et/ou de clientèle).

Tous les salariés de la Société bénéficient, en plus de leur salaire de base, d'un bonus annuel potentiel reposant sur l'atteinte d'objectifs quantitatifs et qualitatifs préalablement définis par le conseil d'administration de la Société et d'objectifs individuels préalablement définis avec le responsable hiérarchique. Le montant de ce bonus est limité à un certain pourcentage du salaire annuel brut (allant de 5% à 40% du salaire annuel brut selon les salariés ou dirigeants concernés).

La durée du travail dans l'entreprise est de 35 heures pour les non-cadres et sur la base d'un forfait de 218 jours de travail par an pour les cadres. Il n'existe pas d'accord relatif à la durée du travail au sein de la Société, mais une note intérieure du 16 janvier 2009 relative aux horaires et à l'aménagement du temps de travail a été établie (en sus des dispositions de la convention collective applicable au sein de l'entreprise). Cette note prévoit notamment l'amplitude journalière de travail (7h30 à 20h30), ainsi qu'une plage commune de travail (10h00 à 11h30 et de 14h00 à 15h30).

L'effectif salarié de la Société a augmenté d'un collaborateur avec 48 personnes au 31 décembre 2015 (dont 1 intérimaire sur des postes de production), par rapport à 47 à la fin de l'exercice précédent (dont 2 intérimaires). Deux embauches ont été réalisées : un Directeur Financier, Monsieur Benoît de La Motte au sein de la Direction Générale et un Responsable équipement pour renforcer la Direction technique.

4.7.2 Participation et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ainsi que les salariés

L'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BCE) non encore exercés ou caducs émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et salariés est présenté dans les tableaux figurant au paragraphe 7.1.5 Autres titres donnant accès au capital, étant précisé que les dix premiers salariés non-mandataires sociaux détiennent des

BCE leur donnant droit de souscrire un total de 106 450 actions de la Société (dont 30 000 au titre de BCE-2012-1 et 76 450 au titre de BCE-2009-1).

Les tableaux suivants présentent, à la date du présent document de référence, les bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de





souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) non encore exercés ou caducs émis par la Société au bénéfice de ses seuls mandataires sociaux :

Type de titres	BSA-2009-1
Bénéficiaires	2 membres du conseil d'administration : <ul style="list-style-type: none">▶ M. Jean-Claude Cadudal : 1 554 BSA-2009-1, et▶ M. André-Michel Ballester : 468 BSA-2009-1
Date de l'assemblée générale	8 juillet 2009
Date du conseil d'administration	8 juillet 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution des BSA
Parité	1 BSA-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none">▶ 25% des BSA-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 75% des BSA-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36^e à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé à l'issue d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société, si le bénéficiaire a eu la qualité de président de la Société au cours d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société.</p> <p>Compte tenu du succès de l'introduction en bourse de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, tel qu'appréciée par le conseil d'administration de la Société du 8 septembre 2010, 20% des BSA-2009-1 non exerçables à la date de la première admission pourront être exercés par anticipation.</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	50 550 actions pour les BSA-2009-1 attribués

Type de titres	BCE-2009-1
Bénéficiaires	M. Marcello Conviti - directeur général et administrateur : 2 800 BCE-2009-1
Date de l'assemblée générale	8 juillet 2009
Date du conseil d'administration	9 septembre 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none">▶ 25% des BCE-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 75% des BCE-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36^e à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé en cas de conclusion d'un contrat de cession de titres, avec ou sans conditions suspensives, ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société au profit du cessionnaire sur la base d'une valorisation supérieure à 100 millions d'euros.</p> <p>Compte tenu du succès de l'introduction en bourse de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, tel qu'appréciée par le conseil d'administration de la Société du 8 septembre 2010, 20% des BCE-2009-1 non exerçables à la date de la première admission pourront être exercés par anticipation.</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	70 000 actions

Type de titres	BCE-2012-1
Bénéficiaires	M. Marcello Conviti – directeur général : 4 000 BCE-2012-1
Date de l'assemblée générale	26 avril 2012
Date du conseil d'administration	27 juin 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	108,483 euros
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-1 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 50% des BCE-2012-1 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^e à compter de la date d'attribution des BCE-2012-1 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 17,5% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	4 000 actions

4.7.3 Intéressement et participation du personnel

La Société n'a mis en place aucun contrat d'intéressement ou de participation des salariés à la date du présent document de référence.



4

GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE



5

COMMENTAIRES SUR L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE

5.1 INFORMATION SUR LA VIE ÉCONOMIQUE DE LA SOCIÉTÉ 106

5.1.1	Évolution de l'activité de la Société au cours de l'exercice	106
5.1.2	Financements obtenus	107
5.1.3	Acquisition d'immobilisations	107
5.1.4	Variation du Besoin en Fonds de Roulement (BFR)	107
5.1.5	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée	107
5.1.6	Activités en matière de recherche et développement	107

5.2 SITUATION FINANCIÈRE DE LA SOCIÉTÉ, TRÉSORERIE ET CAPITAUX 108

5.2.1	La situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires	108
5.2.2	Analyse de la situation financière	108
5.2.3	Trésorerie et capitaux	109

5.3 PROGRÈS RÉALISÉS ET DIFFICULTÉS RENCONTRÉES AU COURS DE L'EXERCICE 111

5.4 ÉVOLUTION PRÉVISIBLE, PERSPECTIVES D'AVENIR ET ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE 112

5.4.1	Évolution prévisible et perspectives d'avenir	112
5.4.2	Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	112
5.4.3	Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	112
5.4.4	Prévisions ou estimations de bénéfice	112

5.5 PRÉSENTATION DES COMPTES 2015 ET AFFECTATION DU RÉSULTAT 113

5.5.1	Principaux produits et charges de la société CARMAT	113
5.5.2	Résultat financier	114
5.5.3	Résultat de l'exercice	114
5.5.4	Proposition d'affectation du résultat	115
5.5.5	Charges non déductibles fiscalement	116
5.5.6	Principaux éléments bilantiels de la société CARMAT	116
5.5.7	Information sur les délais de paiement des fournisseurs	116

5.6 INFORMATION SUR LES DIVIDENDES 117

5.7 CONTRATS IMPORTANTS 117

5.7.1	Contrat-cadre avec Bpifrance	117
5.7.2	Autres contrats importants	122



5.1 INFORMATION SUR LA VIE ÉCONOMIQUE DE LA SOCIÉTÉ

L'activité de la Société est exclusivement consacrée à la recherche et au développement d'un produit innovant dans le secteur médical. Aucune commercialisation n'est prévue à très court terme.

La Société a bénéficié du statut de Jeune entreprise innovante depuis sa création, en 2008 et jusqu'au 31 décembre 2015.

5.1.1 Évolution de l'activité de la Société au cours de l'exercice

Aucun chiffre d'affaires n'a été enregistré par la Société sur la période, le cœur artificiel total CARMAT étant toujours en phase de développement clinique et n'ayant pas encore obtenu le marquage CE, préalable à la commercialisation en Europe.

Les charges d'exploitation ressortent à 19,8 M€, stables par rapport au 31 décembre 2014 et conformes à la phase de développement clinique de la Société. L'essentiel des ressources a été consacré aux travaux d'amélioration des processus de fabrication de la prothèse et de sa qualité, à l'étude de faisabilité finalisée en 2016 et à la formation des équipes des centres investigateurs.

Après prise en compte du résultat financier (-838 K€), du résultat exceptionnel (-89 K€) et du crédit d'impôt recherche (3,1 M€), le résultat net de l'exercice 2015 ressort en perte de 17,5 M€.

■ Développement clinique

Au cours de l'exercice 2015, CARMAT a réalisé des avancées importantes dans le cadre de l'étude de faisabilité :

- le système portable d'alimentation et d'alerte a été rendu disponible à tous les patients de l'essai clinique et son fonctionnement a donné pleine satisfaction au 2^e et au 3^e patient de l'essai avec le support et suivi à distance permettant de collecter un grand nombre d'informations sur le comportement de la prothèse en situation de vie réelle ;
- à la fin de l'année 2015, l'ensemble des recrutements de l'essai de faisabilité ont été réalisés ce qui a permis à CARMAT de cumuler une expérience solide en vue de la finalisation de cette étude.

■ Publications et congrès scientifiques

En juillet 2015, la revue médicale européenne The Lancet a publié l'article du Pr. Alain Carpentier intitulé First clinical use of a

bioprosthetic total artificial heart : report of two cases qui présentait les données issues de l'analyse des deux premières implantations. Ces résultats intermédiaires de l'essai de faisabilité ont été commentés au Congrès de l'ESC à Londres le 31 août dernier par le Pr. Carpentier et ont notamment confirmé l'hémocompatibilité acquise de la prothèse CARMAT.

■ Industrialisation et production

La Société a développé ses actions d'amélioration de la qualité et en particulier de contrôle des sous-traitants, d'analyse et de gestion de risque. Les équipes R&D ont identifié la cause du dysfonctionnement de la prothèse survenu en mai. Elles ont identifié la solution industrielle et suivi sa mise en œuvre industrielle. Elles ont développé un dispositif logiciel de prédiction des dysfonctionnements pour assurer un meilleur suivi des patients.

■ Processus de remboursement : participation au projet EUnetHTA SEED

En janvier 2015, CARMAT a été retenue pour participer au projet EUnetHTA SEED. Ce projet permet à la Société de mener des dialogues préliminaires avec les agences d'évaluation des technologies de santé européennes dès leur phase de développement et en amont du marquage CE, avec l'objectif d'obtenir le remboursement de son dispositif médical. Ces discussions avec les agences européennes se poursuivent.

Au cours de l'exercice, les moyens industriels déjà en place ont été complétés ou dupliqués. La Société a notamment mis en place une nouvelle source pour les stators, l'industriel initial n'ayant pas souhaité continuer à travailler pour CARMAT. Une seconde source a été mise en place pour la fourniture des pièces de structure.

5.1.2 Financements obtenus

La Société a opté pour le crédit d'impôt recherche au titre de l'année 2015. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée en 2010, en 2011, en 2012, 2013 et en 2014. Le crédit d'impôt recherche afférent à l'exercice 2015 a été comptabilisé pour 3 148 534 euros sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte

de résultat (détail en note 6.4.5.3 de l'annexe des comptes 2015) et figure sur la ligne « Autres créances » du bilan.

Au cours de l'exercice, la Société a procédé à plusieurs augmentations de capital (se référer au paragraphe 6.4.1 Faits caractéristiques de la période pour le détail de ces augmentations de capital).

5.1.3 Acquisition d'immobilisations

Les comptes de l'exercice font ressortir un montant total de 1 292 927 d'acquisition d'immobilisations. Ce montant est principalement constitué de :

- immobilisations financières qui ont légèrement diminué sous l'effet net de l'acquisition de titres CARMAT dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Tradition Securities and Futures réalisées pour un montant de 746 933 euros et des cessions de titres à hauteur de 832 338 euros sur la même période, le solde de l'augmentation du poste correspondant à de nouveaux dépôts de garantie pour les locaux ;

- immobilisations corporelles, pour un montant de 221 665 euros, correspondant principalement à l'acquisition de moyens de mesures et de contrôles et outillages industriels, à des travaux d'aménagement des locaux et à l'acquisition de matériels informatiques ;

- immobilisations incorporelles, pour un montant de 324 339 euros, correspondant à l'acquisition de licences et logiciels informatiques (dont 253 601 euros correspond à des immobilisations qui étaient en cours à la clôture de l'exercice précédent et qui ont été mises en service au cours de l'année 2015).

5.1.4 Variation du Besoin en Fonds de Roulement (BFR)

La variation du BFR sur l'exercice fait apparaître une augmentation du besoin d'un montant de 980 956 euros, qui a pour principale origine l'évolution du poste « Autres créances » du bilan. Celui-ci s'élève à 4 049 068 euros au 31 décembre 2015, en augmentation de

947 347 euros par rapport au solde comptabilisé au 31 décembre 2014 (3 101 721 euros) et correspond à l'augmentation du crédit d'impôt recherche comptabilisé à la clôture de l'exercice 2015 (3 148 534 euros contre 2 209 185 euros à la clôture de l'exercice précédent).

5.1.5 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

À la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, les principaux risques auxquels elle est confrontée sont décrits au paragraphe 3 du présent document de référence.

Par ailleurs, le comité d'audit procède au moins annuellement à une revue détaillée des facteurs de risque, qui sont le cas échéant, mis à jour dans chaque édition ou actualisation du document de référence de la Société.

5.1.6 Activités en matière de recherche et développement

L'activité de la Société est entièrement consacrée à la recherche, au développement et à la mise au point d'un cœur artificiel bioprothétique.

Les activités de recherche et développement de l'exercice se sont développées en 2015 suivant ces axes principaux :

- qualité :

- vérification et validation du logiciel du système portable,
- validation des évolutions du logiciel de régulation médicale,
- renforcement des audits des sous-traitants,

- intensification des actions de contrôle chez les fournisseurs et dans la Société ;

- industrialisation :

- optimisation des processus de production de la prothèse pour assurer une fluidification des flux, des sous-traitants jusqu'au produit issu de la production de la Société,
- amélioration des processus et outillages de production de la Société, duplication de certains outillages, mise en place de deux secondes sources,



- production ou reconditionnement de 18 prothèses pour les différents essais,
- production de 11 kits pour essais animaux ;
- systèmes internes :
 - correction suite à la défaillance de la prothèse du second patient,
 - modifications du logiciel de surveillance prothèse,
- systèmes externes :
 - mise en développement d'une console de soins hospitaliers basée sur une tablette,
 - poursuite du développement (matériel et logiciels) du système portable, en vue de l'utilisation du mode automatique de régulation,
- retro-fit des systèmes portés à ce nouveau standard,
- activités cliniques :
 - formation des équipes chirurgicales et expérimentation sur l'animal (11 implantations),
 - élaboration des dossiers ANSM et CPP pour l'introduction du mode de régulation automatique dans les essais cliniques,
 - relation avec les comités de surveillance de l'étude (CEC & DSMB),
 - modélisation 3D de la compatibilité anatomique des patients pressentis,
 - expertise des conditions du décès du deuxième patient et élaboration du dossier ANSM pour la reprise des essais,
 - implantation du troisième et du quatrième patients.

5.2 SITUATION FINANCIÈRE DE LA SOCIÉTÉ, TRÉSORERIE ET CAPITAUX

5.2.1 La situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Les dettes d'exploitation de la Société s'élèvent à 6 968 407 euros à la clôture de l'exercice et sont constituées de :

- 2 223 797 euros au titre des intérêts courus sur les avances remboursables reçues de Bpifrance ;
- 4 744 610 euros de dettes d'exploitation, constituées des dettes envers les fournisseurs (3 008 782 euros), des dettes fiscales et sociales (1 713 565 euros) et des autres dettes (22 263 euros) ;

La Société ne présente aucun endettement à long terme à l'exception des Avances remboursables conditionnées (avances Bpifrance remboursables en cas de succès du projet) classées en Autres fonds propres pour un montant de 12 766 092 euros au 31 décembre 2015.

Cet endettement est à apprécier au regard d'une trésorerie disponible de 3 012 127 euros au 31 décembre 2015 (notes 6.3 et 6.4.4.5).

5.2.2 Analyse de la situation financière

Le total du bilan s'élève à 8 649 700 euros, contre 14 042 091 euros pour l'exercice précédent.

La variation de l'actif du bilan est principalement la conséquence de la diminution de la trésorerie sur l'exercice (3 012 127 euros au 31 décembre 2015 contre 9 218 848 euros au 31 décembre 2014). Les acquisitions d'immobilisations d'un montant de 1 292 927 euros (voir paragraphe 5.1.3 ci-avant) ont été inférieures à la somme des cessions réalisées, pour un montant de 1 088 425 euros et des dotations aux amortissements, d'un montant de 377 282 euros.

L'actif circulant s'élève à 7 434 590 euros au 31 décembre 2015, contre 12 665 480 euros à la clôture de l'exercice précédent. Ce montant est principalement constitué des autres créances pour un montant de 4 049 068 euros (correspondant principalement au crédit d'impôt

recherche acquis au titre de 2015 pour 3 148 534 euros et à de la TVA récupérable pour 871 548 euros) et de la trésorerie et placements pour un montant de 3 012 127 euros (notes 6.3 et 6.4.4.5).

La variation des capitaux propres sur l'exercice s'élève à -6 361 175 euros de sorte que ceux-ci ressortent à -11 362 897 euros au 31 décembre 2015, contre -5 001 722 euros à la clôture de l'exercice précédent. Cette diminution est détaillée en note 6.4.4.6.2.

Les autres fonds propres (avances remboursables Bpifrance) s'élèvent à 12 766 092 euros à la clôture de l'exercice (montant identique à celui figurant à la clôture de l'exercice précédent).

Enfin, les dettes à la clôture de l'exercice 2015 s'élèvent à 6 968 407 euros, contre 6 098 511 euros à la clôture de l'exercice précédent.

5.2.3 Trésorerie et capitaux

5.2.3.1 Informations sur les capitaux de la Société

Données en euros	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Capitaux propres	-11 362 897	-5 001 722	7 228 579
Autres fonds propres - Avances conditionnées	12 766 092	12 766 092	7 515 054
Dettes financières brutes	2 223 797	1 348 776	822 187
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3 012 127	9 218 848	16 883 974
Endettement financier net	-788 330	-7 870 072	-16 061 787
Endettement financier net sur capitaux propres	N/A	N/A	N/A

Depuis la clôture de l'exercice clos au 31 décembre 2015, aucun événement significatif n'a affecté les capitaux propres de la Société, ni le faible niveau de risque attaché aux placements de trésorerie. Il convient simplement d'indiquer l'exercice par Kepler Chevreux de BSA pour un montant de 745 707 € représentant 15 000 actions nouvelles durant le mois de janvier 2016.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le conseil d'administration compte tenu, notamment, des éléments suivants :

- le niveau de la trésorerie et des instruments de trésorerie mobilisables au 31 décembre 2015, soit un montant total de 3 012 127 euros ;
- le versement des subventions (159 166 euros) et avances remboursables (1 741 218 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant aux étapes clés n° 6 et 7 ;
- le crédit impôt recherche à percevoir en 2016 pour un montant de 3,2 millions d'euros ;
- la possibilité d'utiliser le solde de la ligne de financement en fonds propres mise en place en janvier 2015 avec Kepler Chevreux : au 31 décembre 2015, 11,2 millions d'euros ont été levés par la Société au titre de la première tranche de 20 millions d'euros. Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, ce mode de financement a été suspendu, dans l'attente de la réalisation effective de la levée de fonds annoncée le 26 février dernier.

Au-delà, il est rappelé que la Société a annoncé récemment la réalisation prochaine d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

■ Augmentation de capital réservée :

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a décidé de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), des family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds). Un protocole d'investissement a été signé en date du 26 février 2016

entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques.

■ Augmentation de capital par placement privé :

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Préalablement à la réalisation effective de ces opérations, Matra Défense (Airbus Group) et des fonds gérés par Truffle Capital se sont engagés à souscrire à une émission d'obligations permettant à la Société de bénéficier d'une enveloppe de 4,0 millions d'euros à court terme. Ce financement obligatoire est mis en place dans l'attente de la bonne réalisation des opérations précisées ci-dessus, opérations qui restent soumises au vote de l'assemblée générale extraordinaire devant avoir lieu le 12 avril 2016 (se référer aux paragraphes 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société et 3.5.8 Risques de liquidité pour plus de détails sur ces opérations).

Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser le processus de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 150 millions d'euros. Des levées de fonds seront nécessaires au-delà de l'augmentation de capital en cours de préparation et de l'utilisation des lignes de financement en fonds propres Kepler. Le dimensionnement et le séquençage de ces levées dépendront, notamment, (i) des opportunités qui se présenteront au fur et à mesure de l'avancement des essais cliniques et (ii) de la capacité à mener en parallèle des étapes usuellement déployées de manière séquentielle, comme par exemple, les études cliniques en Europe et aux États-Unis, ou l'extension des capacités de production.

5.2.3.2 Flux de trésorerie

Se référer aux paragraphes 1.1 Informations financières sélectionnées, 1.6 Investissements et au paragraphe 6 Comptes annuels au 31 décembre 2015 du présent document de référence.



5.2.3.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

5.2.3.3.1 Dettes bancaires et avances remboursables

Jusqu'à présent, la Société a financé ses investissements grâce à ses fonds propres ou quasi-fonds propres provenant de levées de capitaux successives réalisées auprès de ses actionnaires, des subventions et d'avances remboursables accordées par Bpifrance (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants) et le conseil général des Yvelines et des augmentations de capital réalisées dans le cadre de l'introduction de la Société sur le marché Alternext Paris d'Euronext en juillet 2010 (augmentation de capital d'un montant net de 14,2 millions d'euros (option de surallocation incluse), de l'augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription sur le marché Alternext Paris d'Euronext en août 2011 pour un montant net de 26,7 millions d'euros (primes nettes comprises), des souscriptions réalisées en 2013 et 2014

dans le cadre du contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux en juin 2013 pour un montant net de 17,8 millions d'euros), et des souscriptions réalisées en 2015 dans le cadre du nouveau contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux en janvier 2015, pour un montant net levé de 11,2 million d'euros (primes nettes comprises) au 31 décembre 2015.

Par conséquent, la Société ne dispose pas de ressources financières de type bancaire compte tenu de la nature même de ses activités, les emprunts et dettes financières divers figurant au bilan à la clôture 2015 correspondant exclusivement aux intérêts courus sur avances remboursables. Ces avances remboursables, d'un montant de 12 766 092 euros au 31 décembre 2015, sont classées au passif du bilan en Autres fonds propres conformément aux dispositions du code de commerce et du plan comptable général. Comme le précise la note 6.4.6.1, ces avances deviendront remboursables en cas de succès du projet. Les intérêts courant sur ces avances sont provisionnés *prorata temporis*.

État des créances	Montant brut	À 1 an au plus	À plus d'1 an
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 498	1 498	
Impôts sur les bénéfices ⁽¹⁾	3 167 338	3 167 338	
Taxe sur la valeur ajoutée	871 547	871 547	
Débiteurs divers	8 685	8 685	
TOTAL	4 047 570	4 047 570	

(1) La créance correspond au CIR et au CICE au titre de l'année 2015.

5.2.3.3.2 Dettes de crédit-bail

Néant.

5.2.3.3.3 Obligations convertibles

Les obligations d'un montant total de 2 000 000 euros émises sur décision de l'assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 7 mai 2010, ont été converties de manière automatique en actions ordinaires nouvelles de la Société à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

Aucun autre emprunt obligataire émis par la Société n'existe à la date du présent document de référence.

5.2.3.3.4 Autres moyens de financement

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015 et jusqu'à la date du présent document de référence, la Société a été en phase de recherche et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires.

Le financement du programme a été assuré :

- par la perception du crédit d'impôt recherche comptabilisé au 31 décembre 2014, en date du 29 juin 2015, pour un montant de 2 209 185 euros ;
- par cinq exercices de BCE, en dates du 11 février, du 18 février, du 29 avril 2015, du 10 septembre et du 9 octobre 2015 pour un

total de 312,6 BCE 2009-2, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 312,60 euros, pour le porter de 175 200,80 euros à 175 513,40 euros, par émission de 7 815 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 70 820 236,38 euros à 70 882 444,78 euros.

- par dix-huit souscriptions réalisées, dans le cadre du contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux en date du 23 janvier 2015, souscriptions intervenues en dates du 26 janvier, 3 février, 6 février, 24 février, 12 mars, 25 mars, 26 mars, 31 mars, 1^{er} avril, 7 avril, 11 septembre, 20 octobre, 21 octobre, 23 octobre, 9 novembre, 26 novembre et 1^{er} décembre 2015, pour un total de 190 100 BSA, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 7 604 euros, pour le porter de 175 513,40 euros à 183 117,40 euros par émission de 190 100 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire moyen de 60,28 euros, assortie d'une prime d'émission d'un montant brut de 11 451 569 euros. Compte tenu des frais liés à l'augmentation de capital, d'un montant de 337 106,51 euros, qui sont déduits de la prime d'émission en application de la méthode de comptabilisation préférentielle, le montant net de la prime d'émission au titre de ces augmentations de capital est de 11 114 462,49 euros. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 70 882 444,78 euros à 81 996 907,27 euros.

5.2.3.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte sur les opérations de l'émetteur

Néant.

5.2.3.5 Sources de financement attendues

Le contrat Bpifrance prévoit le versement d'une somme totale de 17 442 639 euros au titre de subventions, dont 159 166 euros restaient à percevoir au 31 décembre 2015 d'ici à la fin du projet. Il prévoit en outre le versement d'une somme totale de 14 507 324 euros au titre d'avances remboursables, dont 1 741 218 euros restaient à percevoir au 31 décembre 2015 d'ici la fin du projet. Le versement des sommes correspondant à l'étape clé 6 pour un montant de 290 486 euros est attendu courant 2016 (se référer au paragraphe 5.7 Contrats importants).

