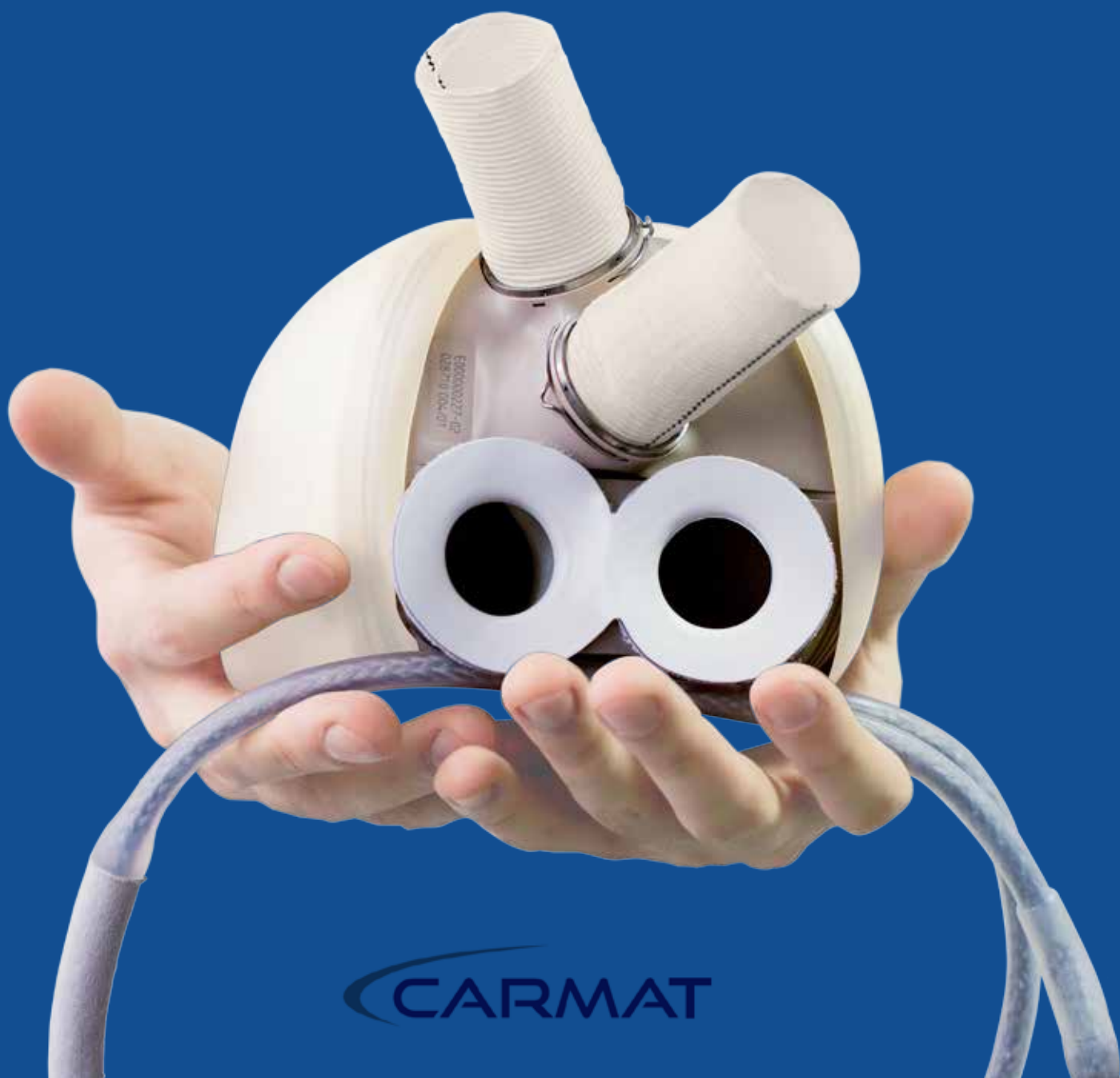


CARMAT

**Document
de Référence
2016**

Incluant le Rapport
Financier Annuel

***Le mimétisme
du cœur naturel***



CARMAT

REMARQUES GENERALES

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 2 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 2, 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 présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 22 mars 2017, 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.

SOMMAIRE

MOT DU PRÉSIDENT ET DU DIRECTEUR GÉNÉRAL	4
MISSION ET ENJEUX	6
PRÉSENTATION DE CARMAT	8
HISTORIQUE DE LA SOCIÉTÉ	10
CARMAT ET SES ACTIONNAIRES	12

1 DESCRIPTION DES ACTIVITÉS p. 15	3 INFORMATIONS FINANCIÈRES * p. 69	5 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL p. 115
1.1 L'insuffisance cardiaque p. 16	3.1 Commentaires sur l'activité de l'exercice 2016 p. 70	5.1 Structure juridique p. 116
1.2 Marchés adressables et acteurs présents p. 21	3.2 Comptes annuels 2016 p. 78	5.2 Capital social * p. 116
1.3 Le premier coeur artificiel bioprothétique autorégulé ... p. 26	3.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels 2016 p. 93	5.3 Principaux actionnaires * p. 127
1.4 Processus de mise sur le marché..... p. 31		5.4 Acte constitutif et status p. 129
1.5 Stratégie de la Société p. 37		5.5 Information sur la vie juridique de la Société sur l'exercice * ... p. 142
		5.6 Conventions réglementées . p. 144
2 FACTEURS DE RISQUES * p. 47	4 GOVERNEMENT D'ENTREPRISE p. 95	6 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES p. 147
2.1 Risques relatifs au marché sur lequel intervient la Société ...p. 48	4.1 Composition des organes d'administration et de direction de la Société * p. 96	6.1 Responsable du document de référence* p. 148
2.2 Risques relatifs à l'activité de la Sociétép. 50	4.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale .. p. 101	6.2 Contrôleurs légaux des comptes * p. 148
2.3 Risques réglementaires et juridiquesp. 56	4.3 Comités spécialisés p. 102	6.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts ... p. 150
2.4 Assurances et couverture des risques p. 60	4.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise * p. 104	6.4 Documents accessibles au public p. 150
2.5 Risques financiers p. 61	4.5 Rémunérations et avantages des dirigeants et administrateurs * p. 107	6.5 Informations sur les participations p. 150
2.6 Risques liés à l'organisation de la Sociétép. 66	4.6 Salariés et organisation * p. 112	6.6 Événements récents p. 150
2.7 Faits exceptionnels et litiges . p. 67		6.7 Tables de concordance p. 151
		6.8 Glossaire..... p. 154

Les éléments du rapport financier annuel sont clairement identifiés dans le sommaire à l'aide du symbole *.

MOT DU PRÉSIDENT

JEAN-CLAUDE CADUDAL

Comment résumer

L'année 2016 de CARMAT ?

En 2016, le Conseil d'Administration et les dirigeants de CARMAT ont préparé le déploiement stratégique de la Société à l'international en vue du marquage CE.

Une des priorités a été la sécurisation de la structure financière de la Société avec une augmentation de capital de 50 M€ au mois d'avril, pour faire face à cette nouvelle phase de développement. Notre actionnariat s'est ainsi diversifié avec l'arrivée d'investisseurs stratégiques prestigieux comme Bpifrance, Air Liquide et deux family offices internationaux, sans oublier le soutien de nos actionnaires historiques de référence.

En parallèle, nous avons poursuivi activement notre stratégie d'accès au marché en lançant le processus de certification pour le marquage CE avec DEKRA, un des leaders mondiaux des services de certification. Durant l'été, le protocole clinique de l'étude PIVOT a été approuvé par l'ANSM et le comité de protection des patients (CPP). Nous avons implanté la prothèse chez le 1^{er} patient de l'essai à la fin du mois d'août. Malheureusement, comme vous le savez le patient est décédé 47 jours après alors qu'il s'appretait à rentrer chez lui. Le fonctionnement du cœur CARMAT n'est pas en cause dans ce décès, mais l'essai a été suspendu pour répondre aux différentes interrogations de l'ANSM.

L'arrivée de Stéphane Piat a-t-elle donné une nouvelle impulsion au projet ?

L'année 2016 a également été marquée par l'évolution de la gouvernance d'entreprise. Le Conseil d'Administration a été renforcé par l'arrivée d'un cardiologue et entrepreneur chevronné en la personne du Docteur Antonino Ligresti, représentant d'un des deux family offices ayant participé à la levée de fonds de 50 M€. Début septembre, Stéphane Piat a pris la direction générale de la société. Pour nous, il s'agissait d'assurer une transition naturelle entre une étape de conception-essais,



qui a été réalisée avec la conviction et l'engagement forts de Marcello Convit, et l'étape suivante, celle de positionnement de CARMAT sur une trajectoire internationale de leader de l'assistance circulatoire bi-ventriculaire au service des patients souffrant de l'insuffisance cardiaque terminale. L'arrivée de Stéphane Piat, réputé pour sa grande expertise dans le domaine de la cardiologie et du développement commercial de dispositifs médicaux, est un atout majeur pour le positionnement de CARMAT au niveau mondial. Son ambition, partagée par l'ensemble des équipes CARMAT, est de commercialiser le 1^{er} cœur bio prothétique autorégulé au monde et d'offrir ainsi une solution thérapeutique à des milliers de patients. Sa mission est de faire évoluer CARMAT d'un projet de start-up vers une entreprise technologique à vocation internationale.