La Société a en outre opté pour le crédit d'impôt recherche au titre de l'année 2015. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée en 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015. Le crédit d'impôt recherche afférent à l'exercice 2015 a été comptabilisé pour 3 148 534 euros sur la ligne « impôt sur les bénéficiaires » du compte de résultat (détail en note 6.4.5.3 de la présente annexe) et figure sur la ligne « autres créances » du bilan.

En matière de financement, il est rappelé que la Société a annoncé le 26 février dernier la réalisation prochaine d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

■ Augmentation de capital réservée :

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a décidé de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds).

Un protocole d'investissement a été signé en date du 26 février 2016 entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques. Le prix d'émission des actions nouvelles émises dans le cadre de l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, du placement privé, sera égal au moins élevé des deux montants suivants :

- 40 euros, et
- la moyenne des cours pondérés par les volumes des cinq dernières séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant sur délégation de l'assemblée l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, le placement privé.

■ Augmentation de capital par placement privé :

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Il est précisé que l'investissement de Bpifrance et de l'État sera réduit si le montant total des opérations (augmentation de capital réservée et placement privé) devait excéder 50,0 millions d'euros et que ces deux opérations de financement restent soumises à un vote favorable des actionnaires devant se réunir en assemblée générale extraordinaire en date du 12 avril 2016.

5.3 PROGRÈS RÉALISÉS ET DIFFICULTÉS RENCONTRÉES AU COURS DE L'EXERCICE

Se référer au paragraphe 5.1.6 Activités en matière de recherche et développement, pour les progrès réalisés en 2015.

L'année 2015 a été marquée par la poursuite des essais cliniques dont le décès du patient implanté à Nantes le 18 décembre 2013 survenu le premier mai 2015 sur incident prothèse investigué et résolu avec la mise en place de mesures conservatoires vis-à-vis du troisième patient implanté à Paris le 8 avril 2015 et décédé à Strasbourg de causes pathologiques le 18 décembre 2015 ainsi que par l'implantation d'un quatrième patient à Paris le 22 décembre 2015 finalisant ainsi l'étude de faisabilité.

En plus d'une importante activité destinée à analyser et corriger le défaut de la prothèse du deuxième patient, une tout aussi importante activité de développement a été déployée pour finaliser les éléments du système permettant l'auto-adaptation de la prothèse, développer la CSH nouvelle génération et mettre en chantier une amélioration des process de fabrication profitant du retour d'expérience de la production des prothèses utilisées dans le cadre de l'étude clinique de faisabilité.



5.4 ÉVOLUTION PRÉVISIBLE, PERSPECTIVES D'AVENIR ET ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

5.4.1 Évolution prévisible et perspectives d'avenir

CARMAT poursuit l'analyse des données de l'essai de faisabilité pour finaliser le dossier qui sera soumis à l'ANSM. Si les résultats finaux de cet essai de faisabilité sont jugés satisfaisants, la Société pourra initier la phase pivot, en France et dans d'autres pays européens, selon le

protocole qui est en cours de finalisation et devrait porter sur vingt à vingt-cinq patients suivis à 180 jours.

Les données de cette nouvelle étude ainsi que celles de tests in-vitro complémentaires permettront la constitution du dossier de marquage CE, dont l'obtention est préalable à une commercialisation en Europe.

5.4.2 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

La Société a terminé l'étude de faisabilité portant sur 4 patients. Cette dernière a permis au système CARMAT de cumuler une expérience clinique de 21 mois de fonctionnement. CARMAT dispose ainsi de tous les éléments pour préparer l'essai clinique pivot.

La Société a annoncé le 26 février dernier le lancement d'un projet d'augmentation de capital réservée d'un montant d'environ 50,0 millions d'euros, entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'ALIAD, l'investisseur de capital risque d'Air Liquide, CorNovum, holding d'investissement qui sera détenue à parité par Bpifrance et l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA),

les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL.), et par les actionnaires de référence, Airbus Group (Matra Défense) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds). Cette augmentation de capital réservée serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini.

Ces ressources financières devraient permettre à CARMAT de financer le développement industriel et clinique nécessaire au marquage CE de son produit.

5.4.3 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale n'a eu lieu depuis la clôture de l'exercice au 31 décembre 2015, en dehors du point évoqué au paragraphe précédent 5.2.3.5 portant sur les financements de la Société.

La Société se consacre exclusivement aux essais cliniques nécessaires à la mise au point du projet de cœur artificiel bioprothétique et à la constitution du dossier de marquage CE, en vue de sa commercialisation.

5.4.4 Prévisions ou estimations de bénéfice

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

5.5 PRÉSENTATION DES COMPTES 2015 ET AFFECTATION DU RÉSULTAT

Le présent paragraphe est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de CARMAT pour l'exercice clos au 31 décembre 2015. Les deux exercices précédents clos respectivement le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014 sont rappelés ici. La Société ne possède pas de filiale et n'établit, par conséquent, pas de comptes consolidés mais seulement des comptes sociaux en normes françaises.

Le lecteur est invité à lire le présent paragraphe au regard de l'ensemble du présent document de référence.

Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au paragraphe 2 Description des activités du présent document de référence. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des états financiers de l'exercice clos au 31 décembre 2015, dont l'annexe fait partie intégrante, et qui sont présentés au paragraphe 6 Comptes annuels au 31 décembre 2015 du présent document de référence.

Les dernières informations financières disponibles concernant la Société sont celles de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

5.5.1 Principaux produits et charges de la société CARMAT

Créée en juin 2008, CARMAT est une société de recherche et développement visant à développer un cœur artificiel orthotopique et bioprothétique totalement implantable équipé de systèmes externes d'alimentation en énergie électrique et de diagnostic à distance.

La Société qui a pour objectif de traiter une maladie dont l'issue est fatale, pourrait ainsi apporter une réponse à un besoin de santé publique aux implications socio-économiques majeures pour lequel aucune thérapie n'existe à ce jour.

L'activité de la Société, qui a bénéficié du statut de Jeune entreprise innovante depuis 2008 et jusqu'au 31 décembre 2015, est exclusivement consacrée, à ce jour, au développement du cœur artificiel bioprothétique, qui se décompose en trois phases :

- une phase de préparation comprenant l'étude, de développement des sous-ensembles et d'intégration et qualification de prototypes ;
- une phase de mise au point, de qualification et de validation ;
- une phase de validation clinique humaine, en parallèle des activités complémentaires de validation requises par le dossier technique de marquage CE.

Si la Société a été créée en juin 2008, son activité opérationnelle n'a démarré effectivement qu'à compter du quatrième trimestre 2008 à l'issue :

- des opérations d'apports en nature d'actifs incorporels (brevets) et corporels réalisés par Matra Défense (Airbus Group) et l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier, pour lesquels un commissaire aux apports a établi un rapport, concluant sur le fait que « la valeur des apports s'élevant à 960 000 euros, n'est pas surévaluée et qu'en conséquence, la valeur de l'apport est au moins égale au montant de l'augmentation de capital de la société bénéficiaire de l'apport, la société CARMAT SAS, majorée de la prime d'apport » ; et
- de l'arrivée des premiers salariés, anciens salariés d'Airbus Group où ils travaillaient sur le projet de cœur artificiel bioprothétique.

Les comptes de CARMAT ont été établis en conformité avec les dispositions du code de commerce (articles L. 123-12 à L. 123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes

annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le comité de la réglementation comptable).

5.5.1.1 Produits d'exploitation

Depuis sa création, la Société a été en phase de recherche et développement et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires. Aucune commercialisation n'est prévue en 2015. Le financement du programme a été assuré par les fonds propres de la Société, provenant de levées de fonds réalisées auprès de ses principaux actionnaires (Matra Défense (Airbus Group), l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier et les fonds gérés par Truffle Capital), par des subventions pour la recherche et des avances remboursables accordées, par des fonds levés au moment de l'introduction en bourse et par des augmentations de capital.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, les produits d'exploitation se sont élevés à 14 350 euros, exclusivement constitués de subventions d'exploitation perçues de l'Association nationale de la recherche et de la technologie pour l'emploi d'un doctorant.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2014, les produits d'exploitation se sont élevés à 49 342 euros, exclusivement constitués :

- de subventions d'exploitation perçues de Oracle pour un montant de 10 000 euros ;
- de reprises sur provisions pour un montant de 39 342 euros.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2013, les produits d'exploitation se sont élevés à 2 873 627 euros, exclusivement constitués de subventions d'exploitation perçues de Bpifrance, dans le cadre du programme d'aide signé en 2009.

5.5.1.2 Charges d'exploitation

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, les charges d'exploitation se sont élevées à 19 781 708 euros contre 19 918 350 euros pour l'exercice précédent, correspondant pour l'essentiel aux frais de recherche de Société qui sont comptabilisés en charges de l'exercice.



Ces activités de recherche se sont concentrées autour de trois axes principaux :

- les achats de matières premières et charges externes pour un montant de 13 392 496 euros contre 14 030 567 euros pour l'exercice précédent ;

- les frais de personnel pour un montant de 5 681 629 euros contre 5 065 503 euros pour l'exercice précédent ;

- les charges d'amortissement des immobilisations acquises pour la phase de recherche et développement pour un montant de 377 281 euros contre 479 447 euros pour l'exercice précédent.

Le résultat d'exploitation ressort pour l'exercice à -19 767 358 euros au 31 décembre 2015 contre -19 869 008 euros pour l'exercice précédent.

5.5.2 Résultat financier

En 2015, le résultat financier a été négatif avec une perte de 837 644 euros contre une perte de 476 155 euros en 2014 et une perte de 323 611 euros en 2013.

Les charges financières sont essentiellement constituées des intérêts courus sur les avances remboursables reçues de Bpifrance. Elles représentent un montant de 876 696 euros au titre de l'exercice 2015, contre un montant de 526 589 euros au titre de l'exercice précédent (cf. note 6.4.4.7.1 Autres détails du bilan - Avances conditionnées). Le total des charges financières s'élève à 887 228 euros au titre de l'exercice 2015, contre un montant de 569 548 euros au titre de l'exercice précédent.

Les produits financiers sont constitués des intérêts perçus sur les sommes placées en compte à terme au cours de l'exercice, de reprises sur provisions et de différences positives de change. Ils représentent un montant de 49 584 euros au titre de l'exercice 2015, contre un montant de 93 394 euros au titre de l'exercice précédent (cf. note 6.4.4.5 Instruments de trésorerie).

5.5.3 Résultat de l'exercice

La Société a opté pour le crédit d'impôt recherche (CIR) au titre des années civiles 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014. Cette option est maintenue pour l'exercice 2015. Le dispositif CIR consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les consommables, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le compte de résultat de la période fait apparaître un crédit d'impôt recherche d'un montant de 3 148 534 euros au titre du crédit d'impôt recherche pour la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2015 contre 2 209 185 euros enregistrés au titre de 2014.

Après prise en compte du résultat exceptionnel de -89 293 euros et du crédit d'impôt recherche de -3 148 534 euros, l'exercice clos le 31 décembre 2015 se solde par une perte de 17 545 761 euros, en diminution de 3,9% comparée à la perte de l'exercice 2014 qui élevait à 18 263 056 euros. La perte de l'exercice clos au 31 décembre 2013 s'élevait à 14 644 902 euros.

TABLEAU DES RÉSULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(en euros)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
Capital en fin d'exercice					
Capital social	183 117	175 201	171 339	166 312	165 112
Nombre des actions ordinaires existantes	4 577 935	4 380 020	4 283 470	4 157 795	4 127 795
Nombre des actions à dividendes prioritaires existantes					
Nombre maximal d'actions futures à créer					
▸ Par conversion d'obligations					
▸ Par exercice de droit de souscription	466 610	640 875	348 125	295 300	297 550
Opérations et résultats					
Chiffre d'affaires hors taxes					
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	-20 218 126	-19 905 063	-15 395 852	-20 693 592	-14 443 285
Impôt sur les bénéfices	-3 148 534	-2 209 185	-1 770 114	-5 015 433	-2 515 527
Participation des salariés au titre de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	-17 545 761	-18 263 056	-14 644 902	-17 189 691	-13 441 022
Résultat distribué					
Résultat par action					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	-3,87	-4,04	-3,18	-4,98	-2,89
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	-3,83	-4,17	-3,42	-4,13	-3,26
Dividende distribué à chaque action					
Personnel					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	48	47	40	40	35
Montant de la masse salariale de l'exercice	4 069 741	3 792 937	3 283 217	3 102 548	3 067 909
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	1 611 888	1 272 566	1 127 202	1 093 916	1 099 853

5.5.4 Proposition d'affectation du résultat

Nous vous proposons de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous ont été présentés. Ces comptes font apparaître une perte nette de 17 545 761 euros.

Nous vous proposons d'affecter cette perte au poste Report à nouveau, dont le solde serait porté de -75 997 160 euros à -93 542 921 euros.

Vous noterez que, du fait des pertes constatées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, les capitaux propres de la Société sont devenus inférieurs à la moitié du capital social. Compte tenu de l'évolution des capitaux propres sur l'exercice et notamment, après constatation de la perte de l'exercice 2015, le niveau des capitaux propres reste inférieur à la moitié du capital social à la clôture de l'exercice 2015.

Nous vous rappelons que, conformément aux dispositions de l'article L. 225-248 du code de commerce, si du fait des pertes constatées dans les documents comptables, les capitaux propres de la Société deviennent inférieurs à la moitié du capital social, le conseil est tenu, dans les quatre mois qui suivent l'approbation des comptes ayant fait apparaître cette perte, de convoquer l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires à l'effet de décider s'il y a lieu à dissolution anticipée de la Société.

Si la dissolution n'est pas prononcée par l'assemblée des actionnaires, la Société est tenue, au plus tard à la clôture du deuxième exercice suivant celui au cours duquel la constatation est intervenue, soit au plus tard le 31 décembre 2017, de réduire son capital d'un montant au moins égal à celui des pertes qui n'ont pu être imputées sur les réserves, si dans ce délai les capitaux propres n'ont pu être reconstitués à concurrence d'une valeur au moins égale à la moitié du capital social.

Il est donc nécessaire, pour se conformer aux dispositions de l'article L. 225-248 précité, de vous réunir en assemblée générale extraordinaire afin que vous vous prononciez sur l'éventuelle dissolution anticipée de la Société.

Compte tenu des perspectives de développement de la Société, nous vous demandons de décider la poursuite des activités de la Société, et ce particulière dans le prolongement du protocole d'investissement signé et annoncé par la Société en date du 26 février dernier, protocole sécurisant pour CARMAT la réalisation d'une levée de fonds d'un montant minimal de 50,0 millions d'euros. D'un point de vue juridique et comptable, cette opération doit notamment permettre aux capitaux propres de repasser en territoire positif (se référer au paragraphe 3.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société).



5.5.5 Charges non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions de l'article 223 *quater* et 223 *quinquies* du code général des impôts, il est précisé que les comptes de l'exercice écoulé ne prennent pas en charge des dépenses non déductibles du résultat fiscal.

5.5.6 Principaux éléments bilantiels de la société CARMAT

Au 31 décembre 2015, le total de bilan de la Société s'élevait à 8 649 700 euros contre 14 042 091 euros au 31 décembre 2014 et 21 984 183 euros au 31 décembre 2013.

5.5.6.1 Principaux éléments de l'actif

L'actif immobilisé net s'élevait à 1 215 110 euros à la clôture de l'exercice 2015 (contre 1 376 611 euros au 31 décembre 2014) et correspondait à :

- des immobilisations corporelles (619 535 euros) : installations techniques, matériels, outillages de mesure et spécifiques, salle blanche, agencements salle grise et bureaux... nécessaires pour la préparation des essais cliniques décrite précédemment ;
- des immobilisations incorporelles (217 606 euros) composées de brevets, licences et logiciels ;
- des immobilisations financières (377 969 euros) correspondant aux actifs du contrat de liquidité portant sur les actions de la Société et aux dépôts de garantie liés aux contrats de location des locaux de la Société.

L'actif circulant net s'élevait à 7 434 590 euros à la clôture de l'exercice 2015 (contre 12 665 480 euros au 31 décembre 2014) et correspondait à :

- des créances (4 020 082 euros) sur l'État : principalement le CIR 2015 (3 148 534 euros) et la TVA déductible ou remboursable (871 548 euros) ;
- de la trésorerie (3 012 127 euros).

5.5.6.2 Principaux éléments du passif

Le passif s'élevait à 8 649 700 euros au 31 décembre 2015 (contre 14 042 091 euros au 31 décembre 2014) et se composait principalement de :

- 82 180 023 euros de capital et de prime d'émission ;
- -93 542 921 euros de perte 2015 et de report à nouveau négatif (contre -75 997 160 euros en 2014) ;
- 12 766 092 euros d'avances conditionnées (montant inchangé par rapport à celui figurant à la clôture de l'exercice 2014) ;
- 6 968 407 euros de dettes d'exploitation (contre 6 098 511 euros en 2014), constituées à hauteur de 3 008 782 euros de dettes fournisseurs.

5.5.7 Information sur les délais de paiement des fournisseurs

Conformément aux dispositions des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du code de commerce, nous portons à votre connaissance les informations suivantes sur les délais de paiement de nos fournisseurs :

Au 31 décembre 2015, les dettes envers les fournisseurs représentent un total de 1 343 955 euros, rapprochées comme suit des montants figurant aux états financiers :

(en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Dettes fournisseurs et comptes rattachés figurant au passif	3 008 782	3 153 378
Moins : postes fournisseurs débiteurs inscrits à l'actif du bilan	-1 685	-1 685
Moins : Charges à payer incluses sous cette rubrique	-1 663 142	-2 455 931
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	0	0
Moins : Charges à payer incluses sous cette rubrique	0	0
SOIT	1 343 955	695 762

La décomposition de ce montant par échéances est précisée ci-après, sur la base des échéances négociées avec les fournisseurs :

(en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Échues (incluant les fournisseurs débiteurs)	37 933	10 675
Dettes échéant au 31 janvier	1 306 022	664 203
Dettes échéant au 28 février	0	11 298
Dettes échéant au et après le 31 mars	0	0

5.6 INFORMATION SUR LES DIVIDENDES

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du code général des impôts, il est rappelé qu'aucune distribution de dividendes n'a eu lieu au titre des trois derniers exercices.

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

5.7 CONTRATS IMPORTANTS

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

- une convention de redevances (*Royalties Agreement*) signée le 24 juin 2008 et modifiée par avenant du 5 février 2010 entre CARMAT, le Professeur Alain Carpentier et la société Matra Défense (filiale d'Airbus Group) : se référer au paragraphe 7.5.1 Convention de Redevances ;
- un contrat de licence exclusive avec l'Université Pierre et Marie Curie portant sur le brevet n° 8800381 : se référer au paragraphe 2.4.2.2 Accords de licence exclusive ;

- un contrat de licence exclusive avec le Centre technique des industries mécaniques portant sur le brevet n° 2760973 : se référer au paragraphe 2.4.2.2 Accords de licence exclusive ;
- un contrat-cadre d'aide au projet d'Innovation stratégique industrielle (ISI) CARMAT et un contrat bénéficiaire au projet CARMAT conclus le 24 juillet 2009 pour un montant total consenti par Bpifrance de 33 006 398 euros.

5.7.1 Contrat-cadre avec Bpifrance

5.7.1.1 Conditions initiales du contrat

La Société a conclu avec Bpifrance le 24 juillet 2009 un contrat-cadre d'aide au projet CARMAT d'innovation stratégique industrielle (ISI). Aux termes de ce contrat, Bpifrance a consenti de verser un montant total de 33 006 398 euros dont 18 499 074 euros au titre des subventions et 14 507 324 des avances remboursables, payables au fur et à mesure du franchissement d'étapes clés définies au contrat, la dernière étant l'obtention du marquage CE.

La Société agit comme chef de file du projet et perçoit ainsi l'intégralité des avances remboursables et 17 442 639 euros de subventions, soit 31 949 963 euros, le solde de 1 056 435 euros étant perçu par les quatre partenaires associés au projet : Dedienné Santé, PaxiTech, Vignal Artru Industries (groupe Pack'Aero), et Iréis (anciennement HEF R&D).

5.7.1.2 Relations avec les partenaires

- La société PaxiTech est en charge des travaux relatifs au développement d'une pile à combustible portable. L'accord était conclu pour une durée de 2 ans à compter du 7 juillet 2009. Si PaxiTech souhaite utiliser les résultats dans un domaine autre que le domaine médical, il devra obtenir l'autorisation préalable de CARMAT, qui ne pourra refuser sans juste motif. Il est à noter qu'à l'issue de cet accord, un nouvel accord a été conclu entre CARMAT et PaxiTech en dehors du cadre Bpifrance le 13 septembre 2011, en raison des progrès réalisés dans le développement durant les deux premières années et permettant d'envisager la réalisation de premiers prototypes industrialisables.

- La société Dedienné Santé est en charge des travaux relatifs à la fabrication des pièces en PEEK implantable. L'accord initialement conclu pour une durée de 4 ans à compter du 7 juillet 2009 a été prolongé jusqu'au 1^{er} juin 2017. Si Dedienné Santé souhaite utiliser les résultats dans un domaine autre que le domaine médical, il devra obtenir l'autorisation préalable de CARMAT, qui ne pourra refuser sans juste motif.
- La société Iréis (anciennement HEF R&D) est en charge des travaux relatifs à la qualification du groupe moto pompe. L'accord est conclu pour une durée de 6 ans à compter du 7 juillet 2009. En contrepartie de la propriété des résultats des travaux attribuée à CARMAT, cette dernière s'engage à céder à HEF R&D, gratuitement et sans limite de temps, un droit d'utilisation exclusif et cessible de ces résultats pour une exploitation hors du domaine des dispositifs médicaux.
- La société Vignal Artru Industries (groupe Pack'Aero) est en charge des travaux relatifs à la réalisation du groupe moto pompe. L'accord initialement conclu pour une durée de 4 ans à compter du 7 juillet 2009 a été prolongé jusqu'au 1^{er} juin 2017. Si Vignal Artru Industries souhaite utiliser les résultats dans un domaine autre que le domaine médical, il devra obtenir l'autorisation préalable de CARMAT, qui ne pourra refuser sans juste motif.

Dans le cadre du contrat-cadre Bpifrance, chacun des partenaires s'est engagé à mettre les moyens nécessaires pour l'aboutissement du projet de développement du cœur artificiel bioprothétique et de ses composants. En contrepartie, Bpifrance versera ses subventions et ses avances remboursables en fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés décrites ci-dessous.



5.7.1.3 Étapes clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet

Étapes clés	Date prévisionnelle	Intitulé du Livrable Déterminant	Conditions particulières pour la poursuite du projet
EC1	T0 + 6 mois	Dossier de définition prothèse Mécanique et biologique Dossier de définition préliminaire électronique et logiciel	
EC2	T0 + 12 mois	PV de recette des prototypes (2 non cliniques)	Présentation d'un document attestant d'un apport en fonds propres ⁽¹⁾ et en numéraire au moins égal aux versements de Bpifrance à l'étape clé EC2 et EC3
EC3	T0 + 23 mois	Dossier d'essais fonctionnels	
EC4	T0 + 29 mois	Dossier d'essais pré cliniques <i>in vitro</i>	Autorisation conditionnelle du CPP pour passer à des essais clinique chez l'homme. Présentation d'un document attestant d'un apport en fonds propres ⁽¹⁾ et en numéraire au moins égal aux versements de Bpifrance à l'EC4
EC5	T0 + 39 mois	PV de recette des prototypes cliniques Rapport de suivi d'essais cliniques	Autorisation conditionnelle de l'AFSSAPS (ANSM) pour passer à des essais clinique chez l'homme. Présentation d'un document attestant d'un apport en fonds propres ⁽¹⁾ et en numéraire au moins égal aux versements de Bpifrance jusqu'à la fin du projet R&D
EC6 ⁽¹⁾	T0 + 49 mois	Dossier de conception système	Autorisation conditionnelle de l'AFSSAPS (ANSM) et du CPP pour la deuxième série d'essai clinique et la prise en compte des résultats
EC7	T0 + 54 mois	Dossier de marquage CE	

Les dates prévisionnelles sont celles du contrat initial où T0 correspondait à la date de démarrage effectif du projet, le 1^{er} juin 2009. Se référer aux avenants successifs à ce contrat détaillés ci-dessous.

(1) Sous forme de capital, obligations convertibles, primes d'émission ou comptes courants d'associés bloqués sur la tranche correspondante du programme R&D. Il pourra être accepté des versements résultant d'accords industriels sans contrepartie immédiate.

5.7.1.4 Versements maximaux initiaux par type d'aide, par partenaire et par étape clé (en euros) du contrat initial

5.7.1.4.1 Subventions (contrat initial)

Échéancier de versements maximaux des subventions RI (Recherche Industrielle)

(en euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé ⁽¹⁾							Total des versements
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6	EC7 (2)	
CARMAT	4 072 638	3 193 168	3 519 904	3 624 136	2 873 627	159 166	0	0	17 442 639
Iréis	177 700	235 275	170 175	5 032	34 413	59 725	29 381	0	711 700
Vignal Artru Industries	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PaxiTech	0	15 734	19 717	2 534	0	0	0	0	37 985
Dedienne	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Échéancier de versements maximaux des subventions DE (Développement Expérimental)

(en euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé ⁽¹⁾							Total des versements
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6	EC7 (2)	
CARMAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iréis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vignal Artru Industries	118 750	68 750	4 500	4 500	9 000	9 000	0	0	214 500
PaxiTech	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dedienne	19 406	10 406	10 406	10 406	20 813	20 813	0	0	92 250

(1) Montant maximal versé au titre de l'étape clé.

(2) Solde.

5.7.1.4.2 Avances Remboursables (contrat initial)

(en euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé ⁽¹⁾						Total des versements	
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6		EC7 ⁽²⁾
CARMAT	546 304	760 022	712 565	1 724 264	3 771 913	5 251 038	290 486	1 450 732	14 507 324

(1) Montant maximal versé au titre de l'étape clé.

(2) Solde.

5.7.1.4.3 Comptabilisation et conditions financières

Les subventions sont définitivement acquises par la Société et ne donneront donc pas lieu à remboursement en cas de succès du projet.

Les subventions sont ainsi comptabilisées sur la ligne « Subventions d'exploitation » du compte de résultat.

Les avances remboursables devront être remboursées par CARMAT selon les modalités décrites aux paragraphes ci-dessous. Les avances remboursables sont ainsi comptabilisées au passif du bilan sous la rubrique « Autres fonds propres - Avances conditionnées ».

Les intérêts correspondants sont présentés au passif du bilan sous la rubrique « Emprunts et dettes financières diverses ».

À compter de l'atteinte d'un chiffre d'affaires cumulé de 38 millions d'euros sur la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique issu du projet, CARMAT devra verser à Bpifrance des retours financiers selon le schéma suivant :

- 0,5% de son chiffre d'affaires pendant deux ans ;
- puis 1% de son chiffre d'affaires pendant deux ans ;
- puis 2% de son chiffre d'affaires pendant deux ans ;
- puis 2,5% de son chiffre d'affaires pendant un an, soit une durée totale de 7 ans de retours financiers ou jusqu'à un plafond de retours financiers cumulés de 50 millions d'euros si celui-ci est atteint avant les 7 ans.

5.7.1.5 Avenant du contrat-cadre et bénéficiaire Bpifrance (Oseo-ISI) en date du 15 juin 2011

Afin de tenir compte des résultats acquis et de l'évolution du contexte réglementaire consécutive aux discussions avec l'AFSSAPS imposant la nécessité de figer la définition de la partie implantable de la prothèse avant les premiers essais cliniques, CARMAT a demandé à Bpifrance de pouvoir procéder à des modifications du contrat Innovation stratégique industrielle CARMAT.

Dans le cadre d'un courrier en date du 29 décembre 2010, Bpifrance a ainsi donné un avis favorable aux modifications suivantes dudit contrat :

- la prothèse de niveau D2 sera étudiée directement chez l'homme (pas d'implantation de prothèse D1) ;

- les autres systèmes (hors prothèse) qui participent à l'alimentation électrique de la prothèse et au suivi du patient seront externes, uniquement pour l'hôpital dans un premier temps, puis en version équipements portables pour le retour à domicile ;
- les activités liées à la prothèse D2 ont été reversées vers la période EC3-EC4.

Il en résulte ainsi une modification du profil de coût et planning du projet sans incidence sur le montant de l'aide ainsi que sur la date de fin du projet.

Ces modifications prennent en compte des évolutions de contexte et permettent d'assurer la continuation du projet sans en dénaturer l'objet.

Ces modifications ont fait l'objet d'avenants en date du 15 juin 2011 au contrat-cadre d'aide au projet d'Innovation stratégique industrielle CARMAT et au contrat bénéficiaire au projet CARMAT.

Les principaux éléments des avenants concernent le franchissement des étapes clés et le versement des subventions et des avances remboursables.

5.7.1.6 Avenant du contrat bénéficiaire Bpifrance (Oseo-ISI) en date du 16 septembre 2013

Bpifrance donne son accord pour reporter le jalon « Autorisation conditionnelle de l'AFSSAPS (ANSM) pour passer à des essais clinique chez l'homme » d'EC4 à EC5.

D'un commun accord les modalités de retour financier ont été revues de la façon suivante :

Les Parties ont convenu de calculer le montant des retours financiers dus par CARMAT en fonction de seuils de chiffres d'affaires générés par les produits et services issus du projet (produits et services de référence).

Définition des seuils

Le seuil de déclenchement S1 (ventes cumulées des produits et services de référence) est fixé à 38 000 000 euros (trente-huit millions d'euros).

Le seuil S2 (ventes cumulées des produits et services de référence) est fixé à 2 000 000 000 euros (2 milliards d'euros).



Remboursement de l'avance

Si le seuil S1 tel que défini ci-dessus est atteint, CARMAT versera à Bpifrance, au plus tard le 30 juin de chaque année suivant l'année de référence, les sommes forfaitaires de :

Année 1 au plus tard le 30 juin	184 000 € (cent quatre-vingt-quatre mille euros)
Année 2 au plus tard le 30 juin	368 000 € (trois cent soixante-huit mille euros)
Année 3 au plus tard le 30 juin	1 472 000 € (un million quatre cent soixante-douze mille euros)
Année 4 au plus tard le 30 juin	2 784 000 € (deux millions sept cent quatre-vingt-quatre mille euros)
Année 5 au plus tard le 30 juin	8 316 000 € (huit millions trois cent seize mille euros)
Année 6 au plus tard le 30 juin	11 300 000 € (onze millions trois cent mille euros)

Le remboursement s'effectue au moyen de versements déterminés comme ci-dessus, en fonction des résultats d'exploitation par CARMAT des produits issus du projet, au vu des rapports annuels d'exploitation définis à l'article 3.1.

Si le seuil S1 n'est pas atteint, CARMAT ne versera pas à Bpifrance les sommes prévues ci-dessus.

À partir de l'année 2 et pour toutes les années suivantes, si une baisse de chiffre d'affaires supérieure à 20% par rapport aux prévisions actualisées (en 2013) telles que définies dans le tableau ci-dessous devait intervenir, ces montants seraient plafonnés :

- pour l'année 2 : à 0,5% (zéro virgule cinq pour cent) du chiffre d'affaires généré par les ventes annuelles de l'année précédente des produits et services de référence ;
- pour l'année 3 et 4 : à 1% (un pour cent) du chiffre d'affaires généré par les ventes annuelles de l'année précédente des produits et services de référence ;
- pour l'année 5 et 6 : à 2% (deux pour cent) du chiffre d'affaires généré par les ventes annuelles de l'année précédente des produits et services de référence.

Dans une telle hypothèse, CARMAT produira de nouvelles prévisions permettant d'établir un nouvel échéancier de remboursement avec Bpifrance.

L'accroissement des chiffres d'affaires des produits et services de référence par rapport aux chiffres d'affaires prévisionnels n'aura pas d'incidence sur les montants forfaitaires définis ci-dessus.

En tout état de cause, si aucun remboursement dû au titre du présent article n'est intervenu dans un délai de 10 (dix) années à compter du dernier versement de l'aide tel que prévu au contrat bénéficiaire d'avance remboursable, CARMAT sera délié de toute obligation de versement des retours financiers et le présent contrat sera résilié de plein droit sans autre formalité, sous réserve que CARMAT ait souscrit à toutes ses obligations. Le franchissement du seuil S1 avant cette date imposera à CARMAT d'effectuer les versements forfaitaires définis ci-dessus uniquement jusqu'à l'échéance de cette même date.

Remboursement de l'intéressement

Lorsque le remboursement de l'avance remboursable a été effectué conformément aux dispositions ci-dessus, CARMAT versera à Bpifrance, pendant l'année après la date de la terminaison dudit remboursement et dès lors qu'il aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes généré par l'exploitation des produits et services de référence égal ou supérieur à 2 000 000 000 euros (2 milliards d'euros) 2,5% (deux virgule cinq pour cent) du chiffre d'affaires annuel généré l'année précédente par l'exploitation des produits et services issus du Projet.

Les sommes correspondantes seront dues sur tout chiffre d'affaires réalisé jusqu'à l'atteinte d'un plafond de retours financiers cumulés de 50 000 000 euros (50 millions d'euros) en valeur courante ou si celui-ci est atteint avant les 8 ans.

5.7.1.7 Dates et contenus des étapes clés

Étapes clés	Date ⁽¹⁾	Livrables
EC1	1 ^{er} décembre 2009	Dossier de définition prothèse, mécanique et biologique Dossier de définition préliminaire, électronique et logiciel
EC2	1 ^{er} novembre 2010	PV de recette des prototypes (2 non-cliniques)
EC3	1 ^{er} mai 2011	Rapport d'essais fonctionnels
EC4	8 juillet 2013	Dossier d'essais précliniques in vitro
EC5	15 décembre 2014	Autorisation conditionnelle de l'ANSM pour débiter un essai clinique et rapport de suivi du premier essai clinique
EC6 ⁽¹⁾	2015	Dossier de conception système et autorisation conditionnelle de l'ANSM pour débiter la deuxième série d'essais cliniques
EC7 ⁽¹⁾	2016	Certificat de marquage CE

En italique, étapes franchies à la date du présent document de référence.

(1) Les dates à venir sont prévisionnelles et correspondent au franchissement estimé des étapes et non au versement des montants correspondants qui interviennent de quelques jours à plusieurs mois plus tard après revue des experts et traitement administratif.

Il est rappelé que le franchissement de l'étape clé n° 6 est notamment lié à l'accord de l'ANSM sur la possibilité de procéder à une deuxième série d'essais sur l'homme en France (se référer au paragraphe 5.7.1.3).

5.7.1.8 Versements maximaux révisés dans le cadre de l'avenant par type d'aide et par étape clé (en euros)

5.7.1.8.1 Subventions (avenant)

(en euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé ⁽¹⁾							Total des versements
		EC1 reçu ⁽²⁾	EC2 reçu ⁽²⁾	EC3 reçu ⁽²⁾	EC4 reçu ⁽²⁾	EC5	EC6	EC7 ⁽³⁾	
Date		01/12/2009	01/11/2010	01/05/2011	10/07/2013	-	-	2016	
CARMAT	4 072 638	3 193 168	3 519 904	3 624 136	2 873 627	-	-	159 166	17 442 639

(1) Montant maximal versé au titre de l'étape clé.

(2) Étapes franchies à la date du présent document, les dates suivant sont prévisionnelles.

(3) Solde repositionné à EC7 suite à accord sur EC5 avec BPI France et dans le respect d'un principe contractuel BPI visant à retenir 10% de l'aide jusqu'à la dernière étape clé.

5.7.1.8.2 Avances remboursables (avenant)

(en euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé ⁽¹⁾							Total des versements
		EC1 reçu ⁽²⁾	EC2 reçu ⁽²⁾	EC3 reçu ⁽²⁾	EC4 reçu ⁽²⁾	EC5 reçu ⁽²⁾	EC6	EC7 ⁽³⁾	
Date		01/12/2009	01/11/2010	01/05/2011	10/07/2013	15/12/2014	2015	2016	
CARMAT	546 304	760 022	712 565	1 724 264	3 771 913	5 251 038	290 486	1 450 732	14 507 324

(1) Montant maximal versé au titre de l'étape clé.

(2) Étapes franchies à la date du présent document, les dates suivant sont prévisionnelles.

(3) Solde.

5.7.1.8.3 Synthèse des subventions et avances remboursables au 31/12/2014

	Cumul perçu au 31/12/2015	Cumul remboursé au 31/12/2015	À rembourser au 31/12/2015	Cumul à percevoir au 31/12/2015 sous réserve du franchissement d'étapes
Subventions	17 283 473	-	-	159 166
Avances remboursables	12 766 106	0	0	1 741 218
TOTAL	30 049 579	-	-	1 900 384

5.7.1.9 Calendrier scientifique et financier révisé par l'avenant

5.7.1.9.1 Étapes franchies

Le premier jalon du contrat Bpifrance, EC1, a été franchi le 1^{er} janvier 2010 avec un mois de décalage pour des raisons administratives et comptables liées à l'arrêté des comptes au 31 décembre 2009. Dans ce cadre, CARMAT a perçu au 1^{er} trimestre 2010 des avances remboursables pour un montant de 760 022,93 euros et des subventions pour 3 193 166,93 euros.

Le deuxième jalon du contrat Bpifrance, EC2, a été franchi fin 2010 sur la base des fabrications des deux premiers cœurs artificiels. Dans ce cadre CARMAT a perçu le 31 décembre 2010 une avance remboursable de 712 565 euros et le 3 janvier 2011 une subvention pour un montant de 3 519 904 euros, dont 1 207 587 euros constatés à l'actif en produits à recevoir au 31 décembre 2010. Le versement de la subvention Bpifrance pour EC2 est légèrement inférieur au montant prévu au contrat en raison d'un niveau de dépenses des travaux d'études système inférieur aux anticipations.

Le troisième jalon du contrat Bpifrance, EC3, a été franchi en 2011 sur la base du rapport d'essais fonctionnels. CARMAT a perçu au 3^e trimestre 2011 une avance remboursable de 1 724 264 euros et d'une subvention d'exploitation pour un montant de 3 624 136 euros.

Le quatrième jalon du contrat Bpifrance, EC4, a été franchi en 2012 sur la base du rapport d'essais *in vitro*. La documentation livrable au jalon EC4 du contrat Bpifrance, notamment le dossier d'essais pré cliniques *in vitro*, a été transmise à Bpifrance en 2012. Début juillet 2013, a été transmis le rapport d'essais *in vivo* sur l'animal qui a permis le franchissement formel de ce jalon (se référer au paragraphe 5.7.1.6). CARMAT a perçu au troisième trimestre 2013 une avance remboursable pour un montant de 3 771 913 euros et une subvention d'exploitation pour un montant de 2 873 627 euros.

Le cinquième jalon du contrat Bpifrance, EC5, a été franchi en 2014 sur la base de l'autorisation de l'ANSM pour débiter un essai clinique, du rapport de suivi des premiers essais cliniques et des procès-verbaux de recette des prototypes cliniques. CARMAT a perçu au 4^e trimestre 2014 une avance remboursable pour un montant de 5 251 038 euros.



5.7.1.9.2 Montants reçus et restant à recevoir

Postérieurement à la validation des cinq premières étapes clés, CARMAT a perçu les montants suivants au titre du projet Bpifrance-ISI :

- un montant net de subventions de 4 072 638 euros comptabilisés en produits sur l'exercice 2009 ;
- un montant net de subventions de 4 297 697 euros enregistrés en produits sur l'exercice 2010 (dont 1 207 587 euros constatés à l'actif en produits à recevoir au 31 décembre 2010) soit un total net de subventions encaissées de 10 785 710 euros, dont 2 415 374 euros restant à enregistrer en produits sur l'exercice 2011 ;
- un montant total d'avances remboursables de 2 018 892 euros sur l'exercice 2010 ;

- un montant net d'avances remboursables de 1 724 249 euros et de subventions d'exploitation pour 6 039 510 euros sur l'exercice 2011 ;
- un montant net d'avances remboursables de 3 771 913 euros et de subventions d'exploitation de 2 873 627 euros sur l'exercice 2013 ;
- un montant total d'avances remboursables de 5 251 038 euros sur l'exercice 2014.

En résumé, à la date du présent document de référence, la Société a reçu 17,3 millions d'euros de subventions et 12,8 millions d'euros d'avances remboursables correspondant au franchissement des étapes EC1 à EC5.

La Société devrait également recevoir 0,16 million d'euros de subventions et 1,74 million d'euros d'avances remboursables correspondant au franchissement des étapes EC6 à EC7.

RESTE À FRANCHIR ET À RECEVOIR

	2016	2017	TOTAL
Étape-clé	EC 6	EC 7	
Contenu	Autorisation ANSM du 2 ^e essai et dossier de conception système	Certificat de marquage CE	
Subventions	-	159 166 €	159 166 €
Avances remboursables	290 486 €	1 450 732 €	1 741 218 €

5.7.2 Autres contrats importants

5.7.2.1 Edwards Lifesciences

Un accord d'une durée initiale d'un an renouvelable automatiquement chaque année, a été conclu au 4^e trimestre 2010 entre CARMAT et Edwards Lifesciences, numéro un mondial dans le secteur des valves cardiaques et dans la surveillance hémodynamique, pour l'utilisation et la fourniture de valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards dans le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT.

5.7.2.2 Invibio Limited

Un accord d'une durée de 12 ans a été conclu au 3^e trimestre 2012 entre CARMAT et Invibio Limited pour la fourniture et l'utilisation de matériau polymère PEEK-OPTIMA®. Ce matériau est utilisé par CARMAT pour ses caractéristiques de biocompatibilité, certifié implantable longue durée, et pour ses propriétés mécaniques. Les sous-ensembles structurels de la prothèse sont usinés à partir de ce matériau.



6

COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2015

6.1 COMPTE DE RÉSULTAT	124
-------------------------------	------------

6.2 BILAN	126
------------------	------------

6.3 TABLEAU DE FLUX DE TRÉSORERIE	128
--	------------

6.4 ANNEXE AUX COMPTES ANNUELS	129
---------------------------------------	------------

6.4.1 Faits caractéristiques de la période	129
6.4.2 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	129
6.4.3 Règles et méthodes comptables	130
6.4.4 Complément d'informations relatif au bilan	132
6.4.5 Complément d'informations relatif au compte de résultat	137
6.4.6 Engagements financiers et autres informations	138

6.5 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS	140
---	------------

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	140
--	-----



6.1 COMPTE DE RÉSULTAT

Compte de résultat (en euros)	31/12/2015			31/12/2014
	France	Exportation	Total	Total
PRODUITS D'EXPLOITATION ⁽¹⁾				
Ventes de marchandises				
Production vendue de Biens				
Production vendue de Services				
CHIFFRE D'AFFAIRES NET				
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation (note 6.4.4.1)			14 350	10 000
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges				39 342
Autres produits				
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			14 350	49 342
CHARGES D'EXPLOITATION ⁽²⁾				
Achats de marchandises				
Variations de stock (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			2 907 448	
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)				
Autres achats et charges externes ^{(3) (4)}			10 485 048	14 030 567
Impôts, taxes et versements assimilés			196 776	226 356
Salaires et traitements			4 069 741	3 792 937
Charges sociales			1 611 888	1 272 566
Dotations aux amortissements et dépréciations				
Sur immobilisations : dotations aux amortissements (note 6.4.4.1)			377 281	479 447
Sur immobilisations : dotations aux dépréciations				
Sur actif circulant : dotations aux dépréciations				
Dotations aux provisions (note 6.4.4.3)			98 888	76 451
Autres charges			34 637	40 025
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			19 781 708	19 918 350
1 - RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			-19 767 358	-19 869 008
QUOTES-PARTS DE RÉSULTAT SUR OPÉRATIONS FAITES EN COMMUN				
Bénéfices attribués ou perte transférée (III)				
Perte ou bénéfice transféré (IV)				
PRODUITS FINANCIERS				
Produits financiers de participations ⁽⁵⁾				
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé ⁽⁵⁾				
Autres intérêts et produits assimilés ⁽⁵⁾			9 860	47 874
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges			11 280	30 784
Différences positives de change			28 443	14 736
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL (V)			49 584	93 394

Compte de résultat (en euros)	31/12/2015			31/12/2014
	France	Exportation	Total	Total
CHARGES FINANCIÈRES				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				11 280
Intérêts et charges assimilées ⁽⁶⁾			876 696	526 589
Différences négatives de change			10 532	31 680
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL (VI)			887 228	569 548
2 - RÉSULTAT FINANCIER (V-VI)			-837 644	-476 155
3 - RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS (I-II+III-IV+V-VI)			-20 605 002	-20 345 163
PRODUITS EXCEPTIONNELS (NOTE 6.4.4.5)				
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				
Produits exceptionnels sur opérations en capital			6 344	19 526
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges				
TOTAL (VII)			6 344	19 526
CHARGES EXCEPTIONNELLES (NOTE 6.4.4.5)				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			1 207	89
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			94 429	146 514
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				
TOTAL (VIII)			95 637	146 603
4 - RÉSULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)			-89 293	-127 078
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)				
Impôts sur les bénéfices (X) (note 6.4.4.3)			-3 148 534	-2 209 185
TOTAL PRODUITS (I+III+V+VII)			70 277	162 261
TOTAL DES CHARGES (II+IV+VI+VIII+IX+X)			17 616 038	18 425 317
5 - BÉNÉFICE OU PERTE (TOTAL DES PRODUITS - TOTAL DES CHARGES)			-17 545 761	-18 263 056

- (1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs.
(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs.
(3) Y compris : Redevance de crédit-bail mobilier.
(4) Y compris : Redevance de crédit-bail immobilier.
(5) Dont produits concernant les entreprises liées.
(6) Dont intérêts concernant les entreprises liées.



6.2 BILAN

Bilan actif (en euros)	31/12/2015			31/12/2014
	Brut	Amortissements et dépréciations	Net	Net
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE (TOTAL I)				
Actif immobilisé				
Immobilisations incorporelles (note 6.4.4.1)				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, Brevets et droits similaires	1 713 484	1 495 878	217 606	
Fonds commercial ⁽¹⁾				
Immobilisations en cours				253 601
Avances et acomptes				
Immobilisations corporelles (note 6.4.4.1)				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques Matériels et outillage	4 622 367	4 455 026	167 341	174 492
Autres immobilisations corporelles	1 176 442	724 248	452 194	493 937
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
Immobilisations financières ⁽²⁾ (note 6.4.4.1)				
Participations mises en équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	377 969		377 969	454 581
TOTAL II	7 890 262	6 676 151	1 215 110	1 376 611
Actif circulant				
Stocks et en cours				
Matières premières, approvisionnements				
En-cours de production de biens				
En-cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes	186 240		186 240	
Créances ⁽³⁾				
▶ Clients et Comptes rattachés				
▶ Autres créances (note 6.4.4.4)	4 049 068		4 049 068	3 101 721
▶ Capital souscrit - appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				
Instruments de trésorerie (note 6.4.4.5)				7 000 778
Disponibilités	3 012 127		3 012 127	2 218 070
Charges constatées d'avance ⁽³⁾ (note 6.4.4.7.4)	187 154		187 154	344 911
TOTAL III	7 476 751		7 434 590	12 665 480
COMPTES DE RÉGULARISATION				
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)				
Écarts de conversion actif (VI)				
TOTAL GÉNÉRAL (I+II+III+IV+V+VI)	15 367 012	6 676 151	8 649 700	14 042 091

(1) dont droit au bail.

(2) dont à moins d'un an.

(3) dont à plus d'un an.

257 467

334 273

Bilan passif (en euros)	31/12/2015	31/12/2014
CAPITAUX PROPRES		
Capital (dont versé : 183 117) (note 6.4.4.6)	183 117	175 201
Primes d'émission, de fusion, d'apport (notes 6.4.3.2.13 et 6.4.4.6)	81 996 906	70 820 236
Écarts de réévaluation		
Réserves		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	-75 997 160	-57 734 104
Résultat de l'exercice (Bénéfice ou perte)	-17 545 761	-18 263 056
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
TOTAL I	-11 362 897	-5 001 722
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées (note 6.4.4.7.1)	12 766 092	12 766 092
TOTAL II	12 766 092	12 766 092
PROVISIONS		
Provisions pour risques	89 827	
Provisions pour charges (notes 6.4.4.3 et 6.4.5.1.3)	188 271	179 210
TOTAL III	278 098	179 210
DETTES ⁽¹⁾		
Dettes financières		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts auprès d'établissements de crédit		
Concours bancaires courants		
Emprunts et dettes financières diverses (notes 6.4.4.7.1 et 6.4.4.4)	2 223 797	1 348 776
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes d'exploitation (note 6.4.4.4)		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 008 782	3 153 378
Dettes fiscales et sociales	1 713 565	1 596 358
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés (note 6.4.4.4)		
Autres dettes (note 6.4.4.4)	22 263	
COMPTES DE REGULARISATION		
Produits constatés d'avance ⁽¹⁾ (note 6.4.4.7.4)		
TOTAL IV	6 968 407	6 098 511
Écarts de conversion du passif		
TOTAL V		
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	8 649 700	14 042 091
(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an.	4 744 610	4 749 736



6.3 TABLEAU DE FLUX DE TRÉSORERIE

	Au 31/12/2015	Au 31/12/2014
Résultat net	-17 545 761	-18 263 056
Dotations aux amortissements et provisions	476 170	567 178
Reprises sur amortissements et provisions	-11 280	-70 126
Plus ou moins values sur cession d'actif	0	0
Subventions d'investissements virées au résultat	0	0
Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	875 021	526 589
CAPACITÉ D'AUTOFINANCEMENT	-16 205 850	-17 239 415
Dettes fiscales et sociales	117 207	128 958
Dettes fournisseurs	-144 596	-1 655 485
Autres dettes	22 263	0
Produits constatés d'avance	0	0
Stocks et en-cours	0	0
Avances et acomptes versés sur commande	-186 240	48 060
Autres créances	-947 347	-150 203
Créances clients	0	0
Charges constatées d'avance	157 757	122 407
DÉCALAGES DE TRÉSORERIE D'EXPLOITATION (VARIATION DU BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT)	-980 956	-1 506 263
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ À L'EXPLOITATION	-17 186 806	-18 745 679
Acquisition d'immobilisations corporelles	-221 655	-131 112
Acquisition d'immobilisations incorporelles	-70 738	-199 581
Acquisition d'immobilisations financières	87 891	127 455
Produit de cession d'immobilisations financières	0	0
TRÉSORERIE LIÉE AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENTS	-204 502	-203 239
Augmentation de capital	7 917	3 862
ORA/BSA	0	0
Prime d'émission	11 176 670	6 028 892
Incorporation des comptes courants	0	0
Dettes financières et avances conditionnées	0	5 251 038
TRÉSORERIE RÉSULTANT DES OPÉRATIONS DE FINANCEMENT	11 184 586	11 283 792
VARIATION DE LA TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	-6 206 722	-7 665 126
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE - INITIALE (NOTE 6.4.4.5)	9 218 849	16 883 974
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE - FINALE (NOTE 6.4.4.5)	3 012 127	9 218 848

6.4 ANNEXE AUX COMPTES ANNUELS

Annexe au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 2015, dont le total est de 8 649 700 euros et au compte de résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2015 présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est à néant et dégagant un déficit de 17 545 761 euros.