Quel est l'impact du décès du 5^e patient sur ces ambitions ?

Je ne peux pas cacher que cela a été un choc durement ressenti par tous, d'autant que nous escomptions un retour rapide du patient à son domicile et que par ailleurs le système autorégulé, que nous avons eu l'autorisation de mettre en place en mode totalement automatique, a donné pleine satisfaction pendant les 47 jours de son fonctionnement. Nous avons pu observer pour la première fois le cycle circadien du patient, montrant que le débit sanguin fourni par la prothèse suivait les besoins du patient à l'identique d'un cœur humain.

Les analyses ont démontré un fonctionnement normal de la prothèse. De même que pour les autres patients, à qui je rends à nouveau hommage aujourd'hui, nous n'avons pas constaté d'hémolyse ou de thrombose. Les cinq implantations ont permis de vérifier le comportement de la prothèse sur une période de fonctionnement cumulé de près de 2 années. Il ressort de ces essais que la procédure chirurgicale est établie et que les caractéristiques hémodynamiques et bio-compatibles de

la prothèse ainsi que ses fonctionnalités sont confirmées à ce stade des essais cliniques. De plus, trois des cinq patients étaient soit rentrés chez eux soit en situation de pouvoir le faire, ce qui répond à notre objectif de proposer un confort de vie aux malades.

Même si les essais n'ont pas conduit à une survie individuelle escomptée chez certains patients, le cœur artificiel CARMAT est aujourd'hui une réalité qui répond à des besoins médicaux actuellement non couverts.

La communication de CARMAT est souvent perçue comme étant en décalage par rapport à la réalité clinique, pourquoi ?

Nous appliquons une règle claire obéissant aux deux principes de la recherche clinique, respect des patients, respect du secret médical, et ne comptons pas y déroger. Il est évident que si

nous étions confrontés à un dysfonctionnement du système CARMAT, nous avons le devoir d'assurer la transparence vis-à-vis de toutes les parties-prenantes au projet.

Comment voyez-vous l'année 2017 ?

Nous avons montré que ce qui était un rêve il y a 10 ans, un cœur artificiel véritable substitut à la greffe, devient aujourd'hui une réalité.

En 2017, CARMAT entre dans une phase de développement d'entreprise en vue de conquérir le marché mondial, qui sera soutenu par le renforcement de l'équipe de management de la Société.

Il s'agit d'une nouvelle étape de son histoire, qui nous permettra de créer de la valeur sur le long terme pour l'ensemble de nos parties prenantes.

MOT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

STÉPHANE PIAT



L'année 2016 a représenté une phase de transition importante dans la vie de la Société. Sur le plan clinique et réglementaire en particulier, nous avons finalisé l'essai de faisabilité, démarré l'étude pivot et engagé le processus de marquage CE préalable à la commercialisation du cœur artificiel. Cette année a été riche d'enseignements avec par exemple l'utilisation pour la première fois du système d'autorégulation de la prothèse dont les résultats sont très prometteurs.

L'expérience acquise nous a permis de cristalliser la stratégie d'obtention du marquage CE, de définir précisément le plan d'actions nécessaire à notre succès, de réaffirmer la vision de la Société et ses valeurs.

En 2017, notre premier objectif consistera ainsi en la reprise de l'étude Pivot dans les meilleurs délais. Nous aimerions atteindre un rythme de recrutements de patients soutenu et nous mettrons tout en oeuvre pour déployer nos

activités cliniques à l'international de façons à obtenir le marquage CE dans des délais cohérents avec de ce qui avait été indiqué l'an dernier. Nous poursuivrons les discussions avec de nouveaux centres étrangers et continuons la formation de leurs équipes chirurgicales.

Notre second objectif sera d'ordre technique : nous souhaitons poursuivre la mécanisation de nos procédés industriels, et augmenter notre capacité de production.

Nous continuerons à faire évoluer et à renforcer notre organisation pour atteindre ses objectifs, en développant notamment la communication autour de notre formidable projet.

Nous entrons aujourd'hui avec enthousiasme et confiance dans cette nouvelle étape de développement de CARMAT, en vue de la conquête d'un marché mondial.

MISSION ET ENJEUX

CARMAT, avec son cœur artificiel, a pour mission de fournir aux médecins des technologies novatrices pour sauver des vies et améliorer la qualité de vie de patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale. A terme, la société vise à devenir l'alternative n°1 à la transplantation cardiaque. CARMAT s'appuie sur l'engagement de ses équipes et le support de ses actionnaires

CARMAT ambitionne ainsi de répondre à un enjeu de santé publique majeur lié aux maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, première cause de mortalité dans le monde. Plus particulièrement, CARMAT vise à apporter une

solution pérenne au traitement de l'insuffisance cardiaque terminale, maladie pour laquelle il n'existe que très peu d'options efficaces aujourd'hui, principalement la transplantation cardiaque.

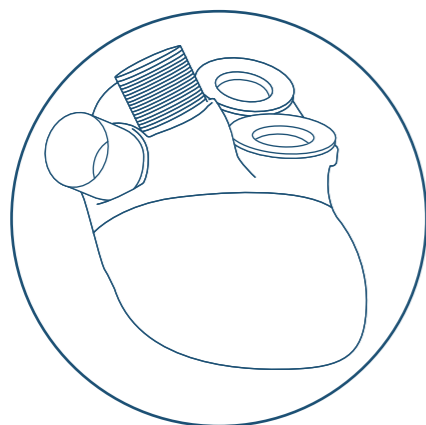
L'insuffisance cardiaque est une maladie évolutive qui touche 20 millions de patients en Europe et aux États-Unis. Parmi cette population, des dizaines de milliers de personnes sont en phase terminale de la maladie. Le nombre de greffons humains disponible n'est que de 4.000 à 5.000 par an. Le cœur artificiel CARMAT est destiné à offrir une solution pérenne à ces patients qui se trouvent face à une impasse thérapeutique.

MARCHE

Un marché en forte croissance et à fort potentiel avec plus de 100 000 patients victimes de l'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale chaque année

**SEULEMENT
5 000 GREFFONS
DISPONIBLES
PAR AN**

PROTHESE 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.

Biomatériaux à base de péricarde

- Le péricarde bovin ou l'ePTFE sont les seuls composants en contact avec le sang.
- Valves péricardiques.

Autorégulation grâce aux capteurs embarqués.

BIEN ETRE PATIENT



Système portable approuvé : Le patient implanté doit être en mesure de rentrer chez lui.

Ce système est désormais disponible pour tous les patients de l'étude pivot en cours

EQUIPE CARMAT



Conseil d'administration de 8 administrateurs, dont 4 indépendants et 2 experts reconnus à l'international de la cardiologie.

Une équipe de 56 personnes au 31 décembre 2016, composée de 20 femmes et 36 hommes et comprenant 2 médecins, 34 ingénieurs, et 6 techniciens supérieurs diplômés.



Stéphane Piat remplace en 2016 Marcello Conviti au poste de Directeur Général afin de définir et accompagner la stratégie commerciale de CARMAT pour adresser le marché



NOUVEAU FINANCEMENT 2016

**Financement
50 M€**

Nouveaux moyens financiers apportés à CARMAT pour poursuivre son projet. Avec le soutien de ses actionnaires MATRADÉFENSE et TRUFFLE CAPITAL, mais également via l'arrivée de nouveaux investisseurs, dont AIR LIQUIDE et BPI France au travers du Programme des Investissements d'Avenir, CARMAT renforce ses fonds propres pour un montant de 50 M€.

PRÉSENTATION DE CARMAT

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.

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 Défense (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.

Ce partenariat unique associe :

- l'expérience de plus de 30 ans du Professeur Alain Carpentier, 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 Défense (Airbus Group)

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 ainsi 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.

A ce jour, le cœur artificiel CARMAT met en avant 3 aboutissements techniques majeurs, conduisant à observer des avantages concurrentiels indéniables par rapport aux autres dispositifs médicaux du marché :

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

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

- Une attention particulière à la qualité de vie des patients, avec le développement d'équipements externes légers et un fonctionnement silencieux.

CARMAT vise le marquage CE pour être en mesure de commercialiser sa prothèse au cours des prochaines années. Dans ce but, CARMAT soumet pour analyse et revue à un organisme de certification, DEKRA, les éléments d'un dossier comprenant une partie technique et une partie clinique. La partie clinique du dossier comprendra les résultats cliniques obtenus durant les essais précliniques, l'étude de faisabilité portant sur 4 patients finalisée début 2016 et l'étude pivot démarrée en août 2016.