L'exercice débute le 1^{er} janvier 2015 et se termine le 31 décembre 2015, soit d'une durée de 12 mois, identique à celle de l'exercice comparatif.

Les notes et les tableaux présentés ci-après font partie intégrante des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015 arrêtés par le conseil d'administration en date du 24 février 2016. Ils sont présentés en euros sauf mention contraire.

6.4.1 Faits caractéristiques de la période

L'activité de la Société est exclusivement consacrée à la recherche et au développement d'un produit innovant dans le secteur médical. Aucune commercialisation n'est prévue à très court terme. La Société a bénéficié du statut de Jeune entreprise innovante depuis sa création, en 2008 et jusqu'au 31 décembre 2015.

Au cours de l'exercice, la Société a procédé à plusieurs augmentations de capital :

- par cinq exercices de BCE, en dates du 11 février, du 18 février, du 29 avril 2015, du 10 septembre et du 9 octobre 2015 pour un total de 312,6 BCE 2009-2, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 312,60 euros, pour le porter de 175 200,80 euros à 175 513,40 euros, par émission de 7 815 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 70 820 236,38 euros à 70 882 444,78 euros ;
- par dix-huit souscriptions réalisées, dans le cadre du contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux en date du 23 janvier 2015, souscriptions intervenues en dates du 26 janvier, 3 février, 6 février, 24 février, 12 mars, 25 mars, 26 mars, 31 mars, 1^{er} avril, 7 avril, 11 septembre, 20 octobre, 21 octobre, 23 octobre, 9 novembre, 26 novembre et 1^{er} décembre 2015, pour un total de 190 100 BSA, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 7 604 euros, pour le porter de 175 513,40 euros à 183 117,40 euros

par émission de 190 100 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire moyen de 60,28 euros, assortie d'une prime d'émission d'un montant brut de 11 451 569 euros. Compte tenu des frais liés à l'augmentation de capital, d'un montant de 337 106,51 euros, qui sont déduits de la prime d'émission en application de la méthode de comptabilisation préférentielle, le montant net de la prime d'émission au titre de ces augmentations de capital est de 11 114 462,49 euros. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 70 882 444,78 euros à 81 996 907,27 euros.

La Société maintient l'option pour le crédit d'impôt recherche au titre de l'année 2015. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée pour les années 2010 à 2014. Le crédit d'impôt recherche afférent à l'exercice 2015 a été comptabilisé pour 3 148 534 euros sur la ligne « impôt sur les bénéficiaires » du compte de résultat (détail en note 6.4.5.3 de la présente annexe) et figure sur la ligne « autres créances » du bilan. Le crédit d'impôt recherche comptabilisé au 31 décembre 2014 a fait l'objet d'un remboursement par l'administration fiscale, en date du 29 juin 2015, pour son montant total, soit 2 209 185 euros.

L'état d'avancement du projet et les activités notables de la Société sont détaillés au paragraphe 5.1.1 Évolution de l'activité de la Société au cours de l'exercice, 5.1.6 Activités en matière de recherche et développement du présent document.

6.4.2 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

Dans le cadre de recherches de financement pour soutenir le programme de développement de la Société, le conseil d'administration a décidé, concomitamment à l'arrête des comptes annuels 2015, de convoquer une prochaine assemblée générale extraordinaire afin d'autoriser la réalisation d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

- Augmentation de capital réservée :

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a la possibilité de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), des family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds).



Ainsi, le conseil d'administration du 24 février 2016 a donné tous pouvoirs au directeur général pour signer un protocole d'investissement dans ce sens entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques ;

■ Augmentation de capital par placement privé :

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Préalablement à la réalisation effective des augmentations de capital évoquées ci-avant, le conseil d'administration a également décidé l'émission d'obligations pour un montant maximum de 4,0 millions d'euros, obligations souscrites par Matra Défense (Airbus Group) et des fonds gérés par Truffle Capital, obligations dont le remboursement est garanti par le nantissements de certains actifs de la Société (brevets et marques).

6.4.3 Règles et méthodes comptables

(Code de commerce – articles L. 123-12 et L. 123-28)

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83) (règlement CRC n° 99-03 : PCG)

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

6.4.3.1 Principes et conventions générales

Les comptes de la période ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 120-1 et suivants du plan comptable général de 2005.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983 ainsi que des règlements CRC relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005 applicables à la clôture de la période.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le conseil d'administration compte tenu, notamment, des éléments suivants :

- le niveau de la trésorerie et des instruments de trésorerie mobilisables au 31 décembre 2015, soit un montant total de 3 012 127 euros ;
- le versement des subventions (159 166 euros) et avances remboursables (1 741 218 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant aux étapes clés n° 6 et 7 ;
- la possibilité d'utiliser le solde de la ligne de financement en fonds propres mise en place en janvier 2015 avec Kepler Chevreux : au 31 décembre 2015, 11,2 millions d'euros ont été levés par la Société au titre de la première tranche de 20 millions d'euros.

Au-delà, il est rappelé que le conseil d'administration de la Société a décidé de convoquer prochainement une assemblée générale

extraordinaire afin de se prononcer sur la réalisation d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les process de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 150 millions d'euros. Des levées de fonds seront nécessaires au-delà de l'augmentation de capital en cours de préparation et de l'utilisation des lignes de financement en fonds propres Kepler. Le dimensionnement et le séquençage de ces levées dépendront, notamment, (i) des opportunités qui se présenteront au fur et à mesure de l'avancement des essais cliniques et (ii) de la capacité à mener en parallèle des étapes usuellement déployées de manière séquentielle, comme par exemple, les études cliniques en Europe et aux États-Unis, ou l'extension des capacités de production.

6.4.3.2 Informations complémentaires

6.4.3.2.1 Frais de recherche appliquée et de développement

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 19)

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges sur l'exercice au cours duquel elles sont engagées.

6.4.3.2.2 Immobilisations incorporelles

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 24 – 4°)

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

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

Catégorie	Mode	Durée
Licences et logiciels	Linéaire	1 à 3 ans
Brevets	Linéaire	15 ans

6.4.3.2.3 Immobilisations corporelles

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 24 - 4°)

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

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

Catégorie	Mode	Durée
Agencements et aménagements	Linéaire	9 à 10 ans
Installations techniques	Linéaire	3 ans
Matériels et outillages	Linéaire	2 à 6 ans
Mobilier	Linéaire	8 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

6.4.3.2.4 Immobilisations financières

AUTRES TITRES IMMOBILISÉS

La Société avait conclu avec Dexia Securities France (aujourd'hui DSF Markets), en 2010, un contrat de liquidité dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres CARMAT sans entraver le fonctionnement régulier du marché et sans induire autrui en erreur. À ce titre, la Société avait mis à disposition de DSF Markets la somme de 300 000 euros.

La Société a transféré, en date du 13 mai 2014, le contrat de liquidité à la société TSAF (Tradition Securities And Futures), pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction.

Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition. Le cas échéant, une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen officiel de bourse du dernier mois précédant la clôture.

AUTRES IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

Elles sont constituées :

- de dépôts de garantie versés enregistrés à leur valeur nominale ; et
- du solde des sommes versées au titre du contrat de liquidité sur actions propres.

6.4.3.2.5 Créances et dettes

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 24 - 5°)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale. Les créances sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciations éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

6.4.3.2.6 Disponibilités en euros

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont enregistrées à leur valeur nominale.

6.4.3.2.7 Disponibilités en devises

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

6.4.3.2.8 Instruments de trésorerie

Ils comprennent les comptes à terme figurant à l'actif pour leur valeur d'acquisition, augmentés des intérêts courus acquis à la date de clôture de l'exercice.

6.4.3.2.9 Trésorerie et équivalent de trésorerie

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actif « Instruments de trésorerie » et « Disponibilités », dans la mesure où les instruments de trésorerie sont disponibles à très court terme et ne présentent pas de risque de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. L'analyse de la trésorerie ainsi définie est fournie au pied du tableau de flux de trésorerie.

6.4.3.2.10 Avances remboursables accordées par des organismes publics

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres - Avances conditionnées ». Les intérêts correspondant sont présentés au passif du bilan en Emprunts et dettes financières diverses.

6.4.3.2.11 Subventions d'exploitation

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention. Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

6.4.3.2.12 Indemnités de départ à la retraite

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle. Ces engagements font l'objet de provisions au passif du bilan.



6.4.3.2.13 Charges de sous-traitance

Le stade d'avancement des contrats de sous-traitance à des tiers de certaines prestations de recherche est évalué à chaque clôture afin de permettre la constatation en charges à payer du coût des services déjà rendus.

6.4.3.2.14 Frais d'émission de capital

En application de la méthode préférentielle, les frais d'émission de capital sont comptabilisés au bilan, en déduction de la prime d'émission.

6.4.4 Complément d'informations relatif au bilan

6.4.4.1 État des immobilisations

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Poste à poste	Acquisitions
Concessions, brevets et droits similaires ⁽¹⁾	1 389 145	253 601	70 738
Immobilisations incorporelles en cours	253 601		
TOTAL	1 642 746	253 601	70 738
Installations techniques, matériel et outillage industriel ⁽²⁾	4 491 265		131 102
Installations générales, agencements, aménagements divers	793 893		74 501
Matériel de bureau et informatique, mobilier	291 996		16 051
Immobilisations corporelles en cours	0		
TOTAL	5 577 154	0	221 655
Autres titres immobilisés ⁽³⁾	226 677		746 933
Autres immobilisations financières ⁽⁴⁾	239 183		
TOTAL	465 860	0	746 933
TOTAL GÉNÉRAL	7 685 760	253 601	1 039 326

	Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation valeur d'origine fin d'exercice
	Poste à Poste	Cessions		
Concessions, brevets et droits similaires ⁽¹⁾			1 713 484	
Immobilisations incorporelles en cours	253 601		0	
TOTAL	253 601	0	1 713 484	
Installations techniques, matériel et outillage industriel ⁽²⁾			4 622 367	
Installations générales, agencements, aménagements divers			868 394	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			308 047	
Immobilisations corporelles en cours			0	
TOTAL	0	0	5 798 809	
Autres titres immobilisés ⁽³⁾		832 338	141 272	
Autres immobilisations financières ⁽⁴⁾		2 486	236 697	
TOTAL	0	834 824	377 969	
TOTAL GÉNÉRAL	253 601	834 824	7 890 261	

(1) Ce poste inclut un montant de 411 284 euros comptabilisé au titre de la quote-part de l'apport en nature effectué le 30 septembre 2008, d'un montant total de 960 000 euros, correspondant à l'apport de brevets.

(2) Ce poste inclut la mise en service de la salle blanche, pour un montant total de 943 582 euros. Ce poste inclut également un montant de 548 716 euros, comptabilisé au titre de la quote-part de l'apport en nature effectué le 30 septembre 2008, d'un montant total de 960 000 euros, correspondant à l'apport de matériels et outillages.

(3) Ce poste inclut les 3 280 actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité pour 141 272 euros.

(4) Ce poste inclut (i) les liquidités non investies en actions propres à la clôture dans le cadre du contrat de liquidité pour 116 194 euros (ii) des dépôts de garantie pour un montant total de 120 503 euros, principalement constitués des dépôts liés aux contrats de location des locaux.

6.4.4.2 État des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Concessions, brevets et droits similaires	1 389 145	106 733		1 495 878
TOTAL	1 389 145	106 733	0	1 495 878
Installations techniques, matériel et outillage industriel	4 316 773	138 253		4 455 025
Installations générales agencements aménagements divers	408 730	91 595		500 325
Matériel de bureau et informatique, mobilier	183 222	40 701		223 923
TOTAL	4 908 725	270 549	0	5 179 273
TOTAL GÉNÉRAL	6 297 870	377 282	0	6 675 151

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Concessions, brevets et droits similaires	106 733				
TOTAL	106 733				
Installations techniques, matériel et outillage industriel	138 253				
Installations générales agencements aménagements divers	91 595				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	40 701				
TOTAL	270 549				
TOTAL GÉNÉRAL	377 282				

6.4.4.3 État des provisions

Provisions	Montant début d'exercice	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Risques divers	0	89 827			89 827
Pensions et obligations similaires ⁽¹⁾	179 210	9 061			188 271
TOTAL	179 210	98 888	0	0	278 098
Dépréciation des autres titres immobilisés	11 280		11 280		0
TOTAL	11 280	0	11 280	0	0
TOTAL GÉNÉRAL	190 489	98 888	11 280	0	278 098
Dont dotations et reprises d'exploitation		98 888	0	0	
Dont dotations et reprises financières		0	11 280	0	

(1) Voir note 6.4.6.1.3.

6.4.4.4 État des échéances des créances et des dettes

État des créances	Montant brut	À 1 an au plus	À plus d'1 an
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 498	1 498	
Impôts sur les bénéfices ⁽¹⁾	3 167 338	3 167 338	
Taxe sur la valeur ajoutée	871 547	871 547	
Débiteurs divers	8 685	8 685	
TOTAL	4 047 570	4 047 570	

(1) La créance correspond au CIR et au CICE au titre de l'année 2015.



État des dettes	Montant brut	À 1 an au plus	De 1 à 5 ans	À plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers	2 223 797		2 223 797	
Fournisseurs et comptes rattachés	3 008 782	3 008 782		
Personnel et comptes rattachés	925 419	925 419		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	769 412	769 412		
Autres impôts taxes et assimilés	18 734	18 734		
Autres dettes	22 263	22 263		
TOTAL	6 968 407	4 744 610	2 223 797	

6.4.4.6 Capital

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 24 - 12°)

6.4.4.6.1 Composition du capital social

Différentes catégories de titres	Valeur nominale en euros	Nombre de titres			
		Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions ordinaires	0,04	4 380 020	197 915		4 577 935
TOTAL		4 380 020	197 915		4 577 935

Les augmentations de capital, par l'exercice de BCE, intervenues au cours de l'exercice 2015 ont donné lieu à la création de 7 815 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 euro.

Les augmentations de capital, par l'exercice de BSA de la part de Kepler Cheuvreux, intervenues au cours de l'exercice 2015 ont donné lieu à la création de 190 100 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 euro.

6.4.4.6.2 Variation des capitaux propres

CAPITAUX PROPRES À L'OUVERTURE DE L'EXERCICE	-5 001 722
Augmentation de capital par exercice de BCE	62 520
Augmentation de capital par exercice de BSA	11 122 066
Résultat de l'exercice	-17 545 761
CAPITAUX PROPRES À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE	-11 362 897

6.4.4.6.3 Bons de souscription d'actions

BSA 2009-1

Lors de l'assemblée générale et du conseil d'administration du 8 juillet 2009 et à la suite du conseil d'administration du 8 septembre 2011, 3 096 BSA 2009-1 ont été émis 556 BSA 2009-1 émis ont été annulés à la suite de la démission d'un administrateur et 518 BSA 2009-1 ont été exercés. Il reste au 31 décembre 2015 2 022 BSA 2009-1 qui donnent droit à souscrire à 50 550 actions nouvelles, représentant 1,10% du capital existant au 31 décembre 2015, au prix unitaire de 8 euros.

BSA KEPLER CHEVREUX

Par décision du conseil d'administration en date du 9 décembre 2014, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 2 avril 2014, 400 000 BSA ont été émis, dont 190 100 avaient été exercés au 31 décembre 2015. Les 209 900 BSA non exercés à cette même date donnent droit à souscrire à 209 900 actions nouvelles, représentant 4,59% du capital existant au 31 décembre 2015, au prix unitaire défini contractuellement entre CARMAT et la société Kepler Cheuvreux, titulaire des BSA, comme étant égal au cours moyen de l'action au moment du tirage, diminué d'une décote maximale de 6%.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES BSA

	Émis	Souscrits	Caducs	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA-2009-1 AG du 08/07/2009	3 096	3 096	556	0	518	2 022	08/07/19
BSA Kepler Chevreux	400 000	400 000			190 100	209 900	23/01/16

6.4.4.6.4 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BCE)

BCE 2009-1

Lors de l'assemblée générale et le conseil d'administration du 8 juillet 2009 et à la suite du conseil d'administration du 8 septembre 2011, 3 108 BCE 2009-1 ont été émis intégralement attribués et souscrits, dont 308 ont été exercés. Les 2 800 BCE 2009-1 souscrits et non exercés au 31 décembre 2015 donnent droit à souscrire à 70 000 actions nouvelles, représentant 1,53% du capital existant au 31 décembre 2015, au prix unitaire de 8 euros.

BCE 2009-2

Lors de l'assemblée générale et le conseil d'administration du 8 juillet 2009 et à la suite du conseil d'administration du 8 septembre 2011, 7 566 BCE 2009-2 ont été émis, intégralement attribués et souscrits, dont 2 454,60 ont été exercés et 1 748 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 3 363,40 BCE 2009-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2015 donnent droit à souscrire à 84 085 actions nouvelles, représentant 1,84% du capital existant au 31 décembre 2015, au prix unitaire de 8 euros.

BCE 2012-1

Par décision du conseil d'administration en date du 27 juin 2012, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 26 avril 2012, 56 500 BCE 2012-1 ont été émis, intégralement attribués et souscrits dont 14 000 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 42 500 BCE 2012-1 souscrits et non exercés au 31 décembre 2015 donnent droit à souscrire à 42 500 actions nouvelles, représentant 0,93% du capital existant au 31 décembre 2015, au prix unitaire de 108,483 euros.

BCE 2012-2

Par décision du conseil d'administration en date du 8 novembre 2012, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 26 avril 2012, 6 700 BCE 2012-2 ont été émis, intégralement attribués et souscrits. Les 6 700 BCE 2012-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2015 donnent droit à souscrire à 6 700 actions nouvelles, représentant 0,15% du capital existant au 31 décembre 2015, au prix unitaire de 122,00279 euros.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES BCE

	Émis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 08/07/2009	3 108	3 108	0	308	2 800	09/09/2019
BCE 2009-2 AG du 08/07/2009	7 566	7 566	1 748	2 454,60	3 363,40	08/07/2019
BCE 2012-1 AG du 26/04/2012	56 500	56 500	14 000	0	42 500	27/06/2022
BCE 2012-2 AG du 26/04/2012	6 700	6 700	0	0	6 700	08/11/2022
TOTAL BCE	73 874	73 874	15 748	2 762,60	55 363,60	

6.4.4.7 Autres détails du bilan

6.4.4.7.1 Avances conditionnées

Le poste d'avances conditionnées est constitué des avances remboursables reçues de Bpifrance, dont le montant total à la clôture de l'exercice est de 12 766 092 euros. La note 6.4.6.1.1, ci-après, précise les conditions de remboursement de ces avances.

Elles portent intérêts au taux contractuel de 5,59%. Les intérêts courus calculés selon la méthode de la capitalisation s'élèvent à 2 223 797 euros à la clôture de la période et figurent au passif dans la rubrique Emprunts et dettes financières diverses.

6.4.4.7.2 Produits à recevoir

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 23)

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	8 498
TOTAL	8 498



6.4.4.7.3 Charges à payer

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 23)

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Emprunts et dettes financières diverses	2 223 797
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 663 142
Dettes fiscales et sociales	1 387 259
TOTAL	5 274 198

6.4.4.7.4 Charges et produits constatés d'avance

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 23)

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	187 154
TOTAL	187 154

Le poste Charges constatées d'avance inclut les éléments suivants :

- la quote-part des loyers du 1^{er} trimestre 2016 facturés en décembre 2015, pour un montant total de 130 052 euros ;
- la quote-part des abonnements, des redevances de licences informatiques et des primes d'assurance correspondant à la période courant après le 31 décembre 2015, pour un montant total de 57 102 euros.

Produits constatés d'avance	Montant
Produits d'exploitation	Néant
TOTAL	NÉANT

6.4.4.7.5 Informations concernant les entreprises liées

Les postes suivants du bilan intègrent des sommes concernant les entreprises liées :

Dettes fournisseurs et comptes rattachés	314 104
--	---------

6.4.5 Complément d'informations relatif au compte de résultat

6.4.5.1 Subventions d'exploitation

La Société a perçu un montant de 14 350 euros au titre d'une subvention d'exploitation reçue de l'Agence nationale de la recherche et de la technologie pour l'emploi d'un doctorant.

La Société n'a encaissé aucune subvention de Bpifrance.

6.4.5.2 Frais de recherche appliquée et de développement

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges. Elles se sont élevées à 10 405 915 euros au cours de l'exercice 2015 contre 11 287 371 euros au cours de l'exercice précédent.

6.4.5.3 Crédit d'impôt recherche

Le compte de résultat de l'exercice fait apparaître un crédit d'impôt recherche d'un montant de 3 148 534 euros, correspondant au crédit d'impôt recherche pour la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015, contre 2 209 185 euros enregistrés au titre de 2014.

6.4.5.4 Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes pris en charge au titre de l'exercice est de 59 400 euros hors taxes et frais, décomposés de la manière suivante :

- honoraires au titre du contrôle légal des comptes et des interventions prévues par la loi : 55 000 euros ;
- honoraires au titre des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission de contrôle légal des comptes, telles qu'elles sont définies par les normes d'exercice professionnel mentionnées au II de l'article L. 822-11 : 4 400 euros.

6.4.5.5 Produits et charges exceptionnels

(Arrêté du 27 avril 1982)

Nature	31/12/2015	31/12/2014
Produits exceptionnels		
▶ Cession d'immobilisation		
▶ Cession d'action propre	6 344	19 526
TOTAL	6 344	19 526
Charges exceptionnelles		
▶ Cession d'immobilisation		
▶ Cession d'action propre	94 429	146 514
▶ Amendes et pénalités	1 207	89
TOTAL	95 637	146 603

Le résultat exceptionnel résulte notamment des cessions d'actions propres opérées dans le cadre du contrat de liquidité décrit en note 4.3.2.4

6.4.5.6 Informations concernant les sociétés liées

Les postes suivants du compte de résultat intègrent des sommes concernant les entreprises liées :

Autres achats et charges externes	471 214
-----------------------------------	---------



6.4.6 Engagements financiers et autres informations

6.4.6.1 Engagements financiers

6.4.6.1.1 Engagements donnés

Le montant total des commandes signées par la Société à la clôture de la période, portant sur des éléments non encore livrés ou réalisés s'élève à 4 653 452 euros.

Un montant total de 12 766 092 euros d'avance remboursable a été reçu au cours des exercices précédents. Cette somme est remboursable sous condition d'atteinte d'un chiffre d'affaires au moins égal à 38 000 000 euros. Le contrat Bpifrance prévoit des versements complémentaires sous conditions, par conséquent le montant total des remboursements pourrait excéder le montant de l'avance initialement accordée.

La Société a signé en date du 24 juin 2008 un contrat de redevances avec le Professeur Alain Carpentier et Matra Défense, respectivement actionnaires à hauteur de 12,0% et de 22,7% au 31 décembre 2015. Dans le cadre de ce Contrat, la Société s'engage à verser au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense 2% du produit net des ventes du Cœur Artificiel « CARMAT » fabriqué et distribué par CARMAT SA, ce montant devant être réparti entre les deux bénéficiaires au prorata de leur part respective dans le capital de la Société à la date de sa création. Ces redevances seront payables tous les 6 mois dans les trente jours suivant la fin de chaque période de six mois, et ce à partir de la première commercialisation du Cœur Artificiel « CARMAT » et jusqu'à l'expiration des brevets présentés en annexe 1 du Contrat.

La Société est par ailleurs autorisée à racheter à tout moment le droit de bénéficier de ces redevances pour un montant de 30 000 000 euros réduit des redevances déjà versées au titre de ce contrat, ce montant total se répartissant entre les deux bénéficiaires au prorata de leur part respective dans le capital de la Société à la date de sa création. Ce montant de 30 000 000 euros est indexé sur l'Indice du Prix à la Production de l'Industrie des Services aux Entreprises - Matériel médicochirurgical et d'orthopédie-exportation zone euro.

Les droits ainsi alloués au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense sont incessibles.

Au 31 décembre 2015, la commercialisation du Cœur Artificiel « CARMAT » n'ayant pas commencé, aucune redevance n'a été payée par la Société au titre du Contrat.

6.4.6.1.2 Engagements reçus

Le contrat Bpifrance prévoit le versement d'une somme totale de 17 442 639 euros au titre de subventions, dont 159 166 euros restent à percevoir d'ici la fin du programme.

Il prévoit en outre le versement d'une somme totale de 14 507 324 euros au titre d'avances remboursables, dont 1 741 218 euros restent à percevoir d'ici la fin du programme.

6.4.6.1.3 Engagements en matière de pensions et retraites

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.

En application de la méthode préférentielle, la provision pour engagements de retraite a été comptabilisée à la date du 31 décembre 2015.

Les hypothèses de calcul retenues ont été les suivantes :

- méthode des droits proratisés *temporis*, conformément au règlement 2003 R-01 du CNC ;
- départ à la retraite à l'initiative du salarié, à 62 ans (non-cadres) ou 65 ans (cadres) ;
- progression des salariés de 2% par an ;
- taux de rotation lent ;
- taux d'actualisation de 2,03% par an (contre un taux retenu de 1,49% au 31 décembre 2014 et 1,56% au 30 juin 2015).

Le montant global de la provision s'élève à 188 271 euros à la clôture de la période, en hausse de 9 061 euros sur l'exercice.

6.4.6.2 Autres informations

6.4.6.2.1 Informations relatives aux dirigeants

6.4.6.2.1.1 AVANCES ET CRÉDITS ALLOUÉS AUX DIRIGEANTS

Aucun crédit ou avance n'a été alloué aux dirigeants de la Société au cours de la période, selon les dispositions prévues à l'article R. 123-197 du code de commerce.

6.4.6.2.1.2 RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS

Le total des rémunérations versées aux administrateurs sous forme de jetons de présence s'élève à 35 833 euros au titre de l'exercice (sommes inscrites sous la rubrique « Autres charges » du compte de résultat).

Le total des rémunérations allouées aux membres des organes de direction sur la période s'élève à 737 551 euros et se décompose comme suit :

Nature	2015	2014
Salaires bruts	592 431	590 366
Avantages en nature	11 016	11 016
Bonus	134 104	138 312
RÉMUNÉRATIONS TOTALES	737 551	739 695

6.4.6.2.2 Accroissements et allègements dette future d'impôt

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 24-24°)

Nature des différences temporaires	Montant
Déficits reportables	115 879 300

Ce montant comprend :

- le report de la perte fiscale dégagée lors des exercices antérieurs et disponible au 1^{er} janvier 2015, pour un montant de 94 909 756 euros ;
- la perte fiscale dégagée au titre de l'exercice 2015, pour un montant de 20 969 544 euros.

6.4.6.2.3 Effectif moyen

(Décret n° 83-1020 du 29/11/83 article 24-22°)

Personnel salarié	2015	2014
Cadres	35	35
Agents de maîtrise et techniciens	6	7 ⁽¹⁾
Employés	7 ⁽³⁾	5 ⁽²⁾
TOTAL	48	47

(1) Incluant 1 intérimaire.

(2) Incluant 2 intérimaires.

(3) Incluant 2 intérimaires.



6.5 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

(Exercice clos le 31 décembre 2015)

Aux Actionnaires

CARMAT SA

36, Avenue de l'Europe
Immeuble l'Etandard energy III
78140 Vélizy-Villacoublay

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société CARMAT, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I – Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

II - Justification de nos appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III - Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Fait à Neuilly-sur-Seine et Paris, le 29 mars 2016,

Les commissaires aux comptes

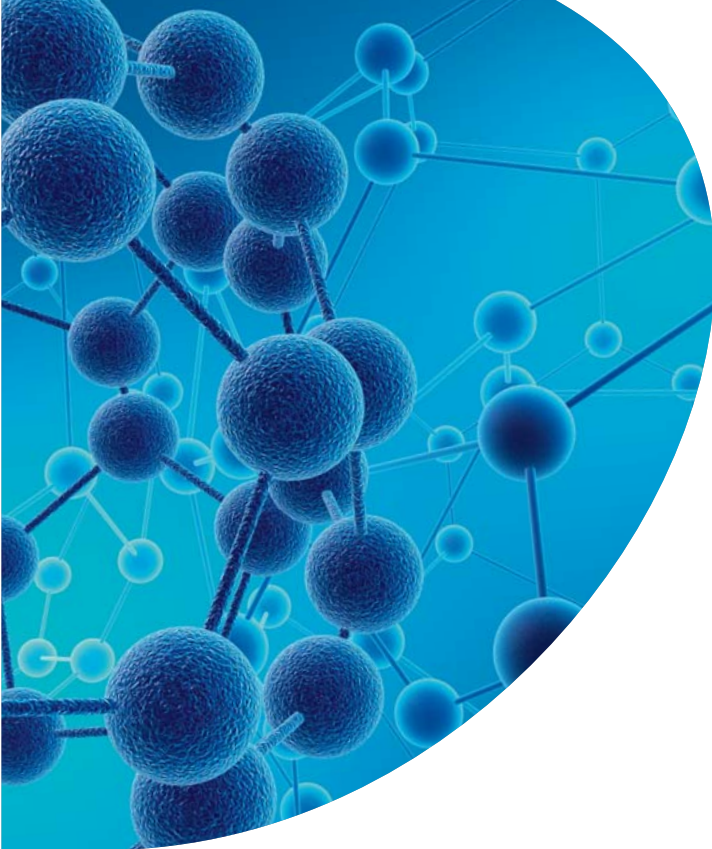
PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT
THIERRY CHARRON

63, rue de Villiers
92208 Neuilly-sur-Seine Cedex

LISON CHOURAKI AUDIT
LISON CHOURAKI

13, rue Spontini
75016 Paris





7

INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

7.1 CAPITAL SOCIAL 144

7.1.1	Montant du capital social	144
7.1.2	Titres non représentatifs du capital	144
7.1.3	Nantissements, garanties et sûretés	144
7.1.4	Acquisition par la Société de ses propres actions	145
7.1.5	Autres titres donnant accès au capital	145
7.1.6	Capital social autorisé non émis	149
7.1.7	Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	151
7.1.8	Tableau d'évolution du capital de la Société	151

7.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 154

7.2.1	Répartition du capital et des droits de vote	154
7.2.2	Droits de vote	157
7.2.3	Déclaration relative au contrôle de la Société	157
7.2.4	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	157

7.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS 158

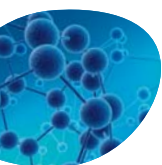
7.3.1	Objet social (article 2 des statuts)	158
7.3.2	Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du conseil d'administration et de la direction générale (articles 15 à 21 des statuts)	158
7.3.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 14 des statuts)	162
7.3.4	Conditions de modification des droits des actionnaires	163
7.3.5	Assemblées générales d'actionnaires (articles 24 à 31 des statuts)	163
7.3.6	Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle	165
7.3.7	Franchissements de seuils statutaires (article 12.3 des statuts)	165
7.3.8	Modifications du capital social (article 8 des statuts)	165

7.4 INFORMATIONS SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE 166

7.4.1	Conventions réglementées	166
7.4.2	Informations relatives aux mandataires sociaux et au contrôle de la Société	166
7.4.3	Informations portant sur les titres de la Société	167

7.5 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES 169

7.5.1	Convention de redevances	169
7.5.2	Relations entre CARMAT et des filiales d'Airbus Group	169
7.5.3	Relations entre CARMAT et l'Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier	169
7.5.4	Relations entre CARMAT et le Centre Chirurgical Marie-Lannelongue (CCML)	169
7.5.5	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	170



7.1 CAPITAL SOCIAL

7.1.1 Montant du capital social

Au 31 janvier 2016, le capital social s'élève à 183 717,40 euros, considérant en particulier les 15 000 actions nouvelles créées dans le cadre du contrat de financement flexible par exercice de BSA, contrat conclu avec Kepler Cheuvreux en janvier 2015.

Il est ainsi divisé à cette même date en 4 592 935 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

Au-delà de cette situation au 31 janvier 2016, il est rappelé de que la Société a annoncé le 26 février dernier la réalisation prochaine d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

■ Augmentation de capital réservée :

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a décidé de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds).

Un protocole d'investissement a été signé en date du 26 février 2016 entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques. Le prix d'émission des actions nouvelles émises dans

le cadre de l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, du placement privé, sera égal au moins élevé des deux montants suivants :

- 40 euros, et
- la moyenne des cours pondérés par les volumes des cinq dernières séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant sur délégation de l'assemblée l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, le placement privé.

A titre purement illustratif, sans présager des modalités définitives de l'opération d'augmentation de capital réservée, sur la base d'un prix de souscription s'élevant à 32,00 euros par action, les souscriptions correspondantes impliqueraient la création de 1 562 500 actions nouvelles, nombre d'actions qui porterait le capital social à 246 217,70 euros représentant un total de 6 155 435. Toujours sur ces bases, la dilution pour l'actionnaire détenant aujourd'hui 1,00% du capital de CARMAT pourrait impliquer un niveau de détention en capital ramené à 0,75% ;

■ Augmentation de capital par placement privé :

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Il est précisé que l'investissement de Bpifrance et de l'État sera réduit si le montant total des opérations (augmentation de capital réservée et placement privé) devait excéder 50,0 millions d'euros et que ces deux opérations de financement restent soumises à un vote favorable des actionnaires devant se réunir en assemblée générale extraordinaire en date du 12 avril 2016.

7.1.2 Titres non représentatifs du capital

À la date du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

7.1.3 Nantissements, garanties et sûretés

À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement, aucune garantie ou sûreté pris sur le capital.

7.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 31 décembre 2015, la Société détenait 3 289 de ses propres actions, soit 0,07% de son capital social.

L'assemblée générale mixte du 2 avril 2014, a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du code de commerce et conformément au règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

Nombre d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou

autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;

- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; et
- plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Prix d'achat maximum : 240 euros, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital.

Il est précisé que le nombre 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 ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 5 000 000 d'euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

7.1.5 Autres titres donnant accès au capital

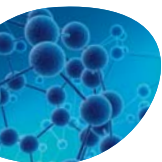
A la date du 31 janvier 2016, l'exercice de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 451 610 actions nouvelles représentant 9,9% du capital social émis actuel et 9,0% du capital social après émission de ces actions.

Ainsi, pour un actionnaire détenant 1% du capital social actuel, sa participation passerait à 0,91%, en cas d'exercice de l'ensemble de ces titres.

BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CRÉATEUR D'ENTREPRISE (BCE)

Type de titres	BCE-2009-1
Nombre de BCE émis et attribués	3 108 ⁽¹⁾
Nombre de BCE caducs	0
Nombre de BCE exercés	308
Solde des BCE à exercer	2 800
Date de l'assemblée générale	8 juillet 2009
Date du conseil d'administration	9 septembre 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 25% des BCE-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 75% des BCE-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36^e à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé en cas de conclusion d'un contrat de cession de titres, avec ou sans conditions suspensives, ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société au profit du cessionnaire sur la base d'une valorisation supérieure à 100 millions d'euros. Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, tel qu'appréciée par le conseil d'administration de la Société du 8 septembre 2010, 20% des BCE-2009-1 non exerçables à la date de la première admission pourront être exercés par anticipation</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	70 000

(1) Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.



Type de titres	BCE-2009-2
Nombre de BCE émis et attribués	7 566 ⁽¹⁾
Nombre de BCE caducs	1 748 ⁽¹⁾
Nombre de BCE exercés	2 454,60 ⁽¹⁾
Solde des BCE à exercer	3 363,40 ⁽¹⁾
Date de l'assemblée générale	8 juillet 2009
Date du conseil d'administration	8 juillet 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2009-2 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none">▶ 20% des BCE-2009-2, pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du Bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 40% des BCE-2009-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^e à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire ;▶ 10% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la finalisation et de la réussite des premiers essais cliniques portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du deuxième trimestre 2012 (rapport médical de fin d'étude comprenant les aspects <i>safety</i> et <i>endpoint</i>), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 10% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la première implantation clinique portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du mois de novembre 2012 (rapport d'une tierce partie), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du comité scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 7% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	84 085

(1) Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.

Type de titres	BCE-2012-1
Nombre de BCE émis et attribués	56 500
Nombre de BCE caducs	14 000
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	42 500
Date de l'assemblée générale	26 avril 2012
Date du conseil d'administration	27 juin 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	108,483 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-1 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 50% des BCE-2012-1 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^e à compter de la date d'attribution des BCE-2012-1 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du comité scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 17,5% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	42 500

Type de titres	BCE-2012-2
Nombre de BCE émis et attribués	6 700
Nombre de BCE caducs	0
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	6 700
Date de l'assemblée générale	26 avril 2012
Date du conseil d'administration	8 novembre 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	122,003 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-2 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 50% des BCE-2012-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^e à compter de la date d'attribution des BCE-2012-2 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du comité scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; ▶ 17,5% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	6 700

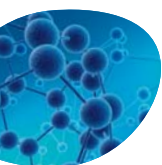


TABLEAU RÉCAPITULATIF DES BCE

	Émis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 08/07/2009	3 108	3 108	0	308	2 800	09/09/2019
BCE 2009-2 AG du 08/07/2009	7 566 ⁽¹⁾	7 566	1 748	2 454,60 ⁽¹⁾	3 363,40 ⁽¹⁾	08/07/2019
BCE 2012-1 AG du 26/04/2012	56 500	56 500	14 000	0	42 500	27/06/2022
BCE 2012-2 AG du 26/04/2012	6 700	6 700	0	0	6 700	08/11/2022
TOTAL BCE	73 874	73 874	15 748	2 762,60	55 363,40	

(1) Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.

BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA)

Type de titres	BSA-2009-1
Nombre de BSA émis et attribués	3 096 ⁽¹⁾
Nombre de BSA caducs	556
Nombre de BSA exercés	518
Solde des BSA à exercer	2 022
Date de l'assemblée générale	8 juillet 2009
Date du conseil d'administration	8 juillet 2009
Prix d'exercice par action nouvelle	8 euros
Date limite d'exercice des BSA	10 ans à compter de la date d'attribution des BSA
Parité	1 BSA-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none">▶ 25% des BSA-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;▶ 75% des BSA-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36^e à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. Exercice anticipé à l'issue d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société si le bénéficiaire a eu la qualité de président de la Société au cours d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société. Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, tel qu'appréciée par le conseil d'administration de la Société du 8 septembre 2010, 20% des BSA-2009-1 non exerçables à la date de la première admission pourront être exercés par anticipation.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	50 550

(1) Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.

Type de titres	BSA (exerçables en totalité par Kepler Cheuvreux)
Nombre de BSA émis et attribués	400 000 ⁽¹⁾
Nombre de BSA caducs	0
Nombre de BSA exercés	205 100
Solde des BSA à exercer	194 900
Date de l'assemblée générale	2 avril 2014
Date de la décision du directeur général	23 janvier 2015
Prix d'exercice par action nouvelle	94% du cours de bourse moyen du moment pondéré par les volumes
Date limite d'exercice des BSA	23 janvier 2015, date prorogée selon l'accord tacite des parties
Parité	1 BSA KEPLER pour 1 action nouvelle CARMAT
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	194 900

(1) La Société a mis en place un nouveau financement flexible en fonds propres avec Kepler Cheuvreux, qui met fin au contrat précédent mis en place en juin 2013 avec Kepler Cheuvreux (la totalité des BEA Kepler 2013 étant exercés). Ce nouvel accord-cadre est structuré avec un maximum de 3 tranches successives de 12 mois chacune, dont une première tranche de 20 millions d'euros débutant à la date de signature de l'accord, puis deux autres tranches optionnelles de 15 millions d'euros chacune. Dans le cadre de ce dispositif, et sous réserve que les conditions définies par les parties soient respectées, Kepler Cheuvreux s'est engagée de manière ferme et définitive à souscrire au cours des 12 prochains mois, aux périodes et au rythme qu'elle choisira, un montant égal à 20 millions d'euros. La Société peut mettre fin à tout moment au contrat. Kepler Cheuvreux n'a pas vocation à conserver les actions souscrites dans ce cadre, ces dernières étant ensuite cédées à des investisseurs ou sur le marché.

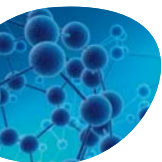
TABLEAU RÉCAPITULATIF DES BSA

	Émis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BSA-2009-1 AG du 08/07/2009	3 096	3 096	556	518	2 022	08/07/2019
BSA AG du 02/04/2014	400 000	400 000	0	205 100	194 900	23/01/2016 date prorogée selon l'accord tacite des parties
TOTAL BSA	403 096	403 096	556	205 618	196 922	

7.1.6 Capital social autorisé non émis

Assemblée du 2 avril 2014

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
7 ^e résolution	Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription, dans la limite d'un montant nominal global de 80 000 euros	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € ⁽¹⁾ Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 € ⁽¹⁾	Libre	2 juin 2016 (26 mois)
8 ^e résolution	Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public (article L. 225-136)	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € ⁽¹⁾ Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 € ⁽¹⁾	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	2 juin 2016 (26 mois)



Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
9 ^e résolution	Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (article L. 225-136 3°)	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € ⁽¹⁾ Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 € ⁽¹⁾ La Société a fait usage de cette délégation à hauteur de 16 000 € dans le cadre de l'émission de BSA au profit de Kepler Cheuvreux	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	2 juin 2016 (26 mois)
10 ^e résolution	Délégation de compétence à conférer au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires (articles L. 225-138)	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € ⁽¹⁾ Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 € ⁽¹⁾	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	2 octobre 2015 (18 mois)
11 ^e résolution	Sous réserve de l'admission des actions de la Société sur un marché réglementé, autorisation à conférer au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	Dans la limite de 10% du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois	Au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15%	2 juin 2016 (26 mois)
12 ^e résolution	Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 7 ^e à 10 ^e résolutions	Dans la limite de 15% de l'émission initiale	Prix identique à celui de l'émission initiale	2 juin 2016 (26 mois)
14 ^e résolution	Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € ⁽²⁾	Libre	2 juin 2016 (26 mois)
15 ^e résolution	Autorisation consentie au conseil d'administration à l'effet d'octroyer des options de souscription ou d'achat d'actions	8 560 € (correspondant à 214 000 actions) ⁽³⁾	⁽⁴⁾	2 août 2017 (38 mois)
16 ^e résolution	Autorisation consentie au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	8 560 € (correspondant à 214 000 actions) ⁽³⁾	N/A	2 août 2017 (38 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 7^e à 12^e résolutions est fixé à 80 000 euros. Le montant nominal maximum des titres de créance pouvant être émis en vertu des délégations susvisées est fixé à 60 000 000 euros.

(2) Plafond distinct de celui-ci pour les 7^e à 12^e résolutions ci-dessus.

(3) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 15^e et 16^e résolutions est fixé à 8 560 euros.

(4) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :

- (i) aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce et doit être au moins égal au prix de vente d'une action à la clôture du marché Alternext d'Euronext Paris le jour précédant celui de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options ;
- (ii) pour le cas où les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé, le conseil pourra déterminer le prix d'achat ou de souscription par action par référence au prix de vente d'une action à la clôture sur ce marché réglementé le jour précédant celui de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options. Cependant, le prix d'achat ou de souscription par action ne pourra en aucun cas être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95%) de la moyenne des prix de vente d'une action à la clôture sur ledit marché durant les vingt jours de cotation précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options.

Il est indiqué que dans le cadre de l'opération de financement annoncée par la Société en date du 26 février dernier, une assemblée générale extraordinaire devrait se tenir le 12 avril prochain et ce afin de se

prononcer sur les opérations d'augmentation de capital réservée et d'augmentation de capital par placement privé présentées notamment au paragraphe 7.1.1 Montant du capital social.

7.1.7 Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

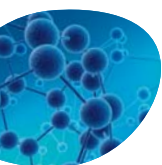
Néant.

7.1.8 Tableau d'évolution du capital de la Société

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Versailles le 30 juin 2008 avec un capital social initial de 40 000 euros. Le capital social a ensuite été augmenté à plusieurs reprises pour atteindre en juillet 2010, 112 478 euros, réparti en 2 811 950 actions.

Le tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital depuis cette date.

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission ou d'apport (en euros)	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération (en euros)
07/07/2010	Conversion des actions de catégorie A en actions ordinaires	0,00	0,00	1 562 000	0	0,04	2 811 950
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire	33 080,08	15 473 207,42	827 002	0,04	3 638 952	145 558,08
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	1 751,00	0,00	43 775	0,04	3 682 727	147 309,08
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par conversion d'obligations convertibles	4 266,64	1 995 720,86	106 666	0,04	3 789 393	151 575,72
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	426,64	0,00	10 666	0,04	3 800 059	152 002,36
22/07/2010	Augmentation de capital en numéraire	1 112,08	520 175,42	27 802	0,04	3 827 861	153 114,44
28/04/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	786,00	156 414,00	19 650	0,04	3 847 511	153 900,44
19/06/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	95,00	18 905,00	2 375	0,04	3 849 886	153 995,44
10/08/2011	Augmentation de capital en numéraire	11 068,38	29 320 085,64	276 709	0,04	4 126 595	165 063,80
26/09/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	48,00	9 952,00	1 200	0,04	4 127 795	165 111,80
08/03/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	118,00	23 482,00	2 950	0,04	4 130 745	165 229,80
27/06/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	298,00	59 302,00	7 450	0,04	4 138 195	165 527,80
19/07/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	70,00	13 930,00	1 750	0,04	4 139 945	165 597,80
08/11/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	301,00	59 899,00	7 525	0,04	4 147 470	165 898,80
13/12/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	413,00	82 187,00	10 325	0,04	4 157 795	166 311,80
17/05/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	116,00	23 084,00	2 900	0,04	4 160 695	166 427,80



7

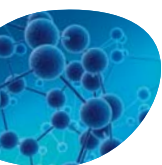
INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

CAPITAL SOCIAL

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission ou d'apport (en euros)	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération (en euros)
20/06/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	121,00	24 079,00	3 025	0,04	4 163 720	166 548,80
08/07/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	368,00	1 001 144,00	9 200	0,04	4 172 920	166 916,80
25/09/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	1 400,00	3 708 600,00	35 000	0,04	4 207 920	168 316,80
02/10/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	1 400,00	3 708 600,00	35 000	0,04	4 242 920	169 716,80
07/11/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	52,00	10 348,00	1 300	0,04	4 244 220	169 768,80
07/11/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	50,00	9 950,00	1 250	0,04	4 245 470	168 818,80
25/11/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	624,00	1 520 844,00	15 600	0,04	4 276 070	170 442,80
19/12/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	16,00	3 184,00	400	0,04	4 276 470	170 458,80
24/12/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	880,00	2 144 780,00	22 000	0,04	4 283 470	171 338,80
02/04/2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	16,00	3 184,00	400	0,04	4 283 870	171 354,80
18/09/2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	518,00	103 082,00	12 950	0,04	4 296 820	171 872,80
18/09/2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	1 940,00	3 783 045,00	48 500	0,04	4 345 320	173 812,80
06/11/2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	960,00	1 593 120,00	24 000	0,04	4 369 320	174 772,80
17/12/2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BEA	428,00	671 104,00	10 700	0,04	4 380 020	175 200,80
26/01/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	248,00	410 068,00	6 200	0,04	4 386 220	175 448,80
03/02/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	260,00	424 255,00	6 500	0,04	4 392 720	175 708,80
06/02/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	240,00	404 400,00	6 000	0,04	4 398 720	175 948,80
11/02/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	40,00	7 960,00	1 000	0,04	4 399 720	175 988,80
18/02/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	40,00	7 960,00	1 000	0,04	4 400 720	176 028,80
24/02/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	240,00	391 800,00	6 000	0,04	4 406 720	176 268,80
12/03/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	240	386 640,00	6 000		4 412 720	176 508,80
25/03/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	240	379 560,00	6 000		4 418 720	176 748,80
26/03/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	1 000	1 600 750,00	25 000		4 443 720	177 748,80
31/03/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	520	814 320,00	13 000		4 456 720	178 268,80

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission ou d'apport (en euros)	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération (en euros)
01/04/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	1 600	2 493 600,00	40 000		4 496 720	179 868,80
07/04/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	456	710 106,00	11 400		4 508 120	180 324,80
16/04/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	280	489 720,00	7 000		4 515 120	180 604,80
29/04/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	75	14 925,00	1 875		4 516 995	180 679,80
10/09/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	35	6 965,00	875		4 517 870	180 714,80
11/09/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	200	285 300,00	5 000		4 522 870	180 914,80
09/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	122,60	24 397,40	3 065		4 525 935	181 037,40
20/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	200	259 950,00	5 000		4 530 935	181 237,40
21/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	280	361 200,00	7 000		4 537 935	181 517,40
23/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	800	1 019 200,00	20 000		4 557 935	182 317,40
09/11/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	200	256 300,00	5 000		4 562 935	182 517,40
26/11/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	400	514 600,00	10 000		4 572 935	182 917,40
01/12/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	200	249 800,00	5 000		4 577 935	183 117,40
10/02/2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	600	745 107,00	15 000		4 592 935	183 717,40

Il est rappelé que Kepler Chevreux n'a pas vocation à conserver les actions souscrites dans ce cadre du nouveau contrat d'émission conclu en janvier 2015, ces actions étant ensuite cédées à des investisseurs ou sur le marché.