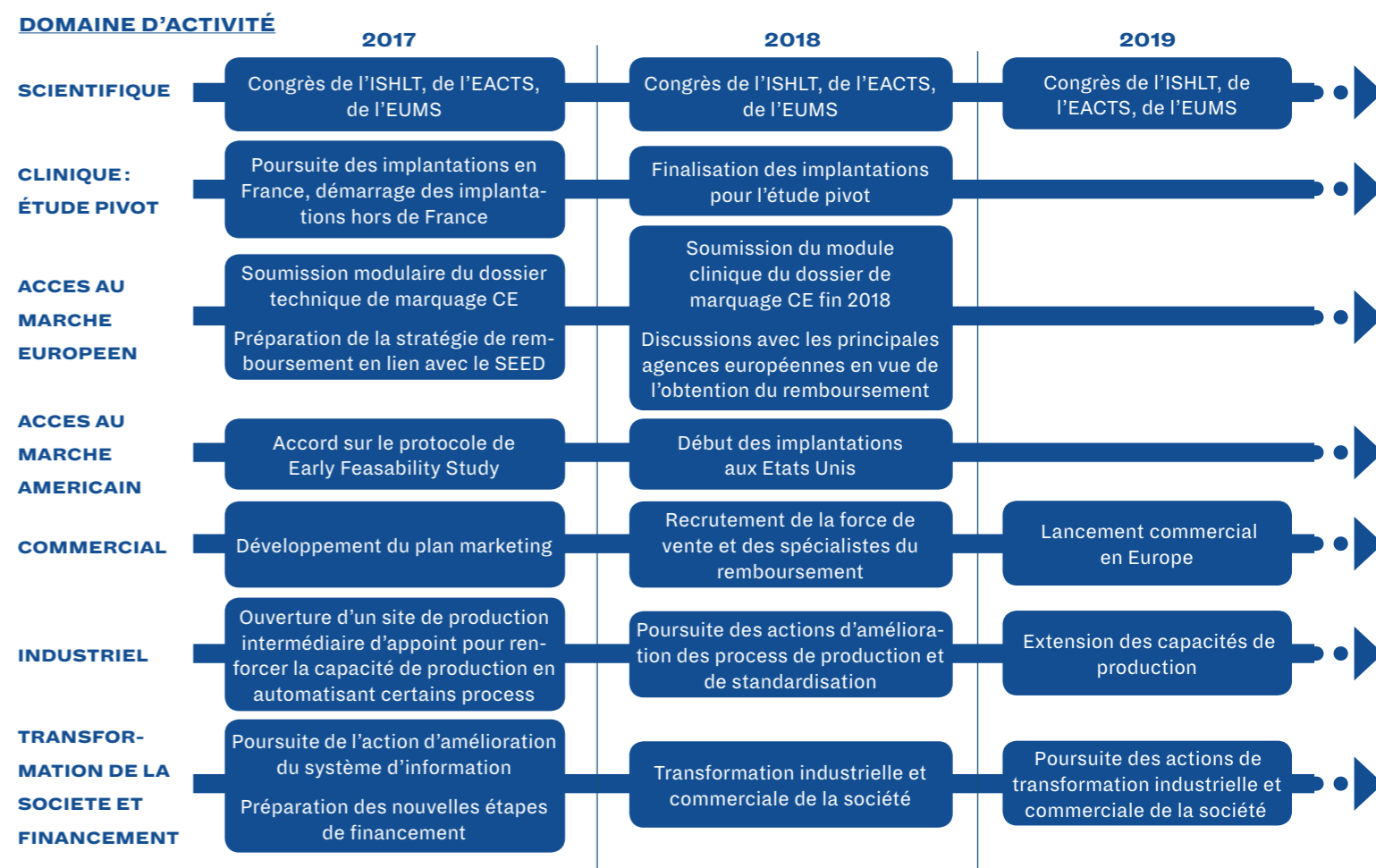
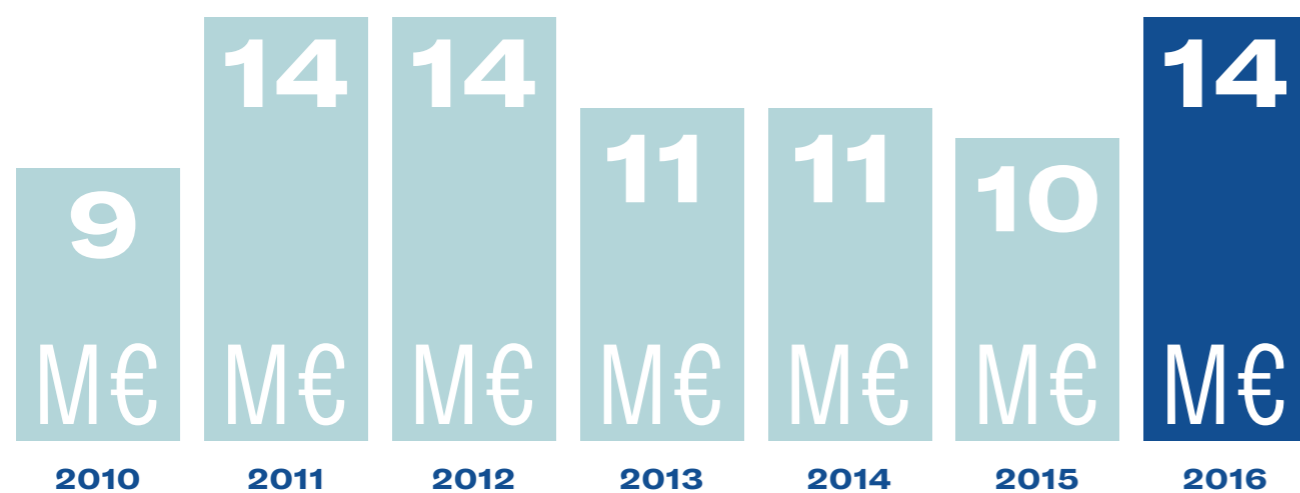
A la date du dépôt du présent document de référence, l'étude pivot a été suspendue suite au décès du 1er patient de cette étude. La Société confirme que la prothèse a fonctionné correctement, le décès étant lié à une erreur de manipulation des batteries par le patient. CARMAT collabore avec l'ANSM pour une reprise des essais cliniques dès que possible, en visant notamment un renforcement de l'accompagnement

des patients afin de minimiser les risques en post-opératoire. Sur cette base, le calendrier prévisionnel du projet est présenté ci-dessous.

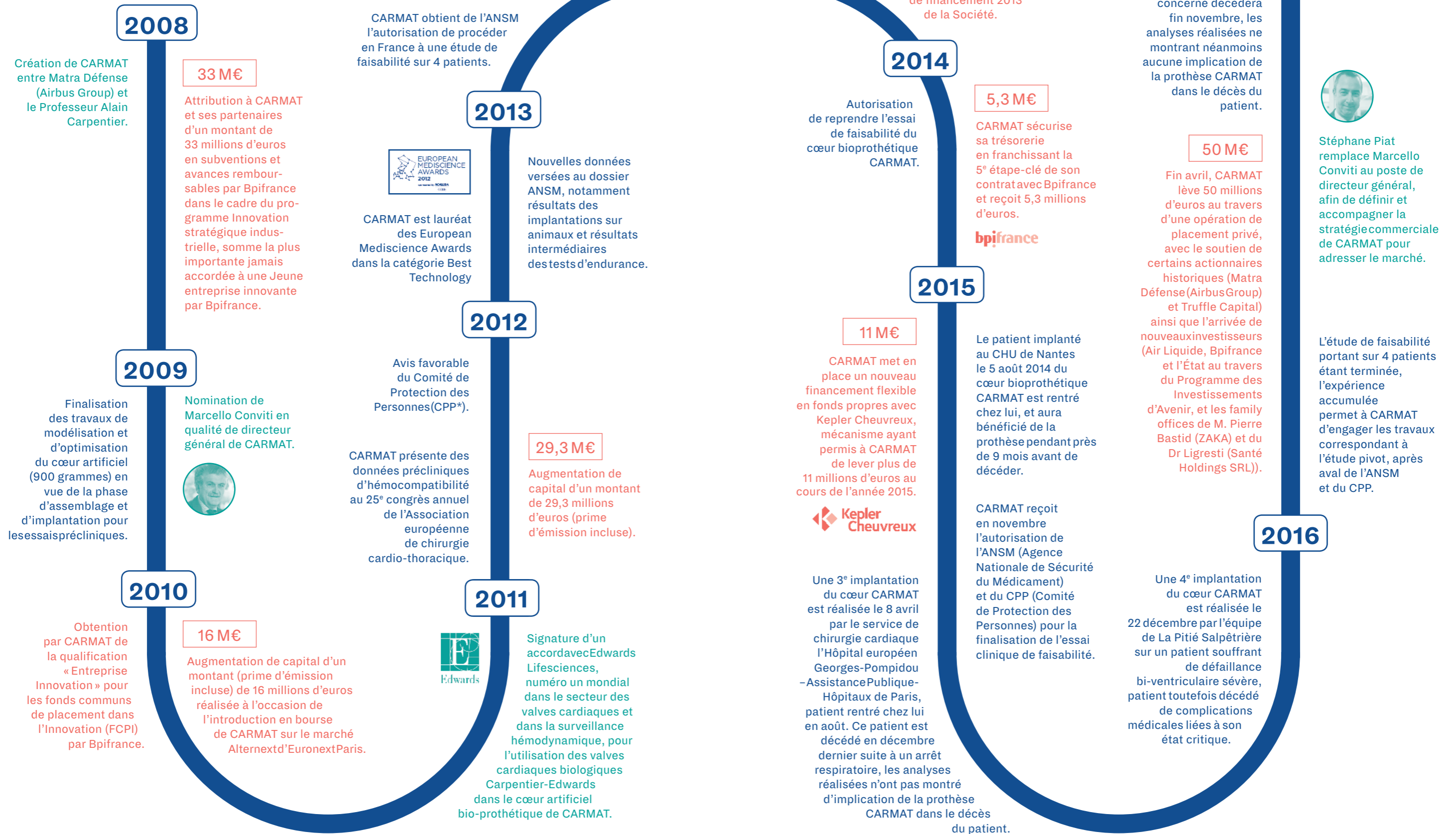
Le développement industriel et commercial, au-delà de l'obtention du marquage CE, occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement 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 complémentaires seront nécessaires, au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler.

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.

EVOLUTION DES DÉPENSES DE R&D

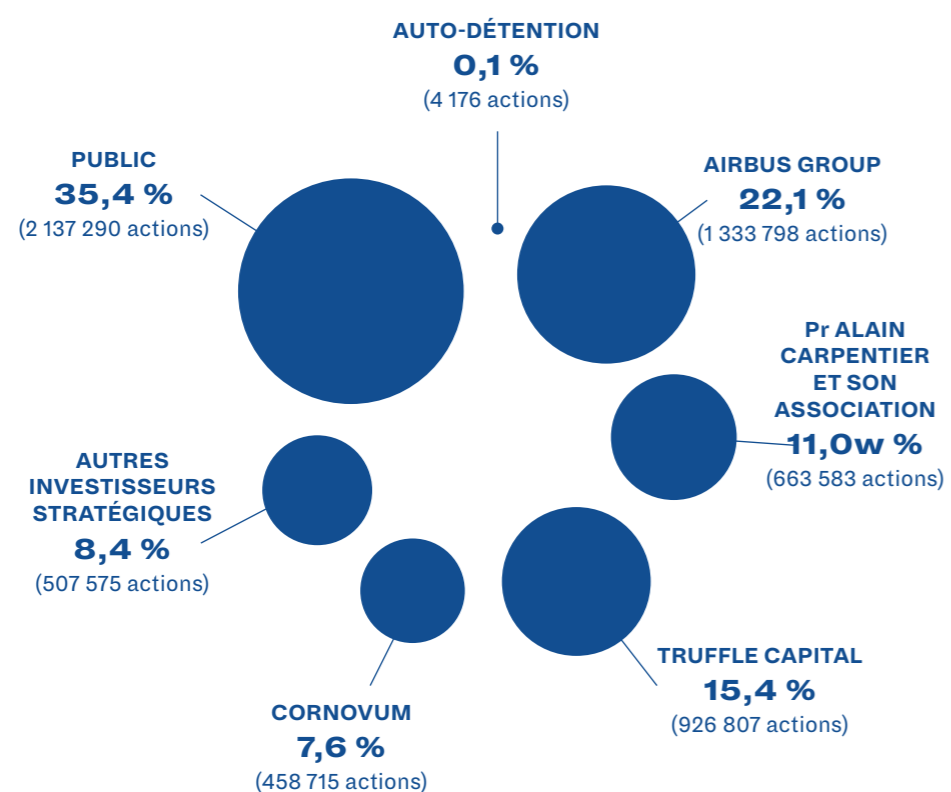


HISTORIQUE DE LA SOCIÉTÉ



CARMAT ET SES ACTIONNAIRES

ACTIONNARIAT AU 31 DÉCEMBRE 2016



COUVERTURE ANALYSTES

Broker	Opinion	Objectif de cours	Potentiel (par rapport au cours de l'action au 31 décembre 2016)
Gilbert Dupont	Acheter	54,00 €	+ 88 %
Invest Securities	Neutre	35,00 €	+ 22 %
Portzamparc	Renforcer	34,30 €	+ 19 %

FICHE D'IDENTITÉ DE L'ACTION CARMAT

Marché de cotation	Nombre d'actions en circulation (31 décembre 2016)	Mnémonique et code ISIN	Cours de l'action et capitalisation (31 décembre 2016)	Liquidité moyenne (sur 12 mois en 2016)	Statuts
Alternext d'Euronext Paris	6 031 944	ALCAR FR0010907956	28,71 € / action 173,2 M€	4 320 actions / jour	ELIGIBLE PEA PME

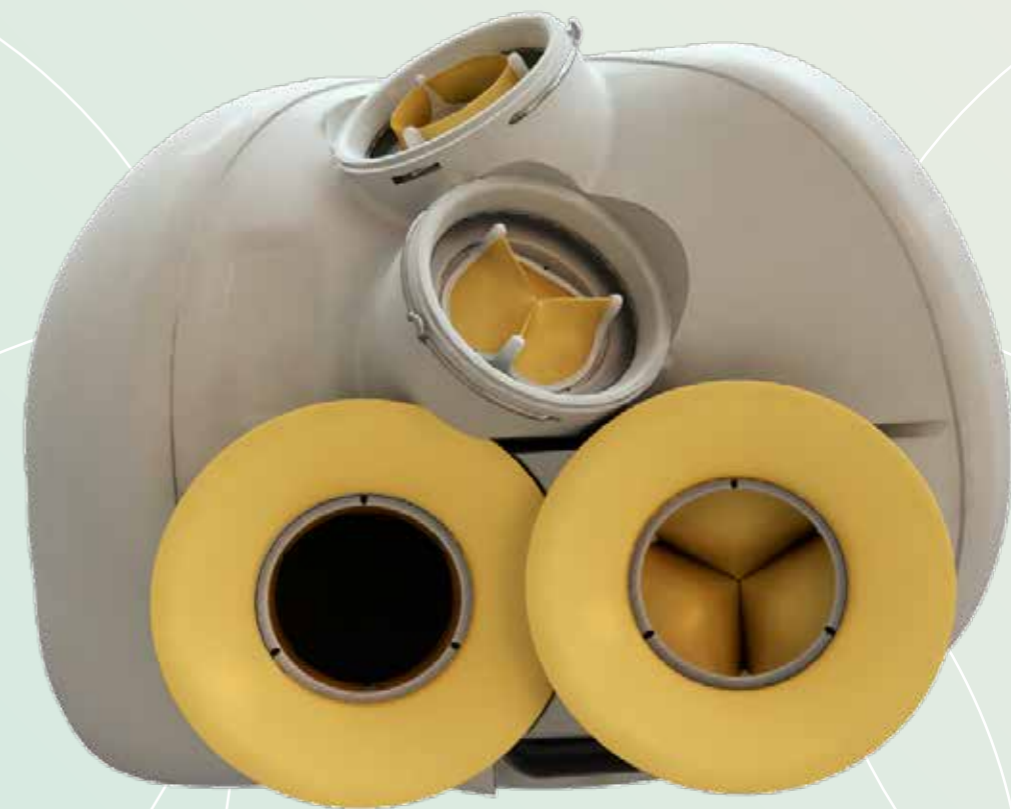
CONTACTS

Président	Directeur général	Directeur Financier & responsable des relations investisseurs	Siège social	Site internet
Jean-Claude Cadudal	Stéphane Piat	Benoît de la Motte + 33 1 39 45 64 50 contact@carmatsa.com	36, avenue de l'Europe Vélizy- Villacoublay France	www.carmatsa.com



1

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS



1.1 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

1.1.1 PATHOLOGIE ET ÉTHIOLOGIES *

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 systolique⁰¹, 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

⁰¹ 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.

est de fait l'insuffisance cardiaque gauche⁰². C'est pourquoi l'insuffisance cardiaque progresse fréquemment du ventricule gauche au ventricule droit.

Jusqu'à 30% des patients dont l'insuffisance cardiaque gauche est traitée par un dispositif d'assistance ventriculaire gauche développent une insuffisance cardiaque droite^{03, 04, 05, 06}.