7.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

7.2.1 Répartition du capital et des droits de vote

7.2.1.1 Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote (se référer au paragraphe 7.2.2 Droits de vote, du présent document de référence) précisant les conditions d'obtention de droits de vote double) de la Société au 31 décembre 2015 à la connaissance de la Société :

Actionnaire	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	1 036 983	2 018 383	22,6%	28,4%
Professeur Alain Carpentier	548 583	1 097 166	12,0%	15,5%
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier	115 000	230 000	2,5%	3,2%
FCPI EUROPE Innovation 2006	195 358	390 667	4,3%	5,5%
FCPI Fortune	66 110	132 203	1,4%	1,9%
FCPI Innovation Pluriel	4 575	4 575	0,1%	0,1%
FCPR Truffle Capital II	178 289	356 578	4,0%	5,0%
FCPI UFF Innovation 5	361 729	723 458	7,9%	10,2%
FCPI UFF Innovation 7	67 498	134 996	1,5%	1,9%
Truffle Fortune 5	2 200	2 200	0,0%	0,0%
UFF Innovation N°16	1 800	1 800	0,0%	0,0%
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	877 559	1 746 477	19,2%	24,6%
Autodétention	3 289	0	0,1%	0,0%
Flottant	1 996 521	2 008 442	43,6%	28,3%
TOTAL	4 577 935	7 100 468	100,00	100,00

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5% du capital ou des droits de vote.

Truffle Capital

Fondée en 2001 à Paris, Truffle Capital est un acteur européen reconnu du capital investissement, qui investit et se consacre au développement de PME innovantes et à la construction de leaders technologiques dans les domaines des Sciences de la Vie, des Technologies de l'Information et de l'Énergie.

Fort de plus de 550 millions d'euros sous gestion ou sous conseil dans le cadre de « Fonds Communs de Placements à Risques » (FCPR), et de « Fonds Commun de Placement dans l'Innovation » (FCPI), sous gestion, et des Holdings Incubatrices, sous conseil, Truffle Capital est dirigée par une équipe de quatre partenaires aux expériences entrepreneuriales et d'investissements réussies, tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Truffle Capital agit souvent en chef de file, en tant qu'investisseur unique ou majoritaire, et finance en particulier des *spin-offs* technologiques de grands groupes industriels, d'instituts de recherche technologiques et d'universités, mais aussi des jeunes pousses. Truffle Capital est cofondateur et actionnaire de CARMAT.

Airbus Group

Airbus Group (anciennement EADS), né de la fusion en juillet 2000 de DaimlerChrysler Aerospace AG, de Aérospatiale-Matra et

de Construcciones Aeronáuticas SA, est un leader mondial de l'aéronautique, de l'espace, de la défense et des services associés. Airbus Group est actionnaire de CARMAT au travers de sa filiale à 100% Matra Défense.

Professeur Carpentier

Professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie (Université Paris VI), Professeur à l'École de Médecine Mount Sinai à New York, il est fondateur et directeur du laboratoire de recherches biochirurgicales - Association recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier. Lauréat du Grand Prix de la Fondation pour la recherche médicale (1998) et vice-président de l'Académie des sciences, il reçoit en 2007 le prestigieux Prix Albert Lasker de recherche médicale qui couronne ses deux principales contributions, que sont l'invention des bioprothèses valvulaires (valves Carpentier-Edwards) et la mise au point de techniques de chirurgie plastique et reconstructrice des valves cardiaques, dont bénéficient chaque année plusieurs centaines de milliers de malades dans le monde.

Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier (ARSFAC)

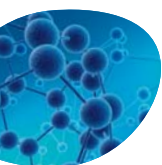
Créée en décembre 2007 par le Professeur Alain Carpentier, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier a pour vocation de financer des projets de recherche médicale, notamment dans le domaine chirurgical, cardio-vasculaire et neurologique.

7.2.1.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote

Les tableaux ci-dessous indiquent la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Au 31/12/2014			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	1 036 983	2 018 383	23,68	28,89
Professeur Alain Carpentier	548 583	1 097 166	12,52	15,70
Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier	115 000	230 000	2,63	3,29
FCPI EUROPE Innovation 2006	195 358	390 667	4,46	5,59
FCPI Fortune	66 110	132 203	1,51	1,89
FCPI Innovation Pluriel	4 575	4 575	0,10	0,07
FCPR Truffle Capital II	178 289	356 578	4,07	5,10
FCPI UFF Innovation 5	446 326	892 652	10,19	12,78
FCPI UFF Innovation 7	67 498	134 996	1,54	1,93
Truffle Fortune 5	2 200	2 200	0,05	0,03
UFF Innovation n° 16	1 800	1 800	0,04	0,03
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	962 156	1 915 671	21,97	27,42
Autodétention	3 150	0	0,07	0,00
Flottant	1 714 148	1 724 877	39,14	24,69
TOTAL	4 380 020	6 986 097	100,00	100,00

Actionnaires	Au 31/12/2013			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	1 170 040	2 151 440	27,32	31,10
Professeur Alain Carpentier	548 583	1 097 166	12,81	15,86
Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier	115 000	230 000	2,68	3,32
FCPI EUROPE Innovation 2006	195 968	391 936	4,57	5,67
FCPI Fortune	66 322	132 644	1,55	1,92
FCPI Innovation Pluriel	4 606	4 606	0,11	0,07
FCPR Truffle Capital II	178 806	357 612	4,17	5,17
FCPI UFF Innovation 5	475 133	950 266	11,09	13,74
FCPI UFF Innovation 7	67 712	135 424	1,58	1,96
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	988 547	1 972 488	23,08	28,51
Autodétention	2 404	0	0,06	0,00
Flottant	1 458 896	1 466 413	34,06	21,20
TOTAL	4 283 470	6 917 507	100,0	100,0



■ Synthèse de l'évolution de la répartition du capital à la fin des trois derniers exercices (en%)

Actionnaires	Au 31/12/2015	Au 31/12/2014	Au 31/12/2013
Matra Défense (Airbus Group)	22,65	23,68	27,32
Professeur Alain Carpentier	11,98	12,52	12,81
Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier	2,51	2,63	2,68
FCPI EUROPE Innovation 2006	4,27	4,46	4,57
FCPI Fortune	1,44	1,51	1,55
FCPI innovation Pluriel	0,10	0,10	0,11
FCPR Truffle Capital II	3,89	4,07	4,17
FCPI UFF Innovation 5	7,90	10,19	11,09
FCPI UFF Innovation 7	1,47	1,54	1,58
Truffle Fortune 5	0,05	0,05	-
UFF Innovation n° 16	0,04	0,04	-
Sous-total fonds gérés par Truffle Capital	19,17	21,97	23,08
Autodétention	0,07	0,07	0,06
Flottant	43,61	39,14	34,06
TOTAL	100,00	100,00	100,00

Il est rappelé de que la Société a annoncé le 26 février dernier la réalisation prochaine d'une levée de fonds significative, pour un montant minimal de 50,0 millions d'euros, au travers d'une part d'une opération d'augmentation de capital réservée et d'autre part, éventuellement, d'une augmentation de capital par placement privé.

■ Augmentation de capital réservée :

Avec la finalisation de l'étude de faisabilité de son cœur bioprothétique portant sur 4 patients, CARMAT a décidé de renforcer ses fonds propres par augmentation de capital réservée de 50,0 millions d'euros entièrement souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA), les family offices

de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds).

Un protocole d'investissement a été signé en date du 26 février 2016 entre CARMAT, les actionnaires de référence et le pool d'investisseurs stratégiques. Le prix d'émission des actions nouvelles émises dans le cadre de l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, du placement privé, sera égal au moins élevé des deux montants suivants :

- 40 euros, et
- la moyenne des cours pondérés par les volumes des cinq dernières séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant sur délégation de l'assemblée l'augmentation de capital réservée et, le cas échéant, le placement privé.

A titre purement illustratif, sans présager des modalités définitives de l'opération d'augmentation de capital réservée, sur la base d'un prix de souscription s'élevant à 32,00 euros par action, les souscriptions des différents participants seraient les suivantes :

Investisseurs	Montant de l'investissement (en €)	% total de l'Opération	Nombre de titres à souscrire
Airbus Group (Matra Défense)	11 000 000 €	22,00%	343 750
Les fonds TRUFFLE	7 000 000 €	14,00%	218 750
Bpifrance & l'État	17 000 000 €	34,00%	531 250
Aliad (Air Liquide)	1 000 000 €	2,00%	31 250
ZAKA (Pierre Bastid)	7 000 000 €	14,00%	218 750
Santé Holding SRL (Dr Ligresti)	7 000 000 €	14,00%	218 750
TOTAL	50 000 000 €	100%	1 562 500

Ainsi, selon ces hypothèses, la répartition du capital et des droits de vote de CARMAT évoluerait de la manière suivante, considérant les 15 000 actions nouvelles créées au cours du mois de janvier 2016 comme étant au sein du flottant :

Actionnaires	Post opération de levée de fonds par augmentation de capital réservée selon les hypothèses évoquées ci-avant			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	1 380 733	2 362 133	22,4%	27,2%
Professeur Alain Carpentier	548 583	1 097 166	8,9%	12,6%
Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier	115 000	230 000	1,9%	2,6%
Fonds gérés par Truffle Capital	1 096 309	1 965 227	17,8%	22,7%
Bpifrance & l'État	531 250	531 250	8,6%	6,1%
Aliad (Air Liquide)	31 250	31 250	0,5%	0,4%
ZAKA (Pierre Bastid)	218 750	218 750	3,6%	2,5%
Santé Holding SRL (Dr Ligresti)	218 750	218 750	3,6%	2,5%
Autodétention	3 289	0	0,0%	0,0%
Flottant	2 011 521	2 023 442	32,7%	23,3%
TOTAL	6 155 435	8 677 968	100,0%	100,0%

■ Augmentation de capital par placement privé :

L'opération d'augmentation de capital réservée évoquée ci-dessus serait accompagnée, le cas échéant, d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés dont le montant n'est pas encore défini à ce jour.

Il est précisé que l'investissement de Bpifrance et de l'État sera réduit si le montant total des opérations (augmentation de capital réservée et placement privé) devait excéder 50,0 millions d'euros et que ces deux opérations de financement restent soumises à un vote favorable des actionnaires devant se réunir en assemblée générale extraordinaire en date du 12 avril 2016.

7.2.2 Droits de vote

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins.

Cependant, en application de l'article 14 des statuts et conformément aux dispositions du code de commerce, toutes les actions entièrement

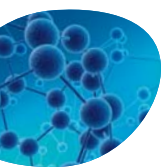
libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficieront, à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

7.2.3 Déclaration relative au contrôle de la Société

À la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société, directement ou indirectement ou de concert, au sens des articles L. 233-3 et suivants du code de commerce.

7.2.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

À la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accords pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.



7.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

7.3.1 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement dans le domaine des dispositifs et équipements médicaux, notamment dans le domaine cardio-vasculaire, et dans tous les domaines scientifiques qui lui sont directement ou indirectement liés ;
- la production et la commercialisation (i) de dispositifs et équipements médicaux dans le domaine cardio-vasculaire et (ii) de toutes technologies liées ;
- l'acquisition ou la création de produits et de licences technologiques liés au domaine cardio-vasculaire ;
- la prise de participation dans des entreprises françaises ou étrangères ayant une activité similaire à ou complémentaire de celles mentionnées ci-dessus ;
- et plus généralement, toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, économiques, juridiques, financières, civiles ou commerciales, industrielles, mobilières, immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou susceptibles de contribuer à son développement.

7.3.2 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du conseil d'administration et de la direction générale (articles 15 à 21 des statuts)

Article 15 - Conseil d'administration

La Société est administrée par un conseil d'administration composé de cinq (5) membres au minimum et qui ne peut dépasser dix-huit (18) membres au plus sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Article 16 - Nomination et révocation des administrateurs

I. Nomination/Révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'assemblée générale ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'assemblée générale extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de (6) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire.

Les personnes physiques âgées de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans ne peuvent être administrateurs ; lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat, elles sont réputées démissionnaires d'office lors de la plus prochaine assemblée générale. Toute nomination intervenue en violation des dispositions précédentes est nulle, à l'exception de celles auxquelles il peut être procédé à titre provisoire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat 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.

II. 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.

III. 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 des 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. À défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Article 17 - Organisation et délibérations du conseil

I. Président

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le conseil d'administration détermine sa rémunération.

Le président du conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. 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.

Pour l'exercice de ses fonctions, le président du conseil d'administration doit être âgé de moins de quatre-vingt-cinq (85) ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le président du conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau président dans les conditions prévues au présent article.

Le président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du président, le conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau président.

II. Réunions du conseil

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige sur convocation du président et au moins tous les deux (2) mois.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois, le tiers au moins des membres du conseil d'administration peut demander au président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le président est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le conseil se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l'étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son président ou, en cas d'empêchement, du membre désigné par le conseil pour le présider.

Le président du conseil d'administration préside les séances. En cas d'empêchement du président, le conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du conseil d'administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le président.

III. Quorum, majorité

Le conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du conseil d'administration. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toutes délibérations du conseil relatives à l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du président du conseil d'administration, du directeur général et du directeur général délégué.

Par ailleurs, la moitié des administrateurs en fonction pourra s'opposer à la tenue d'une réunion du conseil d'administration par des moyens de visioconférence ou de télécommunication. Cette opposition devra être notifiée dans les formes et délais qui seront arrêtés par le règlement intérieur et/ou dans celles qui seraient déterminées par les dispositions légales ou réglementaires.

IV. Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de conseil.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

V. Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

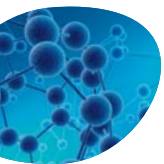
VI. Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'assemblée générale ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois (3).

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expirent leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.



Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil d'administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du conseil d'administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du conseil d'administration au (x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le conseil d'administration.

Article 18 - 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 aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le conseil d'administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du conseil d'administration 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 procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le conseil d'administration peut décider la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le conseil ou son président lui soumet.

Article 19 - Direction générale - délégation de pouvoirs

I. Principes d'organisation

Conformément aux dispositions légales, la direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le conseil d'administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

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 ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 17-III en cas de participation des administrateurs au conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le changement de modalité d'exercice de la direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions ci-après relatives au directeur général lui sont applicables.

II. Direction générale

Directeur général

En fonction du choix effectué par le conseil d'administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la Société est assumée soit par le président du conseil d'administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le conseil d'administration, et portant le titre de directeur général.

Lorsque le conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de président et de directeur général, il procède à la nomination du directeur général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Nul ne peut être nommé directeur général s'il est âgé de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans. D'autre part, si un directeur général en fonction vient à dépasser cet 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 toutes circonstances au nom de la Société. 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.

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.

À l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le directeur général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du conseil d'administration :

- la souscription de tous prêts ou avances afin d'acquérir des actions ou des valeurs mobilières d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale l'est à 100% ;
- l'octroi de garanties au profit d'une filiale ou pour garantir des comptes bancaires ;
- tous investissements supérieurs à 250 000 euros ;
- tous engagements supérieurs à 100 000 euros et non prévus dans le budget annuel ;

- l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail des employés ayant une fonction de direction ;
- le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;
- la cession, le transfert, la mise sous licence ou le nantissement de toute propriété industrielle ou intellectuelle ou de tout actif substantiel ;
- l'approbation du budget et du plan stratégique.

Ne pourra être prise, par le directeur général, sans décision préalable du conseil d'administration statuant à la majorité qualifiée des trois-quarts des administrateurs composant le conseil à la date où la décision est prise :

- toute décision de procéder à un transfert de tout actif ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision de prise de participation dans une société cotée ou non.

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 une ou plusieurs personnes physiques, nommées directeurs généraux délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le directeur général. Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut excéder cinq. Si le directeur général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé directeur général délégué s'il est âgé de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans. Si un directeur général délégué en fonction vient à dépasser cet 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. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

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.

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 nomination du nouveau directeur général.

Le conseil d'administration détermine la rémunération des directeurs généraux délégués.

III. Délégation de pouvoirs

Le conseil d'administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

Article 20 - Rémunération des administrateurs

L'assemblée générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le conseil d'administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le conseil d'administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

Article 21 - Conventions entre la Société un administrateur, le directeur général ou un directeur général délégué

I. Conventions soumises à autorisation.

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la Société et l'un de ses administrateurs, directeurs généraux et directeurs généraux délégués ou actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la Société la contrôlant au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

II. Conventions interdites

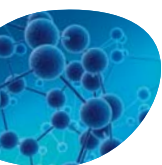
À peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au directeur général, aux directeurs généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

III. Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation. Cependant ces conventions, sauf lorsqu'en raison de leur objet ou de leurs implications financières elles ne sont significatives pour aucune des parties, doivent être communiquées par l'intéressé au président du conseil d'administration. La liste et l'objet des dites conventions sont communiqués par le président aux membres du conseil d'administration et aux commissaires aux comptes au plus tard le jour du conseil d'administration arrêtant les comptes de l'exercice écoulé.

Les actionnaires peuvent également obtenir communication de cette liste et de l'objet des conventions.



7.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 14 des statuts)

Article 9 - Amortissement du capital

Le capital social pourra être amorti conformément aux dispositions des articles L. 225-198 et suivants du code de commerce.

Article 10 - Libération des actions

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du conseil d'administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs et actionnaires quinze jours au moins avant la date fixée pour chaque versement par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L. 228-27 et suivants du code de commerce.

Article 11 - Forme des actions

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenue par chacun d'eux.

7.3.3.1 Article 12 - Transmission des actions - Droits et obligations liés aux actions - Franchissement de seuils

12.1 - Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles demeurent négociables après dissolution de la Société et jusqu'à clôture de la liquidation.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les dispositions du présent article sont applicables, d'une manière générale, à toutes les valeurs mobilières émises par la Société.

12.2 - Droits et obligations attachés aux actions

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et dans l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. Elle donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les présents statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'assemblée générale de la Société.

Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement, d'attribution de titres, d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou de toute opération sociale, les propriétaires de titres isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ce droit qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre de titres nécessaires.

12.3 - Franchissement de seuil

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la Société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

Si cela est requis par les règles du marché d'instruments financiers autre qu'un marché réglementé sur lequel les titres de la Société sont admis aux négociations, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, à compter du franchissement du seuil de participation. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

À défaut d'avoir été régulièrement déclarées dans les conditions prévues ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû légalement être déclarée sont privées du droit de vote pour toute assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

Dans les mêmes conditions, les droits de vote attachés à ces actions et qui n'ont pas été régulièrement déclarés ne peuvent être exercés ou délégués par l'actionnaire défaillant.

Le tribunal de commerce du ressort du siège social peut, sur demande du président de la Société, d'un actionnaire ou de l'Autorité des marchés financiers, prononcer la suspension totale ou partielle, pour une durée ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote de tout actionnaire qui n'aurait pas procédé aux déclarations prévues.

7.3.3.2 Article 13 – Indivisibilité des actions – Nue propriété – Usufruit

- 1 - Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.
Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.
- 2 - Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute autre répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.
Le droit de vote est exercé par le propriétaire des titres remis en gage.

7.3.3.3 Article 14 – Droit de vote double

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom d'un même actionnaire. Il s'exerce sous réserve du respect des dispositions de l'article 12.3 §5 des statuts.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'action par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

7.3.4 Conditions de modification des droits des actionnaires

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

7.3.5 Assemblées générales d'actionnaires (articles 24 à 31 des statuts)

Article 24 - Quorum et majorité

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'assemblée générale ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'assemblée générale extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. À défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 25 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Article 25 - Convocation des assemblées générales

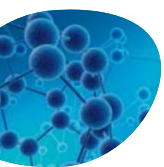
Les assemblées générales sont convoquées soit par le conseil d'administration, soit par les commissaires aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

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 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.



Tout actionnaire pourra également, si le conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Article 26 - Ordre du jour de l'assemblée

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires représentant au moins 5% du capital (ou une association d'actionnaires répondant aux conditions légales) ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. La demande est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolution, qui doivent être portés à la connaissance des actionnaires, sont inscrits à l'ordre du jour et soumis au vote de l'assemblée.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L. 2323-6 du code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

Article 27 - Admission aux assemblées

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le conseil d'administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

Article 28 - Représentation des actionnaires et vote par correspondance

I. Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire ou par son conjoint.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

II. Vote par correspondance

À compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

Article 29 - Bureau de l'assemblée

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le conseil. À défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Article 30 - Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

Article 31 - Droit d'information et de contrôle des actionnaires

Avant chaque assemblée, le conseil d'administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

À compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le conseil d'administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le conseil d'administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

7.3.6 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

7.3.7 Franchissements de seuils statutaires (article 12.3 des statuts)

Se référer au paragraphe 7.3.3.1.

7.3.8 Modifications du capital social (article 8 des statuts)

1 - Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévues par la loi.

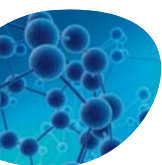
L'assemblée générale extraordinaire est seule compétente pour décider, sur le rapport du conseil d'administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'assemblée générale extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

2 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'assemblée générale extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

À défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.



7.4 INFORMATIONS SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE

7.4.1 Conventions réglementées

Se référer au paragraphe 7.5 Conventions réglementées.

7.4.2 Informations relatives aux mandataires sociaux et au contrôle de la Société

7.4.2.1 Actions gratuites et stock-options

La Société n'a procédé à aucune attribution gratuite d'actions et n'a mis en place aucun plan d'achat ou de souscription d'actions.

7.4.2.2 Opérations sur titres réalisées par les dirigeants

Nous vous indiquons ci-après les transactions réalisées par les dirigeants et leurs proches sur les titres de la Société au cours de l'exercice, telles que déclarées par ces dirigeants et leurs proches en application des dispositions des articles 223-22 A et 223-26 du règlement général de l'AMF :

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération
Truffle Capital	Cession	14/01/2015	1 000	66 900,00
Truffle Capital	Cession	19/01/2015	31 103	2 377 407,57
Patrick Coulombier	Cession	11/02/2015	100	7 174,08
Patrick Coulombier	Cession	12/02/2015	100	6 974,80
Patrick Coulombier	Cession	12/02/2015	100	6 812,28
Patrick Coulombier	Cession	13/02/2015	300	20 924,40
Truffle Capital	Cession	16/03/2015	896	60 246,59
Truffle Capital	Cession	23/03/2015	1 594	107 631,02
Truffle Capital	Cession	08/04/2015	10 600	749 552,50
Truffle Capital	Cession	10/04/2015	2 137	149 676,33
Truffle Capital	Cession	14/04/2015	10 582	755 665,91
Truffle Capital	Cession	16/04/2015	10 000	748 881,00
Truffle Capital	Cession	20/04/2015	1 235	93 629,55
Truffle Capital	Cession	30/04/2015	450	33 430,50
Truffle Capital	Cession	16/07/2015	15 000	900 000,00

7.4.3 Informations portant sur les titres de la Société

7.4.3.1 Actionnariat

Se référer au paragraphe 7.2.1.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote.

7.4.3.2 Actionnariat des salariés

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce, nous vous indiquons qu'aucun plan d'épargne entreprise n'a été mis en place au profit des salariés de la Société.

Au 31 décembre 2015, à la connaissance de la Société, les salariés et dirigeants (y inclus l'ARFSAC, représentée par le Professeur Alain Carpentier) détiennent 14,5% du capital de la Société.

7.4.3.3 Opérations effectuées par la Société sur ses propres actions

Nous devons également vous rendre compte des opérations d'achat et de vente par la Société de ses propres actions afin d'en réguler le cours et ce conformément aux dispositions de l'article L. 225-209-1 du code de commerce.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, et dans le cadre des autorisations reçues de l'assemblée générale le 2 avril 2014 (5^e résolution) et de celle du 24 juin 2015 (7^e résolution), la Société a procédé aux opérations suivantes sur ses propres actions dans le cadre du contrat de liquidité conclu pour une durée d'un an avec un prestataire de services financiers indépendant :

- achat de 12 774 actions au cours moyen de 58,47 euros ;
- vente de 12 644 actions au cours moyen de 65,83 euros.