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 diagnostic⁰⁷, plus de 40% de décès dans l'année qui suit la première hospitalisation⁰⁸.

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.

⁰² 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.

⁰³ 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.

⁰⁴ Boyle AJ et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003 ; 22 : S205.

⁰⁵ 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.

⁰⁶ 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.

⁰⁷ 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.

⁰⁸ 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 déterminant⁰⁹ :

- 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 II¹⁰.

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

¹⁰ 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 cardiaques.

⁰⁹ 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.

1.1.2 EPIDÉMIOLOGIE, PRÉVALENCE ET INCIDENCE

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

La prévalence de l'insuffisance cardiaque peut être estimée entre 1 et 2 % en ce qui concerne les pays occidentaux et l'incidence se situe entre 5 et 10 cas pour 1 000 personnes par an¹¹.

En Europe, cette pathologie touche environ 2% de la population générale^{12, 13} soit environ 15 millions d'Européens^{14, 15}. 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 ans¹⁶.

Aux États-Unis, plus de 5,8 millions de personnes étaient atteintes d'insuffisance cardiaque en 2012, avec une

¹¹ Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.

¹² Cowie MR, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-225.

¹³ 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.

¹⁴ Remme WJ et al. Public awareness of heart failure in Europe : first results from SHAPE. *Eur Heart J* 2005 ; 26:2413-2421.

¹⁵ 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).

¹⁶ 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.

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 2030¹⁷, portant la population atteinte à plus de 8 millions d'individus.

Par ailleurs, il ressort que l'insuffisance cardiaque chronique terminale à fraction d'éjection altérée*, marché cible de CARMAT, toucherait elle 4,1 millions de personnes en Europe et aux États Unis^{18, 19} (personnes de moins de 75 ans).

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 bêta-bloquants* et les diurétiques*²⁰ ou les stents coronaires.

En effet, le paradoxe est que la disponibilité de ces

¹⁷ 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.

¹⁸ The ECHOES study, Midlands, UK: Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet*. 2001 Aug 11;358(9280):439-44.

¹⁹ CARLA study, Sachsen-Anhalt, Germany: Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, et al. (2013) Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population.

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.

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 ans.

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.

1.1.3 ENJEUX ÉCONOMIQUES

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 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

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

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.

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.

MÉDICAMENTS

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

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

- des anticoagulants* et des antiagrégants plaquet-taires* pour prévenir la formation de caillots ;
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion* pour réduire la résistance vasculaire ;
- des bêtabloquants 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.

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.

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,

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.

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

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 1.2.2 « 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.

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 Christiaan 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.

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.

Aujourd'hui, la survie des transplantés cardiaques est légèrement supérieure à 50% à 10 ans³². La survie après 1 an a progressé de 76% à 87% durant les 20 dernières années³³.

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

La première raison 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

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 Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. 2016 Oct;35(10):1158-1169.

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.

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 du receveur, qui doit être généralement, dans la pratique, inférieur à 65 ans, même si aucune législation n'existe en la matière, 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.

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 :

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>.

	France *	Etats Unis **	Allemagne ***	Royaume Uni ****
Transplantations	423	2 066	292	193
Patients en liste d'attente	364	3 634	842	246

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

** : 2014 - > 18 ans - Organ Procurement and Transplantation Network - Scientific Registry of Transplant Recipients.

*** : 2014 - Eurotransplant statistics.

**** : 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.

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

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

L'institut Milliman a publié un rapport détaillé en 2014 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) :

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.

1.2 MARCHÉS ADRESSABLES ET ACTEURS PRÉSENTS

1.2.1 CHIFFRES DES MARCHÉS ADRESSABLES PAR CARMAT

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 1.2.2 « 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 européens³⁹ et 5,8 millions de patients aux États-Unis⁴⁰, soit un total d'environ 20,8 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

³⁹ 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).

⁴⁰ Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - American Heart Association and American Stroke Association.

chronique ou aiguë terminale, âgés de moins de 70 ans, ne pouvant être transplantés, sans contre indication évidente comme le cancer, réduisant leur espérance de vie à moins de 6 mois.

Il est communément admis 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 478 400 patients⁴¹ ;
- 38% de cette population est âgée de moins de 70 ans, soit une population adressable d'environ 182 000 patients^{42, 43} ;
- environ 5 000 patients éligibles seront transplantés au cours d'une année ; et
- la compatibilité anatomique respective pour les hommes et des femmes du cœur CARMAT est de 86 et 14% respectivement (avec une pondération de 80 / 20 entre hommes et femmes) ;

⁴¹ 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.

⁴² 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).

⁴³ Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - American Heart Association and American Stroke Association.

alors, le nombre de patients potentiels pour l'indication d'insuffisance chronique terminale de classe IV s'établirait

à environ 126 700 patients en Europe et aux États-Unis.

1.2.2 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 1.1.4 « 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 assistances 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 ci-après « Cœurs artificiels orthotopiques totaux »), cette indication s'est considérablement développée,

en Amérique du Nord mais aussi dans d'autres pays européens comme l'Allemagne.

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.)

DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE ⁴⁴

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®.

Et plus récemment, en avril 2016, le groupe Abbott et Saint Jude Medical ont annoncé leur fusion, valorisant ainsi Saint Jude Medical à environ 25,0 milliards de dollars. Le nouvel ensemble se positionne en tant que leader mondial des dispositifs médicaux, avec des applications dans le domaine cardiaque, le traitement du diabète, ou encore des troubles de la vision.

⁴⁴ 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.

Les produits de Thoratec®, entité appartenant désormais au groupe Abbott, 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.

La plus large diffusion des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche a toutefois entraîné une augmentation des besoins en assistance biventriculaire ⁴⁵. 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 droite ⁴⁶. L'indication d'ajout d'un dispositif d'assistance ventriculaire droite représente jusqu'à 37% des cas selon les études ^{47, 48, 49, 50}.

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 ^{51, 52, 53}. 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

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.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ 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.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ Boyle AJ et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. *J Heart Lung Transplant* 2003 ; 22:S205.

⁵¹ 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.

⁵² 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.

⁵³ 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.

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).

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, à savoir la société HeartWare®, a exprimé l'intention de rechercher son approbation en tant que dispositif d'assistance ventriculaire droite ⁵⁴. Cette société a été acquise par Medtronic en août 2016, pour une valorisation totale de 1,0 milliard de dollars.

Quelques dispositifs d'assistance ventriculaire gauche à pompe centrifuge et à débit constant ont été testés à titre expérimental pour l'assistance biventriculaire ^{55, 56}. 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. »

COEURS 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 Syncardia ⁵⁷. Après avoir connu des difficultés financières (« Chapter 11 »), la société a reçu en

⁵⁴ Site internet HeartWare® HeartWare International 2013 Fourth Quarter and Year-End Results Conference Call - Thursday, February 27, 2014.

⁵⁵ Hetzer R et al. Long-term biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump. *J Heart Lung Transplant* 2010 ; 29:822-4.

⁵⁶ Loforte A et al. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump: An additional contribution. *J Heart Lung Transplant* 2010 ; 29:1443-4.

⁵⁷ www.syncardia.com – l'ensemble des informations concernant Syncardia sont tirées de leur site internet, sauf mention spécifique.

septembre 2016 le soutien du fonds de private equity Versa Capital Management, soutien susceptible de relancer de manière pérenne cette société.

Le dispositif commercialisé par Syncardia® 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 commercialisation⁵⁸. Syncardia a annoncé la 1000e implantation de son cœur artificiel en février 2012, soit 19 ans après le premier implant de décembre 1982.

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 heures⁵⁹.

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 suivant⁶⁰ :





	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) - 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

⁵⁹ 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.

⁶⁰ 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.

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.

Ainsi, face à ses principaux concurrents du marché, qu'ils soient positionnés sur le marché des cœurs artificiels orthotopiques totaux ou des dispositifs d'assistance ventriculaire, CARMAT présente des atouts significatifs :

	Coeur artificiel CARMAT	Coeur artificiel SYNCARDIA	Dispositif ventriculaire THORATEC	Dispositif ventriculaire HEARTWARE
Visuel de la prothèse				
Information corporate	Société cotée Levée de fonds de 50 millions d'euros en avril 2016	Procédure « Chapter 11 » Soutien par le fonds de private equity Versa Capital Management à partir de septembre 2016	Acquis par Saint Jude Medical en 2015 pour 3,3 milliards de dollars	Acquis par Medtronic en 2016 pour 1,0 milliard de dollars
Mise sur le marché	En attente Etude pivot en cours	Approbation de transplantation en attente de greffe : octobre 2004 Etude pour approbation de transplantation définitive : en cours	Approbation de transplantation en attente de greffe : avril 2008 Approbation de transplantation définitive : janvier 2010	Approbation de transplantation en attente de greffe : novembre 2012 Etude pour approbation de transplantation définitive : en cours
Technologie	Coeur artificiel bioprothétique, hémocompatible, pulsé	Coeur artificiel pneumatique, mise au point dans les années 70' (Jarvik 7)	Dispositif ventriculaire à pompe axiale	Dispositif ventriculaire à pompe centrifuge
Avantages / Inconvénients	Biocompatibilité des matériaux utilisés, minimisant les risques d'accidents vasculaires ou d'hémorragies Autorégulation du système, en fonction des besoins physiologiques du patient Fonctionnement facilitant la qualité de vie du patient	Risques de thrombose, d'hémorragie ou d'infection relativement élevés du fait du recours à des matériaux non biocompatibles en contact avec le sang des patients (recours à des anticoagulants) Conception du produit avec recours à une technologie pneumatique limitant la qualité de vie des patients (taille du dispositif)	Système qui peut être pertinent en tant que solution temporaire. Risques de thrombose élevés du fait du recours à des matériaux non biocompatibles en contact avec le sang des patients (recours à des anticoagulants) Risque de défaillance du ventricule droit Vitesse de fonctionnement fixe, ne s'adaptant pas aux besoins du patient. Complications rénales et hépatiques à moyen terme Complications liées au maintien du cœur natif (régurgitation de la valve aortique, arythmies ventriculaires, ...)	

⁵⁸ Les informations historiques sur le Jarvik 7 peuvent être consultées sur le site de la société Jarvik Heart www.jarvikheart.com.

1.3 LE PREMIER COEUR ARTIFICIEL BIOPROTHETIQUE AUTOREGULE

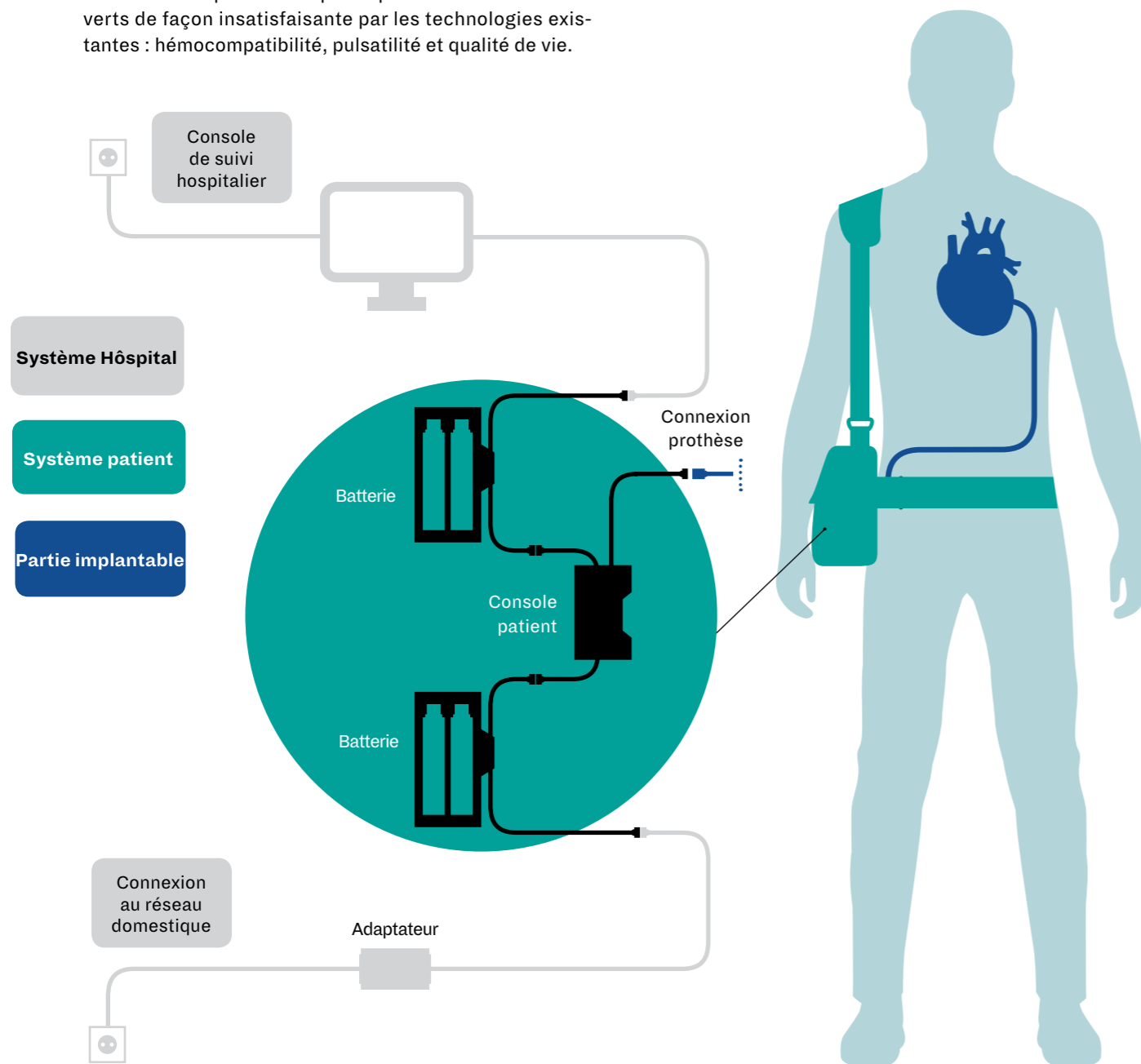
1.3.1 POSITIONNEMENT

Le cœur artificiel CARMAT est destiné à offrir une solution pérenne aux patients en insuffisance cardiaque terminale qui se trouvent face à une impasse thérapeutique du fait du manque de greffons humains.

Les innovations portées par le cœur artificiel CARMAT visent dans un premier temps à répondre aux besoins couverts de façon insatisfaisante par les technologies existantes : hémocompatibilité, pulsatilité et qualité de vie.

En fonction des bénéfices démontrés en termes de durée de vie, le cœur artificiel CARMAT pourrait ensuite s'adresser à des patients bénéficiant d'un meilleur pronostic. A terme, il pourrait devenir l'alternative n°1 à la transplantation cardiaque.

CARMAT proposera un prix qui permettra à terme au système de santé d'être effectif par rapport aux coûts soutenus pour les solutions utilisées aujourd'hui.



Source CARMAT – Schéma de principe de fonctionnement

1.3.2 DESCRIPTION TECHNIQUE ET FONCTIONNELLE

Comme présenté en page précédente, 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.

LA PROTHÈSE

la prothèse cardiaque et le raccordement 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 d'actionnement servant d'intermédiaire pour déployer une membrane qui propulse 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 par une membrane souple hybride en 2 volumes, un pour le sang, un pour le liquide d'actionnement. Le déplacement de cette membrane reproduit le caractère viscoélastique du muscle cardiaque et agit de la même façon sur le sang, expulsant 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 intégré à la prothèse régule le débit en fonction des besoins des patients à partir d'informations données par des capteurs et traitées par un microprocesseur.

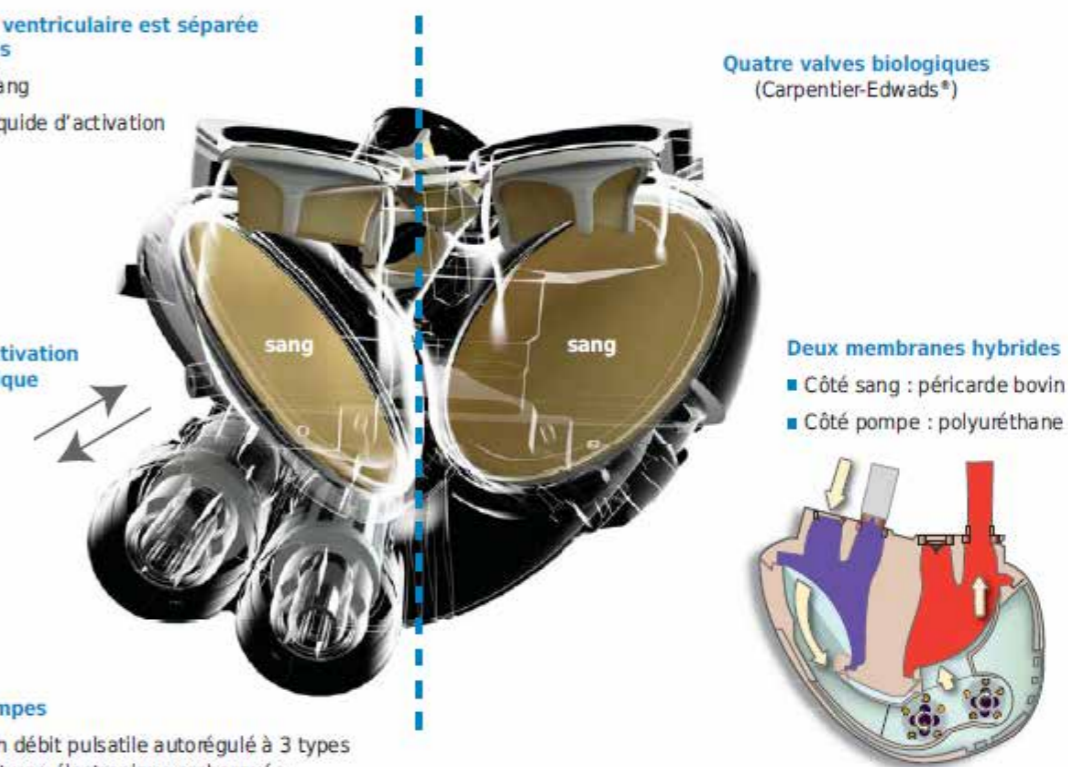
Un sac externe souple contient le liquide d'actionnement et bat au rythme cardiaque.