Au 31 décembre 2015, la Société détenait 3 289 de ses propres actions, soit 0,07% du capital social, acquises pour un prix de revient total de 141 272 euros.

Les cessions d'actions propres réalisées dans le cadre du contrat de liquidité ont dégagé une moins-value nette de 88 085 euros (note 6.4.5.5 de l'annexe des comptes 2015).

7.4.3.4 Titres donnant accès au capital social

Au total, les valeurs mobilières donnent droit à souscrire 451 610 actions nouvelles (9,9% du capital existant au 31 janvier 2016) dont 197 510 actions au prix unitaire de 8,00 euros, 52 500 actions au prix unitaire de 108,48 euros et 6 700 actions au prix unitaire de 122,00 euros.

Pour le détail des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et en cours de validité, se référer au paragraphe 7.1.5 Autres titres donnant accès au capital social.

7.4.3.5 Prises de participation et prises de contrôle

Conformément aux dispositions des articles L. 233-6 et L. 247-1 du code de commerce, il est précisé que la Société n'a procédé à aucune prise de participation ni prise de contrôle au cours de l'exercice.

7.4.3.6 Tableau des délégations

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du code de commerce, nous vous indiquons ci-après, les délégations de compétence en cours de validité accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par application des dispositions des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 dudit code de commerce.



7

INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

INFORMATIONS SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Mise en œuvre de la délégation au cours de l'exercice 2015	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
7 ^e résolution	Délégation de compétence à conférer au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance.	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 €	N/A	Libre	2 juin 2016 (26 mois)
8 ^e résolution	Délégation de compétence à conférer au conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaire et offre au public. (article L. 225-136)	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 €	N/A	Au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 30%.	2 juin 2016 (26 mois)
9 ^e résolution	Délégation de compétence à conférer au conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, par placement privé et dans la limite de 20% du capital social par an. (article L. 225-136 3°)	Le montant nominal des augmentations de capital : 80 000 €. Le montant total de ces augmentations de capital sera limité à 20% du capital (tel qu'existant à la date de l'opération) par an. Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 €	La Société a fait usage de cette délégation à hauteur de 16 000 € dans le cadre de l'émission de BSA au profit de Kepler Cheuvreux	Au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 30%.	2 juin 2016 (26 mois)
10 ^e résolution	Délégation de compétence à conférer au conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires. (article L. 225-138)	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 € Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 €	N/A	Au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 30%.	2 octobre 2015 (18 mois)
14 ^e résolution	Délégation de compétence à conférer au conseil d'administration à l'effet de décider l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes.	Montant nominal des augmentations de capital : 80 000 €	N/A	Libre	2 juin 2016 (26 mois)

Il est indiqué que dans le cadre de l'opération de financement annoncée par la Société en date du 26 février dernier, une assemblée générale extraordinaire devrait se tenir le 12 avril prochain et ce afin de se

prononcer sur les opérations d'augmentation de capital réservée et d'augmentation de capital par placement privé présentées notamment au paragraphe 7.1.1 Montant du capital social.

7.5 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

7.5.1 Convention de redevances

Dans le cadre d'une convention de redevances (*Royalties Agreement*) signée le 24 juin 2008 et modifiée par avenant du 5 février 2010 entre CARMAT, le Professeur Alain Carpentier et la société Matra Défense (filiale du Airbus Group) suite aux apports réalisés à la création de la Société, il a été convenu que CARMAT versera au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense, un montant global de 2% des ventes nettes directes générées par le Cœur Artificiel Total dans les pays couverts par au moins un des brevets apportés initialement à la Société. Ces paiements seront réalisés sur une base semestrielle dans les trente jours suivant la clôture de chaque semestre, selon une répartition entre le Professeur Alain Carpentier et Matra Défense établie au prorata de leurs participations dans le capital de la Société à la date de sa création.

CARMAT pourra cependant racheter ce droit à redevances en payant au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense, au prorata de leurs participations dans le capital de la Société à la date de sa création, un montant total de 30 millions d'euros diminué du montant des redevances déjà payées au moment de l'exercice du rachat de ce droit à redevances. Ce montant de 30 millions d'euros est indexé sur la base de l'« *Indice du Prix à la Production de l'Industrie et des Services aux Entreprises - Matériel médicochirurgical et d'orthopédie-exportation zone Euro - code PVIC 3310921007M* » s'établissant à un niveau de 100,3 en avril 2008 tel que calculé et publié par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).

7.5.2 Relations entre CARMAT et des filiales d'Airbus Group

En raison des compétences spécifiques recherchées et des relations historiques, la Société entretient des relations commerciales avec les filiales d'Airbus Group suivantes dans le cadre normal de son activité et à des conditions financières usuelles pour le type de prestations réalisées (montant des charges pour l'exercice de 12 mois clos au 31 décembre 2015) :

- Airbus Group France pour un montant de 20 286 euros pour la fourniture de l'informatique et de la téléphonie et l'infogérance ;

- MATRA ÉLECTRONIQUE pour un montant de 503 009 euros pour la fabrication de l'électronique intégré de la prothèse et son test ;
- Airbus Defense & Space pour un montant négatif de -57 588 euros au titre d'une convention de prêt de personnel avec CARMAT ;
- Airbus Group Aeroassurances pour un montant de 5 507 euros pour les couvertures assurance individuelle accidents.

7.5.3 Relations entre CARMAT et l'Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier

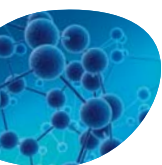
En raison des compétences spécifiques recherchées et des relations historiques, la Société entretient des relations commerciales avec l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier (ARSFAC) dans le cadre normal de son activité et à des conditions financières usuelles pour le type de prestations réalisées.

Elle a ainsi signé un contrat de collaboration de recherche médicale avec l'ARSFAC le 30 avril 2013 qui a été reconduit en 2014 et en 2015. Aux termes de ce contrat, la Société s'est notamment engagée à rembourser à l'ARSFAC l'ensemble des frais exposés en annexe dudit contrat. Au titre de l'exercice 2015, le montant de frais remboursés par la Société à l'ARSFAC s'est élevé à 28 100 euros.

7.5.4 Relations entre CARMAT et le Centre Chirurgical Marie-Lannelongue (CCML)

En raison des compétences spécifiques recherchées, la Société entretient des relations commerciales avec le Centre Chirurgical Marie-Lannelongue (CCML) dans le cadre normal de son activité et à des conditions financières usuelles pour le type de prestations réalisées.

Elle a ainsi signé un contrat de collaboration de recherche médicale avec le CCML le 12 juin 2014. Aux termes de ce contrat, la Société s'est notamment engagée à rembourser au CCML l'ensemble des frais exposés en annexe dudit contrat. Au titre de l'exercice 2015, le montant de frais remboursés par la Société au CCML s'est élevé à 25 460 euros.



7.5.5 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

(Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015)

Aux Actionnaires,

CARMAT SA

36, Avenue de l'Europe
78941 Vélizy-Villacoublay

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs

A) DONT L'EXÉCUTION S'EST POURSUIVIE AU COURS DE L'EXERCICE ÉCOULÉ

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs.

Contrat de collaboration de recherche avec le Centre Chirurgical Marie-Lannelongue (CCML)

Le contrat de collaboration de formation des équipes cliniques, conclu avec le CCML pour une durée d'une année à compter du 1^{er} janvier 2014, s'est poursuivi en 2015. Suivant les termes de cette convention, votre société s'engage à rembourser les frais exposés par le CCML tels que décrits en annexe dudit contrat.

Votre société a comptabilisé une charge de 25 460 euros au titre de ce contrat de collaboration en 2015.

Monsieur Henri Lachmann, administrateur de votre société, est Président du Conseil d'administration du CCML.

Contrat de collaboration de recherche avec l'Association de Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier (ARSFAC)

Le contrat de collaboration médicale conclu avec l'ARSFAC pour une durée d'une année à compter du 1^{er} janvier 2014, et portant notamment sur des essais animaux de formation, s'est poursuivi en 2015. Suivant les termes de cette convention, votre société s'engage à rembourser les frais exposés par l'ARSFAC tels que décrits en annexe dudit contrat.

Votre société a comptabilisé une charge de 28 100 euros au titre de ce contrat de collaboration en 2015.

L'ARSFAC est représentée par Monsieur Alain Carpentier, administrateur et actionnaire détenant plus de 10 % du capital de votre société.

B) SANS EXÉCUTION AU COURS DE L'EXERCICE ÉCOULÉ

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite de la convention suivante, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'a pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

Contrat de redevances entre la société Carmat (ci-après « la Société »), le Professeur Alain Carpentier et Matra Défense

La Société a signé en date du 24 juin 2008 un contrat de redevances (ci-après « le Contrat ») avec le professeur Alain Carpentier et Matra Défense, actionnaires fondateurs de la Société. Dans le cadre de ce Contrat, la Société s'engage à verser au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense 2 % du produit net des ventes du Cœur Artificiel « Carmat » fabriqué et distribué par Carmat SAS, ce montant devant être réparti entre les deux bénéficiaires au prorata de leur part respective dans le capital de la Société à la date de sa création. Ces redevances seront payables tous les 6 mois dans les trente jours suivant la fin de chaque période de six mois, et ce à partir de la première commercialisation du Cœur Artificiel «Carmat» et jusqu'à l'expiration des brevets présentés en Annexe 1 du Contrat.

La Société est par ailleurs autorisée à racheter à tout moment le droit de bénéficier de ces redevances pour un montant de 30 000 000 euros réduit des redevances déjà versées au titre de ce contrat, ce montant total se répartissant entre les deux bénéficiaires au prorata de leur part respective dans le capital de la Société à la date de sa création. Ce montant de 30 000 000 euros est indexé sur l'Indice du Prix à la Production de l'Industrie des Services aux Entreprises - Matériel médicochirurgical et d'orthopédie-exportation zone Euro.

Les droits ainsi alloués au professeur Alain Carpentier et à Matra Défense sont incessibles.

Au 31 décembre 2015, la commercialisation du Cœur Artificiel « Carmat » n'ayant pas commencé, aucune redevance n'a été payée par le Société au titre du Contrat.

Fait à Neuilly-sur-Seine et Paris, le 29 mars 2016

Les commissaires aux comptes

**PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT
THIERRY CHARRON**

63, rue de Villiers
92208 Neuilly-sur-Seine Cedex

**LISON CHOURAKI AUDIT
LISON CHOURAKI**

13, rue Spontini
75016 Paris



7

INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL



8

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

8.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 174

8.1.1	Nom du responsable du document de référence	174
8.1.2	Attestation du responsable du document de référence	174

8.2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES 175

8.2.1	Commissaires aux comptes titulaires	175
8.2.2	Commissaires aux comptes suppléants	175
8.2.3	Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés	176
8.2.4	Honoraires des commissaires aux comptes	176

8.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS 176

8.4 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 176

8.5 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 177

8.6 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS 177

8.7 TABLES DE CONCORDANCE 178

8.7.1	Table de concordance du document de référence	178
8.7.2	Table de concordance du rapport financier annuel	180

8.8 GLOSSAIRE 181

8.9 TABLE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 184



8.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

8.1.1 Nom du responsable du document de référence

Marcello Conviti, directeur général de CARMAT est responsable du document de référence.

8.1.2 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 les informations qui relèvent du rapport de gestion, dont une table de concordance figure au paragraphe 8.7.2 « Table de concordance du Rapport Financier Annuel » du présent document, présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société ainsi qu'une description des 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 de référence.

Les informations financières pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au paragraphe 6.5 dudit document de référence qui ne contient aucune observation.

Les informations financières historiques au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014 présentées dans le document de référence 2013 et dans le document de référence 2014 incorporés par référence dans le présent document de référence et respectivement déposés le 17 mars 2014 sous le numéro D. 14-0145 et le 16 mars 2015 sous le numéro D. 15-0138 auprès de l'Autorité des marchés financiers, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, qui ne contiennent aucune observation. »

Vélizy, le 29 mars 2016

Marcello Conviti

Directeur général de CARMAT

8.2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

8.2.1 Commissaires aux comptes titulaires

PricewaterhouseCoopers Audit, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Représentée par M. Thierry Charron

63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine

Date de début du premier mandat : nomination lors de la constitution de l'entreprise le 25 juin 2008.

Durée du mandat en cours : 6 exercices, après renouvellement du mandat lors de l'assemblée générale du 24 juin 2015.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Lison Chouraki Audit, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris

Représentée par Mme. Lison CHOURAKI

13, rue Spontini – 75016 Paris

Date de début du premier mandat : 24 juin 2015.

Durée du mandat en cours : 6 exercices.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

8.2.2 Commissaires aux comptes suppléants

M. Jean-Christophe GEORGHIOU, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine

Date de début du premier mandat : 24 juin 2015.

Durée du mandat en cours : 6 exercices.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Mme Soulika BENZAQUEN, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris

5, rue de Prony – 75017 Paris

Date de début du premier mandat : 16 octobre 2008.

Durée du mandat en cours : 6 exercices, après renouvellement du mandat lors de l'assemblée générale du 24 juin 2015.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.



8.2.3 Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Depuis leur nomination, les commissaires aux comptes et leurs suppléants n'ont pas été démis de leurs fonctions et n'ont pas démissionné.

8.2.4 Honoraires des commissaires aux comptes

(en euros HT)	PricewaterhouseCoopers Audit				Mme Lison Chouraki puis Lison Chouraki Audit			
	2014	%	2015	%	2014	%	2015	%
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels - Émetteur	29 500	90,8	27 500	100	25 500	89,5	27 500	100
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes - Émetteur	3 000	9,2	0	0	3 000	10,5	0	0
TOTAL	32 500	100	27 500	100	28 500	100	27 500	100

8.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

8.4 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de la Société ainsi que sur le site internet de la Société (www.carmatsa.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Tout document devant être mis à la disposition des actionnaires (tels que les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales, les informations financières historiques et les évaluations et déclarations

établies par un expert à la demande de la Société incluse ou visée dans le présent document de référence) peut être consulté au siège social de la Société, 36 avenue de l'Europe - 78140 Vélizy-Villacoublay.

L'ensemble de l'information réglementée au sens de l'article 221-1 du règlement général de l'AMF est par ailleurs disponible sur le site internet de la Société.

8.5 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

À la date du présent document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

8.6 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS

Depuis la clôture de l'exercice 2015, la Société a publié les communiqués suivants :

- en date du 21 janvier 2016, un communiqué intitulé : Information sur l'essai clinique de faisabilité du cœur artificiel bio-prothétique CARMAT ;
- en date du 26 février 2016, un communiqué intitulé : Résultats annuels 2015 ;
- en date du 26 février 2016, un communiqué intitulé : Renforcement des fonds propres d'un montant minimum de 50,0 M€.

Le texte intégral de ces communiqués peut être consulté sur le site internet de la Société, <http://www.carmatsa.com/fr/investisseurs/documentation/communiqués-de-presse>.

CARMAT prévoit de communiquer aux échéances suivantes concernant l'étude pivot, élément majeur de l'année 2016 :

- soumission du protocole au CPP et à l'ANSM ;
- autorisation de démarrage de l'étude ;
- démarrage de l'étude ;
- fin de l'étude.

Sous réserve d'obligations réglementaires ou de circonstances particulières, CARMAT ne prévoit pas de communiquer sur les résultats intermédiaires, tant que l'analyse globale des données de l'essai ne sera pas finalisée. Il est d'usage que la communication des résultats se fasse à l'issue d'une étude par l'intermédiaire d'un rapport de l'investigateur principal sur l'ensemble des sujets de l'étude, publié dans le journal d'une société scientifique après examen collégial par un comité de lecture composé de pairs (peer-reviewed publication).



8.7 TABLES DE CONCORDANCE

8.7.1 Table de concordance du document de référence

La table de concordance ci-dessous renvoie aux principales rubriques exigées par le règlement n° 809/2004 pris en application de la directive 2003-1971/CE et aux pages du présent document de référence.

Rubriques de l'annexe 1 du règlement 809/2004	Paragraphes
1. PERSONNES RESPONSABLES	8.1
2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	8.2
3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	
3.1. Informations financières historiques	1.1
3.2. Informations financières intermédiaires	N/A
4. FACTEURS DE RISQUES	3
5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	
5.1. Histoire et évolution de la Société	1.2 ; 1.2.5
5.2. Investissements	1.6
6. APERÇU DES ACTIVITÉS	
6.1. Principales activités	1.3 ; 2.1 ; 2.2
6.2. Principaux marchés	2.3
6.3. Événements exceptionnels	N/A
6.4. Degré de dépendance aux brevets, licences, contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	3.3.6
6.5. Position concurrentielle	2.3.2 ; 3.1.2
7. ORGANIGRAMME	
7.1. Description sommaire du groupe	1.4 ; 4.7.1.1
7.2. Liste des filiales importantes	1.4.2
8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES, ÉQUIPEMENTS	
8.1. Immobilisations corporelles importantes et charges majeures pesant dessus	1.5.1
8.2. Questions environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations corporelles	1.5.2
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	
9.1. Situation financière	5.2.1 ; 5.2.2
9.2. Résultat d'exploitation	1.1 ; 5.1.1 ; 5.5.1
10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX	
10.1. Informations sur les capitaux	5.2.3.1
10.2. Flux de trésorerie	1.1 ; 5.2.3.2 ; 6.3 ; 6.4.3.2.9
10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement	5.2.3.3
10.4. Restrictions à l'utilisation des capitaux	5.2.3.4
10.5. Sources de financement attendues	5.2.3.5
11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	2.4 ; 5.1.6
12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	
12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	5.4.2 ; 5.4.3 ; 8.6
12.2. Tendance connue ou événement susceptible d'influer sur les perspectives de l'émetteur	5.4.1
13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	5.4.4
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	
14.1. Organes d'administration	4.1.1 ; 4.1.2
14.2. Conflits d'intérêts	4.2

Rubriques de l'annexe 1 du règlement 809/2004	Paragraphe(s)
15. RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES	
15.1. Rémunération et avantages en nature	4.6.1 ; 4.6.3
15.2. Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs aux fins du versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	4.6.2
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	
16.1. Date d'expiration des mandats actuels	4.3.1
16.2. Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	4.3.2
16.3. Comité d'audit et comité des rémunérations	4.4
16.4. Conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur en France	4.5.1
17. SALARIÉS	
17.1. Nombre de salariés	4.7.1.2
17.2. Participation et stock-options	4.7.2
17.3. Participation des salariés dans le capital de l'émetteur	4.7.3 ; 7.4.3.2
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	
18.1. Actionnaires détenant plus de 5% du capital	7.2.1
18.2. Existence de droits de vote différents	7.2.2
18.3. Contrôle de l'émetteur	7.2.3
18.4. Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	7.2.4
19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS	7.4.1 ; 7.5
20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR	
20.1. Informations financières historiques	1.1 ; 5.2 ; 5.5.3 ; 8.7
20.2. Informations financières <i>pro forma</i>	N/A
20.3. États financiers	6
20.4. Vérifications des informations financières historiques annuelles	6.5
20.5. Date des dernières informations financières	6
20.6. Informations financières intermédiaires et autres	N/A
20.7. Politique de distribution des dividendes	5.6
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	3.7
20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	5.4.2
21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	
21.1. Capital social	7.1 ; 7.4.3.4
21.2. Actes constitutifs et statuts	7.3
22. CONTRATS IMPORTANTS	5.7
23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	8.3
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	8.4
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	8.5



8.7.2 Table de concordance du rapport financier annuel

Afin de faciliter la lecture du rapport financier annuel, la table thématique suivante permet d'identifier, dans le présent document de référence, les principales informations prévues par l'article L. 451-1-2 du code monétaire et financier.

	Paragraphes
1. COMPTES SOCIAUX	6
2. COMPTES CONSOLIDÉS	N/A
3. RAPPORT DE GESTION (AU SENS DU CODE MONÉTAIRE ET FINANCIER)	
3.1. Informations contenues à l'article L. 225-100 du code de commerce	
Analyse de l'évolution du chiffre d'affaires	1.1 ; 5.5.1.1
Analyse des résultats	1.1 ; 5.5.1
Analyse de la situation financière	1.1 ; 5.2
Indicateurs clés des ressources humaines et environnementaux	1.5.2 ; 4.7
Principaux risques et incertitudes	3
Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital	7.4.3.6
3.2. Informations contenues à l'article L. 225-100-3 du code de commerce	
Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	N/A
3.3. Informations contenues à l'article L. 225-211 du code de commerce	
Rachats par la Société de ses propres actions	7.1.4 ; 7.4.3.3
4. DÉCLARATION DES PERSONNES PHYSIQUES QUI ASSUMENT LA RESPONSABILITÉ DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL	8.1
5. RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX ET LES COMPTES CONSOLIDÉS	6.5
6. COMMUNICATION RELATIVE AUX HONORAIRES DES CONTROLEURS LÉGAUX DES COMPTES	8.2.4
7. CONTRÔLE INTERNE	4.5.5
8. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT SUR LE CONTRÔLE INTERNE	N/A

8.8 GLOSSAIRE

Accident vasculaire cérébral (AVC)	Déficit neurologique soudain d'origine vasculaire causé par un infarctus ou une hémorragie au niveau du cerveau.
Actionneur	Dispositif qui commande le mouvement d'un fluide ou d'un solide.
Autorisation d'essai clinique (AEC)	Autorisation délivrée par l'ANSM. C'est l'une des deux autorisations nécessaires pour mener en France une recherche biomédicale sur l'homme, l'autre étant celle du comité de protection des personnes (CPP : voir entrée correspondante).
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé. Cette autorité juge et surveille la sécurité d'utilisation des produits de santé, examine leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de distribution et d'essais, et produit aussi des campagnes d'informations pour le bon usage des produits de santé. Elle a été remplacée par l'ANSM (voir entrée correspondante) par la loi du n° 2011-2012 du 29 décembre 2011.
Annuloplastie	Intervention ayant pour but de corriger l'insuffisance mitrale liée à une dilatation de l'anneau mitral.
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il s'agit d'une institution publique française ayant pour objectif d'évaluer les risques sanitaires des produits de santé destinés à l'homme. Elle a autorité dans le domaine de la régulation des recherches biomédicales.
Antiagrégant plaquettaire	Médicament évitant que les plaquettes sanguines responsables en partie du phénomène de coagulation (voir entrée correspondante) du sang, ne s'agglomèrent entre elles et constituent le début d'un caillot. Le plus connu est l'aspirine.
Anticoagulant	Médicament limitant la coagulation du sang afin d'éviter la formation de caillots en agissant sur des facteurs de coagulation autres que les plaquettes (voir entrée précédente). Leur dosage est complexe : trop, on risque, l'hémorragie, pas assez, un accident thromboembolique. Leur utilisation à des doses élevées est nécessaire pour tous les dispositifs implantables en métal ou plastique qui ne sont pas hémocompatibles et à l'origine de nombreuses complications.
Aorte	L'aorte est la plus grande artère du corps et permet d'apporter du sang oxygéné à toutes les parties du corps à partir du ventricule gauche.
Artère pulmonaire	Artères qui transportent le sang du cœur aux poumons.
Bêtabloquants	Médicament qui réduit le rythme et le débit cardiaque pour diminuer la pression sanguine.
Bioprothétique (valve) ou bioprothèse	Valve artificielle fabriquée à partir de tissus animaux afin de remplacer une valve cardiaque défaillante. Par extension se dit d'un dispositif médical comportant des composants biologiques.
Bpifrance	Banque Publique d'Investissement française (qui a incorporé les activités d'Oseo Innovation, ex. ANVAR visant à promouvoir l'innovation à travers des garanties financières et des partenariats).
Choc cardiogénique	Incapacité de la pompe myocardique à générer un débit sanguin suffisant pour les organes périphériques.
Coagulation (sanguine)	Phénomène de formation d'un caillot sanguin. C'est la réaction normale du corps pour stopper une hémorragie. Néanmoins lorsque ces caillots se forment dans le cœur, dans un vaisseau ou dans un dispositif, ils peuvent obstruer un vaisseau sanguin et peuvent entraîner une embolie pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral.
Cœur artificiel orthotopique total	Prothèse cardiaque artificielle (ou <i>Total Artificial Heart - TAH</i>) visant à remplacer totalement le cœur natif. Elle se distingue de l'assistance ventriculaire qui fonctionne en parallèle du cœur malade.
Comité d'événements critiques (CEC)	Comité constitué de membres totalement indépendant du promoteur et des investigateurs de l'étude, institué dans le cadre de la norme ISO 13485 et des Bonnes Pratiques cliniques (GCP) : son rôle est de revoir tous les événements indésirables, graves ou non et de déterminer leur lien de causalité avec le dispositif sous investigation.
Comité de protection des personnes (CPP)	Comité d'éthique de la recherche dont le rôle est de s'assurer que tout projet de recherche biomédicale sur l'être humain mené en France respecte diverses considérations (médicales, éthiques et juridiques) visant à assurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche.
Comité sécurité (DSMB)	DSMB : <i>Data Safety and Monitoring Board</i> . Comité constitué de membres totalement indépendant du promoteur et des investigateurs de l'étude, institué dans le cadre de la norme ISO 13485 et des Bonnes pratiques cliniques (GCP) : son rôle est de revoir toutes les données de l'étude et de rendre un avis au promoteur sur la poursuite des inclusions dans l'étude clinique.
Compliance	En médecine, aptitude d'une cavité organique à changer de volume sous l'influence d'une variation de pression.
Crédit d'impôt recherche (CIR)	Aide fiscale créée afin d'encourager les efforts en recherche et développement des entreprises.
Diastole	Phase de relâchement du muscle d'une cavité cardiaque qui permet son remplissage.
Diurétique	Médicament qui élimine l'excès de fluides et de ce fait soulage la charge du cœur et prévenir l'œdème pulmonaire.
Embolie pulmonaire	Situation où un caillot détenu dans le sang bouche une artère pulmonaire.
Ex vivo	Se dit des tests qui se déroulent sur cadavre (voir <i>In vivo</i>).
Étiologie	Domaine médical qui étudie et analyse les causes des maladies.
FDA - <i>Food and Drug Administration</i>	Agence réglementaire américaine qui autorise la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux aux États-Unis.
HDE - <i>Humanitarian Device Exemption</i>	Processus d'approbation de la FDA permettant à un dispositif d'être mis sur le marché sans évidence d'efficacité (seules des données relatives à la sécurité du dispositif sont requises). La FDA appelle un dispositif approuvé de cette manière un HUD (<i>Humanitarian Use Device</i> : Dispositif à usage compassionnel). Cette approbation limite le nombre de dispositifs pouvant être mis sur le marché américain à 4 000 par an.
Hématies	Globule rouge que l'on retrouve dans le sang.
Hémocompatibilité	Qualité de la compatibilité biologique de matériaux non-vivants, utilisés dans un appareil médical, au contact avec le sang et d'autres organes biologiques.