Chaque cavité ventriculaire est séparée en deux parties

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

Quatre valves biologiques (Carpentier-Edwards*)

Liquide d'activation hydraulique



Deux micropompes

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

Source CARMAT – Fonctionnement du projet de cœur artificiel bioprothétique.

LA CONNEXION ÉLECTRIQUE

Le transfert de l'énergie de la console de suivi ou des batteries portables vers la prothèse se fait 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 connecteur implantable qui offrira la possibilité de traiter les infections potentielles, point de différenciation supplémentaire. Cette solution sera incorporée dans un proche avenir, en attendant la mise en place de solutions complètement implantables.

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 à l'équipe médicale de piloter la prothèse durant l'implantation, et d'en assurer le suivi lors des visites de contrôle périodiques, et permet également le téléchargement en fonctionnement de nouvelles fonctionnalités ou versions des logiciels de la prothèse, comme par exemple, le logiciel qui permet l'adaptation automatique aux besoins métaboliques du patient.

La console 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.

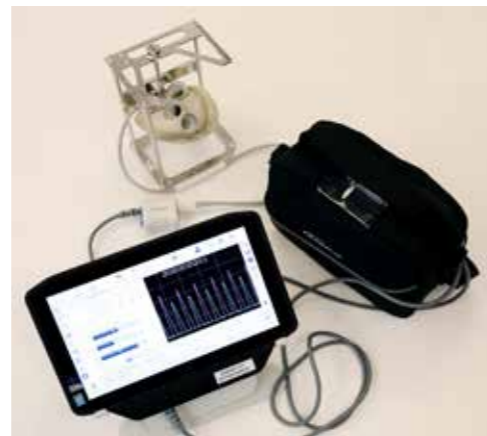
LE SYSTÈME PATIENT

Les systèmes utilisés par 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.
- 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 accessoires complémentaires comme le chargeur de batteries, les moyens de connexion au réseau électrique de son domicile, les sacs ou 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.



Source CARMAT – Console de suivi, système patient et connexions

1.3.3 INNOVATIONS ET AVANTAGES CONCURRENTIELS

A ce jour, le cœur artificiel CARMAT met en avant 3 aboutissements techniques majeurs, conduisant à observer des avantages concurrentiels indéniables par rapport aux autres dispositifs médicaux du marché :

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

- Le premier projet de cœur artificiel intelligent qui apporterait une réponse immédiate et automatique aux besoins métaboliques du patient ;
- Une attention particulière à la qualité de vie des patients, avec le développement d'équipements externes légers et un fonctionnement silencieux.

A 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 aux patients.

HÉMOCOMPATIBILITÉ

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 :

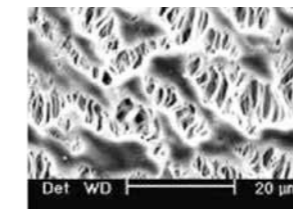
- l'hémodynamique, respect de l'écoulement sanguin, qui doit interdire les stases (l'accumulation et la stagnation anormales de sang) ou le « cisaillement » des hématies (shear stress). Cet enjeu recouvre également l'aspect lié à la variabilité nécessaire dont doit faire preuve un dispositif visant à suppléer ou à remplacer le fonctionnement d'origine du cœur naturel. L'organe doit en effet assurer un flux non continu de sang et ce en fonction de l'activité de l'individu. Cette contrainte essentielle est aujourd'hui couverte par l'effet pulsé dont dispose la prothèse CARMAT ;
- 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 pulsatile 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 par hypothèse un recouvrement protéique* continu adhérent sur l'ensemble des surfaces en contact direct avec le sang.

Membrane biosynthétique



Ventricule en PTFE microporeux



Interface biosynthétique avec les oreillettes



Valve péricardique Carpentier-Edwards®



Source CARMAT – Matériaux hémocompatibles

⁶¹ 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.

⁶² Aupart 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.

AUTORÉGULATION

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. 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 ;
- 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.

AUTRES AVANTAGES CONCURRENTIELS

- Miniaturisation / Implantabilité :

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 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. Respecter la contrainte d'un volume ventriculaire le plus élevé possible pour éviter de fonctionner en permanence à fréquence élevée, 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.

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.

Segmentation de sections d'images scanner → Reconstruction 3D des organes → Retrait du cœur naturel → Insertion du modèle CARMAT 3D → Evaluation de la compatibilité

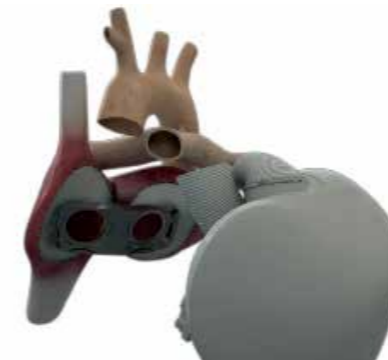


Source CARMAT – Simulation d'implantation virtuelle 3D

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, interface 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 habitages de cette interface sont constitués d'un matériau hybride dont la face en contact avec le sang est en péri-carde bovin pour respecter la philosophie d'hémocompatibilité de la prothèse.



Source CARMAT – Interface de connexion rapide aux oreillettes

- Autonomie :

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 Hydride, 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.



Source PaxiTech – Pile à combustible portable

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.

1.4 PROCESSUS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le processus de mise sur le marché du cœur artificiel bioprothétique CARMAT s'appuie sur les résultats acquis durant une phase de préparation des essais cliniques, qui consistait 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.

CARMAT poursuit actuellement les deux dernières phases du processus de mise sur le marché de la prothèse :

- une phase d'essais cliniques, en cours, comprenant un essai de faisabilité, essai finalisé début 2016, et une étude pivot, étude qui a pu être engagée mi 2016, après aval du Comité de Protection des Patients (CPP) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) ;

- une phase d'obtention du marquage CE qui vise à compléter les validations in vitro et clinique en vue de la soumission du dossier de marquage CE et qui intègre également l'industrialisation des process

de fabrication. Cette troisième phase se déroule en parallèle des essais cliniques et permet à l'entreprise d'achever sa préparation à la mise sur le marché du produit.

1.4.1 PRÉPARATION DES ESSAIS CLINIQUES

La phase de préparation des essais cliniques, aujourd'hui finalisée s'est déroulée en 3 étapes :

- l'étude et la conception détaillée du système et de ses sous-ensembles.
- le développement des différents sous-ensembles ainsi que leurs qualifications et l'intégration du système. Durant cette étape la Société a conduit avec succès un programme de tests précliniques très large :
 - Tests de biocompatibilité
 - Tests sur bancs d'essai : tests fonctionnels, tests logiciels, tests d'environnement, tests de validation et de vérification du processus d'intégration, tests d'endurance.
 - Tests ex vivo et tests in vivo (implantations sur animal)
- la fabrication des systèmes pour les besoins des essais pré-cliniques et le début des essais cliniques.

SYNTHÈSE DES TESTS DE BIOCOPATIBILITÉ

Pour mémoire, 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 durant la phase de préparation de démontrer leurs bonnes capacités à l'implantation de long terme par l'intermédiaire de leur résistance à la calcification et leur bonne hémocompatibilité.