8

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

GLOSSAIRE

Hémolyse	Destruction des globules rouges libérant l'hémoglobine dans le plasma sanguin, réduisant de ce fait leur capacité à transporter l'oxygène.
HUD	Voir HDE.
Hyperlipidémie	Pathologie désignant les dysfonctionnements causés par un taux élevé de graisse dans le sang.
Hypertension artérielle	Maladie cardiovasculaire caractérisée par un niveau de pression artérielle supérieur à la normale et ayant pour conséquence une augmentation du volume du ventricule gauche.
Hypertrophie	Croissance trop importante d'un organe ou d'élément du corps.
IDE - <i>Investigational Device Exemption</i>	Processus d'approbation permettant à un dispositif d'être utilisé lors d'une étude clinique dans le but générer les données de sécurité et d'efficacité nécessaires à l'obtention d'une PMA.
Immunosuppresseur	Agent limitant les réactions immunitaires de l'organisme afin de réduire les risques de rejet suite à la transplantation d'un greffe. Le plus connu est la cyclosporine.
Incidence	Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminée. Elle se distingue de la prévalence qui est une mesure d'état qui compte tous les cas (nouveaux ou non) à un moment donné.
Infarctus du myocarde	Nécrose (mort) d'une partie du muscle cardiaque. En langage courant, crise cardiaque, il se produit quand une ou plusieurs artères coronaires se bouchent, les cellules du myocarde (le muscle constituant le cœur) irriguées par cette (ou ces) artère(s) ne sont alors plus oxygénées, ce qui provoque leur souffrance (douleur ressentie) et peut aboutir à leur mort.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Médicaments réduisant la résistance vasculaire.
Inotrope	Médicament augmentant la contractilité du muscle cardiaque. La dépendance aux inotropes marque le stade terminal de l'insuffisance cardiaque.
<i>In silico</i>	Se dit de tests qui se déroulent sur ordinateur et/ou par simulation numérique.
Insuffisance cardiaque aiguë	Incapacité subite du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour faire face aux besoins des différents organes en oxygène. Les symptômes sont d'emblée sévères. Elle se produit soit à la suite d'une crise cardiaque (voir infarctus du myocarde) ayant entraîné des lésions sur une région du cœur, soit à la suite d'une soudaine incapacité du corps à compenser une insuffisance cardiaque chronique (voir décompensation).
Insuffisance cardiaque chronique	Incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour faire face aux besoins des différents organes en oxygène. Les principales causes de l'insuffisance cardiaque chronique sont l'angor et l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, les maladies valvulaires et les atteintes dégénératives du myocarde. Dans tous ces cas, il en résulte toujours une destruction progressive du muscle cardiaque liée à une perte de sa force contractile.
<i>In vitro</i>	Se dit des tests qui se déroulent en dehors de l'organisme, au laboratoire ou sur banc d'essai. À l'origine ces tests se pratiquaient dans des tubes en verre.
<i>In vivo</i>	Se dit des tests qui se déroulent dans un organisme vivant. (voir aussi <i>ex vivo</i>)
Ischémie	Diminution de l'apport sanguin artériel à un organe.
Maladie coronaire	Diminution de la puissance d'un ou de plusieurs artères du cœur (ou artères coronaires) et entraîne l'angine de la poitrine et l'infarctus du myocarde (ou crise cardiaque).
Marquage CE	Déclaration émanant du fabricant certifiant que le produit est conforme aux dispositions légales applicables et aux directives européennes (respect d'un certain nombre de conditions en termes de sécurité, efficacité, traçabilité de la fabrication...).
Mitrale (valve)	Valve cardiaque qui sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche.
<i>New York Heart Association</i> (NYHA)	Échelle basée sur les symptômes visant à quantifier et surveiller le retentissement fonctionnel (sur l'activité) de l'insuffisance cardiaque pour un individu.
Norme ISO	Norme créée par l'Organisation internationale de la normalisation (ISO) afin de garantir des produits et services fiables et de bonne qualité.
Œdème pulmonaire	Envahissement des alvéoles pulmonaires par du plasma sanguin ayant traversé la paroi des capillaires (petits vaisseaux). L'OAP (œdème pulmonaire aigu) est une urgence absolue et la conséquence fréquente d'une décompensation cardiaque.
Ordre des médecins	Organisme professionnel, administratif et juridictionnel de défense et de régulation de la profession médicale.
Oreillette	Une des deux petites cavités supérieures du cœur qui reçoit le sang avant de le faire passer dans le ventricule qui lui correspond. Chaque oreillette communique avec le ventricule correspondant par une valve auriculo-ventriculaire, à droite la valve tricuspide, à gauche la valve mitrale.
Orthotopique	Se dit de la transplantation d'un organe à son emplacement anatomique habituel.
Péricarde animal traité chimiquement	Sac à double paroi qui contient le cœur et les racines des gros vaisseaux sanguins d'origine animale (bovin, porc ou équin) traité à l'aide d'un stérilisant fixateur, le glutaraldéhyde. Il est reconnu comme le biomatériau le moins thrombogène et ne provoque pas de phénomène de rejet.
Pile à combustible	Pile où la fabrication de l'électricité se fait grâce à l'oxydation sur une électrode d'un combustible réducteur (par exemple l'hydrogène) couplée à la réduction sur l'autre électrode d'un oxydant, tel que l'oxygène de l'air.
PMA - <i>Post Market Approval</i>	Processus d'approbation de la FDA avant la mise sur le marché d'un dispositif. Il réclame des données exhaustives sur la sécurité et l'efficacité, notamment par le biais d'une étude clinique (IDE).
Prévalence	Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné pouvant s'exprimer en pourcentage. Pour une pathologie donnée, la prévalence s'obtient en divisant le nombre de personnes atteintes à un moment donné par la taille de la population totale.
<i>Product Lifecycle Management</i> (PLM)	Littéralement « gestion du cycle de vie du produit », logiciel correspondant à la création et au maintien de la définition des produits tout au long de leur cycle de vie, depuis l'établissement de l'offre jusqu'à la fin de vie. Le PLM adresse la gestion de la définition des produits, dont la gestion de la configuration, la gestion du développement et la gestion du projet.

Polyétheréthercétone (PEEK)	Plastique haute performance possédant une combinaison unique de propriétés, utilisé pour sa résistance dans le secteur médical, aéronautique, automobile, électronique, alimentaire et industriel.
Polyuréthane	Matière plastique entrant dans la composition des vernis, des peintures, des caoutchoucs synthétiques obtenus par polymérisation.
Protéique	Qui concerne les protéines.
Pulsatile	Animé de pulsations rythmées par les battements cardiaques.
Salle blanche	Pièce ou série de pièces où la concentration particulaire est maîtrisée afin de minimiser l'introduction, la génération, la rétention de particules à l'intérieur, généralement dans un but spécifique industriel ou de recherche. Les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression relative sont également maintenus à un niveau précis.
Sang humain total	Il s'agit du sang et de l'ensemble de ses constituants notamment, plasma, globules rouges, globules blancs et plaquettes.
Septicémie	Infection généralisée grave de l'organisme due aux rejets des bactéries pathogènes dans le sang.
Simulateur HIL	Simulateur en temps réel permettant de faire croire aux calculateurs utilisés qu'ils pilotent le système réel (principe du test <i>Hardware In the Loop</i>).
Stase	En médecine, le terme se réfère à la stagnation anormale du sang dans un organe.
Systole	Phase de contraction du muscle d'une cavité cardiaque qui permet l'éjection du sang qu'elle contient.
Télémetrie	Moyen de surveiller à distance certains paramètres biologiques et en particulier cardio-respiratoires ou des paramètres techniques.
Thrombose	Oblitération, par la formation d'un caillot (thrombus), d'un vaisseau sanguin, artériel ou veineux, ou d'une cavité cardiaque (embolie). Le sang ne passe plus et les organes ne sont plus irrigués.
Thromboembolique	Affection caractérisée par la formation dans les veines de caillots de sang coagulé (thrombus) qui risquent, en se détachant, de provoquer des embolies (oblitération brusque d'un vaisseau sanguin).
Thrombogène, thrombogénicité	Se dit de se dit provoque un thrombus (caillot de sang).
Traitement définitif	Implantation définitive - <i>Destination Therapy</i> , par opposition à l'indication d'attente de transplantation.
Transplantation	Opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain.
Vasodilatateur	Médicament qui détend les vaisseaux pour augmenter l'apport de sang et d'oxygène au cœur sans accroître son travail.



8.9 TABLE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Note	Page	Référence
1	15	Carpentier A. Cardiac valve surgery - the French correction. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 1983 Sep ; 86(3):323-37.
2	20	Adamopoulos S et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. <i>European Heart Journal</i> (2012) 33, 1787-1847.
3	20	Voelkel NF et al. Right Ventricular Function and Failure : Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. <i>Circulation.</i> 2006 ; 114 : 1883-1891.
4	20	Dang NC et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2006 ; 25 : 1-6.
5	20	Boyle AJ et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2003 ; 22 : S205.
6	20	Kormos RL et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device : incidence, risk factors, and effect on outcomes. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.</i> 2010 ; 139(5):1316-24.
7	20	Cordtz J et al. Right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device : early haemodynamic predictors. <i>European journal of cardio-thoracic surgery.</i> 2014 ; 45(5):847-53.
8	20	Blackledge HM et al. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure : survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. <i>Heart</i> 2003 ; 89 : 615-620.
9	20	Stewart S et al. More 'malignant' than cancer ? Five-year survival following a first admission for heart failure. <i>Eur J Heart Fail</i> 2001 ; 3 : 315-322.
10	21	Launois R et al. Coût de la sévérité de la maladie ; le cas de l'insuffisance cardiaque. <i>Journal d'Économie Médicale</i> , 1990, T. 8, n° 7-8, p. 395-412.
11	21	Kulbertus HE et al. What has long-term medical treatment to offer and what does it cost. <i>Eur Heart J</i> 1987 (suppl F) 26-28.
12	21	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé - Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque - avril 2001.
13	21	Gorodeski EZ et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. <i>Circ Heart Fail.</i> 2009 Jul ; 2(4) : 320-4.
14	21	Cowie MR, et al. The epidemiology of heart failure. <i>Eur Heart J</i> 1997 ; 18 : 208-225.
15	21	Davies MK et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echographic Heart of England Screening Study : a population based study. <i>Lancet</i> 2001 ; 358 : 439-444.
16	21	Remme WJ et al. Public awareness of heart failure in Europe : first results from SHAPE. <i>Eur Heart J</i> 2005 ; 26 : 2413-2421.
17	21	McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. <i>Eur Heart J</i> 2012 ; 33 : 1787-1847 (nombre incluant les 51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie).
18	21	Saudubray T et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles La revue de médecine interne 26 (2005) 845-850.
19	21	Heidenreich PA et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States : a policy statement from the <i>American Heart Association.</i> <i>Circ Heart Fail.</i> 2013 ; 6 : 606-619.
20	21	Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque. Rapport de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de Santé) - avril 2001 - E.
21	21	Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. <i>European Heart Journal Supplements</i> (2005) 7 (Supplement J), J5-J9.
22	21	Croft JB et al. Heart failure survival among older adults in the United States : a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. <i>Arch Intern Med</i> 1999 ; 159 : 505-510.
23	22	Régime général de l'Assurance Maladie - www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/
24	22	McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. <i>Heart</i> 2000 ; 83 : 596-602.
25	22	Clegg AJ et al. Clinical and cost effectiveness of LVAD for end stage heart failure - Health Technology Assessment NHS - 2005.
26	22	<i>American Heart Association</i> - Heart Failure Medications - http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/PreventionTreatmentofHeartFailure/Heart-Failure-Medications_UCM_306342_Article.jsp .
27	22	Benner JS et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. <i>JAMA.</i> 2002 ; 288 : 455-61.
28	22	Strickberger SA et al. Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy, <i>Circulation.</i> 2005 ; 111 : 2146-2150.
29	22	Marwick TH. Restrictive Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation Too Little or Too Much. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2008 ; 51(17):1702-1703.
30	23	Garbern J et al. <i>Cell Stem Cell</i> , Volume 12, Issue 6, 689-698, 6 June 2013.
31	23	Hershberger RE et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. <i>J Card Fail.</i> 2003 ; 9(3):180-7.
32	23	Stehlik J et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2011 ; 30 : 1078-1094.
33	23	Shah MR et al. Cardiac Transplantation Research in the Next Decade : A Goal to Evidence-Based Outcomes. http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2010-ctr-decade
34	23	Latrémoille C et al. Transplantation cardiaque. EMC - ©Elsevier, Techniques chirurgicales - Thorax, 42-748, 2006.

Note	Page	Référence
35	23	Agence de la biomédecine - Synthèse nationale de prélèvement et de greffe 2012 et annexe au bilan 2012.
36	23	Mehra MR et al. Listing Criteria for Heart Transplantation : International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2006 ; 25 : 1024 - 42.
37	24	Agence de la biomédecine - Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement - septembre 2013 et bilan 2013 : http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm
38	24	Lindenfeld JA et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. <i>Circulation</i> .2005 ; 111 : 113-117.
39	24	Milliman Report 2014 - Table 2 : Estimated U. S Average 2014 Billed Charges Per Transplant.
40	24	Agence de Biomédecine - Modalités de financement 2014 des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques - www.agence-biomedecine.fr/
41	27	Lettre aux actionnaires n° 3 - janvier 2013.
42	27	Communiqué du 19 janvier 2015 et Lettre aux actionnaires n° 6, disponibles sur le site internet de la Société.
43	28	Ayegnon KG, et la. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. <i>Asian Cardiovasc Thorac Ann</i> . 2011 Feb ; 19(1):14-9.
44	28	Aupart MR et al. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis : 18-year experience with 1 133 patients. <i>J Heart Valve Dis</i> . 2006 Nov ; 15(6):768-75; discussion 775-6.
45	29	Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. <i>In vitro</i> haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2012 Jun ; 41(6):e166-72.
46	30	Informations présentées au 64 ^e congrès de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) à Lyon, les 26 et 27 mai 2011.
47	31	Zierer A. Late-onset driveline infections : the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2007 Aug ; 84(2):515-20.
48	34	Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. <i>In vitro</i> haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2012 Jun ; 41(6):e166-72.
49	37	FDA Panel review Summary of Safety and Probable Benefit - H040006 - AbioCor® Implantable Replacement Heart. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/H040006b.pdf .
50	37	Acker MA et al. Statement regarding the pre and post market assessment of durable, implantable ventricular assist devices in the United States. <i>Ann Thoracic Surg</i> 2012 ; 94(6) : 2147-58.
51	37	Latremouille C et al. Sub-Acute Animal Implantation of a Novel Bioprosthetic Artificial Heart. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2012 ; 32(4) : S174-S175.
52	37	Latremouille C et all. Animal studies with the Carmat bioprosthetic artificial heart. <i>Eur J Cardio-thorac Surg</i> 2015 accepted for publication.
53	37	Lettre aux actionnaires n° 4 - juillet 2013.
54	38	Lettre aux actionnaires CARMAT - janvier 2014.
55	40	paragraphes 3.13 p. 3 et 5.11 p. 16 de la norme Européenne ISO 14155 : 2012-05.
56	41	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. <i>European Heart Journal</i> (2008) 29, 2388-2442 (sur les 900 millions d'habitants des 51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie).
57	41	Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - <i>American Heart Association</i> and <i>American Stroke Association</i> .
58	42	Jhund PS et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003 : a population study of 5.1 million people. <i>Circulation</i> 2009 ; 119 : 515-523.
59	42	Purshouse K et al. Is There a Crisis in Heart Transplantation ? Reflection over 10 Years. <i>Open Journal of Organ Transplant Surgery</i> , 2012, 2, 1-4.
60	42	Baumwol J. Right heart failure and « failure to thrive » after left ventricular assist device : clinical predictors and outcomes. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2011 Aug ; 30(8):888-95.
61	42	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 - <i>European Heart Journal</i> (2012) 33, 1787-1847.
62	42	Site de la Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde - mai 2007.
63	42	Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - <i>American Heart Association</i> and <i>American Stroke Association</i> .
64	42	Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med</i> 2010 ; 362 : 2155-2165.
65	42	Perspectives de la population mondiale - Révision de 2006, Organisation des Nations unies - Département des affaires économiques et sociales, 2007.
66	42	Site de la Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde - mai 2007.
67	42	Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. <i>Med Clin North Am</i> . 2007 July ; 91(4): 537-ix.
68	42	http://www.cdc.gov/dhdsp/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16.
69	42	Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med</i> 2010 ; 362 : 2155-2165.
70	42	http://www.cdc.gov/dhdsp/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16.
71	42	Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. <i>Med Clin North Am</i> . 2007 July ; 91(4): 537-ix- Table 1.
72	42	Lundblad D et al. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events : The Northern Sweden MONICA study 1985 -2004. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> 2008, 8:17.



Note	Page	Référence
73	42	Vaccarino V et al. Sex Differences in Mortality After Acute Myocardial Infarction Changes From 1994 to 2006. Arch Intern Med. 2009 ; 169(19):1767-1774.
74	43	51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie, incluant notamment l'Europe de l'Est, la Russie et les pays du Golfe (se reporter à la note n° 56).
75	44	Kirklin JK et al. Sixth INTERMACS annual report : a 10,000-patient database. J Heart Lung Transplant 2014 ; 33(6): 555-64. (données uniquement pour les États-Unis et uniquement pour les dispositifs commercialisés - hors essais cliniques : http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Statistical_Summaries/Federal_Partners_Report_2014_Q3.pdf . Un registre EUROMACS est en cours de création - www.euromacs.org - mais ne met pas encore à disposition de statistiques publiques).
76	45	Les dispositifs indiqués en attente de récupération (Bridge to Recovery : BTR) ne sont pas mentionnés ici. En effet, leurs indications et leurs technologies sont très différentes. Ils ne peuvent fournir qu'une assistance limitée (environ 2 litres/minute vs. 9 litres/minute pour le cœur CARMAT) pour une durée très limitée (de quelques heures à quelques jours) et s'adressent à des patients sans détérioration ventriculaire permanente, qui ont besoin d'un support hémodynamique temporaire, par exemple après une intervention chirurgicale ou une hémorragie post-traumatique.
77	45	Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices : a moving target. Journal of the American College of Cardiology. 2013 ; 61(12):1209-21.
78	45	Kormos RL et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device : incidence, risk factors, and effect on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg ; 2010 ; 139(5):1316-24.
79	45	Potapov EV et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 2008 ; 27 : 1275-81.
80	45	Dang NC et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. J Heart Lung Transplant 2006 ; 25 : 1-6.
81	45	Klotz S et al. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. J Heart Lung Transplant 2010 ; 29 : 45-52.
82	45	Boyle AJ et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. J Heart Lung Transplant 2003 ; 22 : S205.
83	45	Fitzpatrick JR et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant 2008 ; 27 : 1286-92.
84	45	Fitzpatrick JR et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 2009 ; 137 : 971-977.
85	45	Takeda K et al. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. J Heart Lung Transplant 2014 ; 33(2):141-8.
86	46	Site internet HeartWare® HeartWare International 2013 Fourth Quarter and Year-End Results Conference Call - Thursday, February 27, 2014.
87	46	Hetzer R et al. Long-term biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump. J Heart Lung Transplant 2010 ; 29 : 822-4.
88	46	Loforte A et al. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump : An additional contribution. J Heart Lung Transplant 2010 ; 29 : 1443-4.
89	46	Meyer AL et al. Biventricular Implantation of the HeartWare HVAD in an Animal Study. 2011 Annual Meeting and Scientific Sessions, The International Society for Heart and Lung Transplantation http://www.abstracts2view.com/ishlt/
90	46	Zierer A. Late-onset driveline infections : the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg. 2007 Aug ; 84(2):515-20.
91	46	Toda K et al. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support Ann Thorac Surg. 2011 Sep ; 92(3):929-34.
92	46	Brenyo A et al. Risk of mortality for ventricular arrhythmia in ambulatory LVAD patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 May ; 23(5):515-20.
93	47	Backes D et al. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. Eur J Cardiothorac Surg (2012). doi : 10.1093/ejcts/ezs320.
94	47	Starling R et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. N Engl J Med 2014 ; 370 : 33-40.
95	47	Rossi M et al. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device ? Interact Cardiovasc Thorac Surg(2012)doi : 10.1093/icvts/ivs297.
96	47	Le lecteur est invité à effectuer ses propres recherches et à former sa propre opinion dans ce domaine. Par exemple, Jarvik 2000 (www.jarvikheart.com), Sunshine Heart (www.sunshineheart.com), etc.
97	47	www.syncardia.com - l'ensemble des informations concernant Syncardia sont tirées de leur site internet, sauf mention spécifique.
98	47	Les informations historiques sur le Jarvik 7 peuvent être consultées sur le site de la société Jarvik Heart www.jarvikheart.com .
99	47	www.intermacs.org - Statistical updates - Quarterly Statistical Report 2014 3 rd Quarter.
100	47	Jarozewski et al. The SynCardia freedom driver : A portable driver for discharge home with the total artificial heart. J Heart Lung Transplant 2011 Jul 30(7):844-845.
101	47	FDA (2004) - Summary of Safety and Effectiveness Data - PO30011 - disponible sur le site de Syncardia ou sur celui de la FDA.
102	48	Slepian MJ et al. The SynCardia total artificial heart : <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , and computational modeling studies. Journal of Biomechanics 46 (2013) 266-275.
103	48	Adapté de Strüber M et al. The Current Status of Heart Transplantation and the Development of « Artificial Heart Systems ». Dtsch Arztebl Int 2009 ; 106(28-29): 471-7.

Note	Page	Référence
104	49	Se référer au communiqué du 22 janvier 2015 - http://www.eunetha.eu/seed - http://www.earlydialogues.eu/has/
105	49	Adapté de : European Heart Network – Cardiovascular statistics 2008 - www.ehnheart.org .
106	49	Eurotransplant (registre des dons d'organes et transplantations pour l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Autriche, la Croatie et la Slovénie). www.eurotransplant.org .
107	49	Activité de prélèvement et de greffe : organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2010 - Édition octobre 2011 - Extraction des données mars 2011 - Site de l'Agence de Biomédecine.
108	50	Komoda T et al. Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant. J Heart Lung Transplant. 2008 Oct ; 27(10):1108-14.
109	50	Beyersdorf F. Heart Transplant and Artificial Heart Systems. Dtsch Arztebl Int. 2009 July ; 106(28-29): 469-470.
110	50	Liste des Produits et Prestations remboursables - LPP (ameli.fr) : le prix unitaire réglementé (arrêté du 29/11/2012) du HeartMate II® monoventriculaire est de 87 565 euros.
111	51	Lettre aux actionnaires n° 5 - janvier 2014
112	51	Lettre aux actionnaires n° 2 - juillet 2012
113	51	Lettre aux actionnaires n° 3 - janvier 2013
114	69	http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/citizen_summary_20120926_en.pdf .
115	69	http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ucm310927.htm .

Conception & réalisation  LABRADOR +33 (0)1 53 06 30 80

Photos : © CARMAT ; © Thinkstock