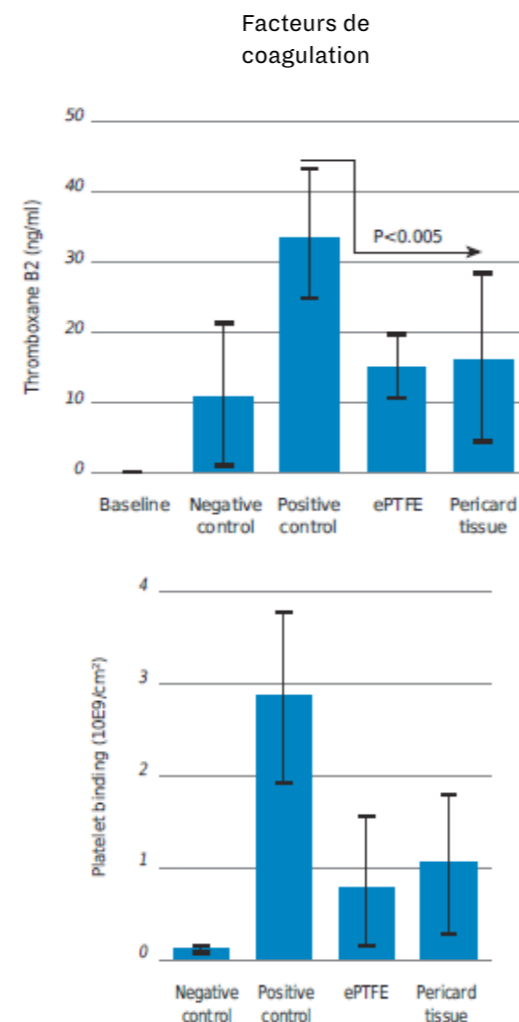
Interface auriculaire de connexion

Biomembrane hybride



La démonstration de la biocompatibilité des matériaux utilisés par CARMAT au contact direct des tissus biologiques a été publiée dans une revue scientifique ⁶³.

La Société dispose d'une forte certitude vis-à-vis de l'hémocompatibilité de ses matériaux.



Source CARMAT – Résultats d'hémocompatibilité des interfaces biologiques hybrides

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'éjection, les ventricules ont été conçus pour optimiser le flux sanguin à travers le dispositif et ainsi minimiser les risques de thrombose.

⁶³ 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.

SYNTHÈSE DES TESTS SUR BANC D'ESSAI

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 durant la phase de préparation 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'essais de son dispositif et a spécifié les sous-éléments : groupe motopompe, membrane hybride et sac, capteurs, électronique et logiciels selon plusieurs grandes catégories de tests (tests fonctionnels, tests logiciels ou encore tests d'endurance). L'ensemble de ces tests et vérifications a été passé avec succès.

SYNTHÈSE DES 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 auxiliaires d'implantation, de mise au point de la procédure chirurgicale et de formation des équipes.

Malgré les limites du modèle animal pour le projet de cœur artificiel de CARMAT, l'implantation sur animal a été un outil de formation procédurale indispensable. CARMAT a donc procédé entre fin 2011 et la date du présent document de référence à l'implantation de prothèses sur une soixantaine d'animaux.

Durant ces tests avec une durée jusqu'à 10 jours, 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 détecté la présence de caillots sanguins dans le dispositif et dans les organes de l'animal. Les résultats ont été publiés dans le journal Européen de Chirurgie Cardiothoracique (European Journal of Cardiothoracic Surgery).

1.4.2 ESSAIS CLINIQUES

ETUDE DE FAISABILITÉ

En 2013, Carmat a obtenu l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour démarrer l'étude de faisabilité. Son objectif a été est de vérifier la sécurité et l'exploration des principales performances. Cette étude a été approuvée par l'ANSM pour 4 patients et 35 centres investigateurs en France.

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

Cinq centres ont été formés pour participer à cette étude :

- 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 (Professeur Roussel) ;
- L'Hôpital La Pitié Salpêtrière de Paris (Professeur Leprince) ;
- Le nouvel Hôpital Civil de Strasbourg (Docteur Kindo).



Le tableau suivant résume les résultats de l'étude de faisabilité. Les détails sur les deux premiers cas ont été publiés dans le journal médical « The Lancet »⁶⁴.

	Date de procédure	Hôpital	Caractéristiques et suivi
1	18 décembre 2013	Hôpital européen Georges-Pompidou Assistance Publique-Hôpitaux de Paris	Homme de 76 ans. Support 74 jours dans l'hôpital, décédé suite à une dérive fonctionnelle de la prothèse.
2	5 août 2014	Hôpital Laënnec du CHU de Nantes	Homme de 68 ans. Récupération exceptionnelle ; retourné chez lui pendant 4 mois. Support 270 jours, décédé suite à une dérive fonctionnelle de la prothèse.
3	8 avril 2015	Hôpital européen Georges-Pompidou Assistance Publique-Hôpitaux de Paris	Homme de 74 ans. Support 254 jours, retourné chez lui pendant 4 mois. Décédé pendant hospitalisation suite à une défaillance respiratoire et rénale.
4	22 décembre 2015	Hôpital La Pitié Salpêtrière de Paris	Homme de 56 ans. Support 20 jours, décédé pendant son séjour en réanimation.

CARMAT a volontairement suspendu l'essai durant les phases d'analyse des prothèses des patients 1 et 2. Ces analyses ont abouti à une amélioration de la sélection et de la validation de composants de la prothèse.

Début 2016, l'étude de faisabilité s'est terminée avec la 4^{ème} implantations. Le critère d'évaluation primaire (survie à 30 jours) a été atteint dans 75% des cas. Au terme de cet essai, le système CARMAT a cumulé une expérience clinique de 21 mois de fonctionnement, permettant ainsi à la Société d'engager la suite de la validation clinique avec la mise en place, mi 2016, de l'étude pivot, après aval de l'ANSM et du CPP.

ETUDE PIVOT

Le 29 août 2016, après accord de l'ANSM et du CPP, CARMAT a annoncé la première implantation de son cœur artificiel bioprothétique dans le cadre de l'étude pivot. Celle-ci a pour objectif de valider la sécurité, l'efficacité et les performances du système et contribuer au dossier pour obtenir le marquage CE.

Au regard des résultats satisfaisants de l'étude de faisabilité, le protocole de l'étude pivot pourra inclure des patients de meilleur pronostic, ce qui sera de nature à élargir et accélérer le recrutement.

La formation des centres pour la phase pivot, débutée en 2015, a été complétée en 2016.

⁶⁴ Carpentier A, Latrémouille C, Cholley B, et al. First clinical use of a bioprosthetic total artificial heart: report of two cases. Lancet. 2015 Oct 17;386(10003):1556-63.

Les 13 hôpitaux formés à ce jour sont :

	Centre	Ville	Investigateur principal
1	Hôpital européen Georges-Pompidou	Paris	Pr Christian Latremouille
2	Hôpital Laënnec du CHU de Nantes	Nantes	Pr Jean Christian Roussel
3	Hôpital La Pitié Salpêtrière	Paris	Pr Pascal Leprince
4	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	Strasbourg	Dr Michel Kindo
5	Centre chirurgical Marie Lannelongue	Plessis Robinson	Dr Julien Guihaire
6	CHU de Rangueil	Toulouse	Dr Camille Dambrin
7	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	Lille	Dr André Vincentelli
8	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier	Montpellier	Dr Bernard Albat
9	Hôpital Louis Pradel	Lyon	Dr Jean François Obadia
10	Hôpital Haut-Lévêque Bordeaux	Bordeaux	Dr Laurent Barandon
11	CHU de Rennes	Rennes	Pr Erwan Flecher
12	Hôpital Bichat	Paris	Pr Patrick Nataf
13	Hôpital de la Timone	Marseille	Pr Frédéric Collart

La mise en place d'une étude multicentrique internationale fait partie des bonnes pratiques cliniques et renforce la capacité de CARMAT à démontrer la compatibilité de son dispositif aux différentes pratiques chirurgicales. Elle permet également de former des centres référents à l'international en préparation de la commercialisation.

CARMAT a d'ores et déjà identifié des centres importants en Europe, en nombre de chirurgies comme en notoriété dans le domaine de l'assistance circulatoire, qui ont confirmé leur intérêt pour participer à l'étude pivot. La Société a pour ce faire débuté dès le premier semestre 2015 la formation d'équipes chirurgicales provenant de plusieurs pays européens comme l'Allemagne et l'Autriche.

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 et en matière de formations destinées aux médecins et aux patients et d'établissement de ressources cliniques locales.

Cette démarche d'internationalisation 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 2018.

La Société entend également réaliser des essais cliniques aux États-Unis afin d'obtenir l'autorisation par la FDA de la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique CARMAT sur le territoire américain. Ces essais cliniques pourraient débuter au plus tôt en 2018 (se référer aux paragraphes 1.4.4 « Calendrier prévisionnel du projet », 1.5.1 « Stratégie Réglementaire » et 2.2.4 « Risques liés aux essais cliniques aux États-Unis »).

COMMUNICATION RELATIVE AUX RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

CARMAT prévoit de communiquer sur l'avancement général du processus de marquage CE ou lors du franchissement d'étapes significatives de l'étude pivot.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques et sous réserve d'obligations réglementaires ou de circonstances particulières, CARMAT ne communiquera pas individuellement sur les implantations des patients et leur état de santé.

1.4.3 OBTENTION DU MARQUAGE CE

Cette phase, préalable à la mise sur le marché de la prothèse, vise à valider sa conformité aux exigences réglementaires européennes. C'est un processus d'analyse et de validation par un organisme notifié d'un dossier préparé par CARMAT et reprenant l'ensemble des éléments de conception, de production, de qualité et d'efficacité clinique de la prothèse.

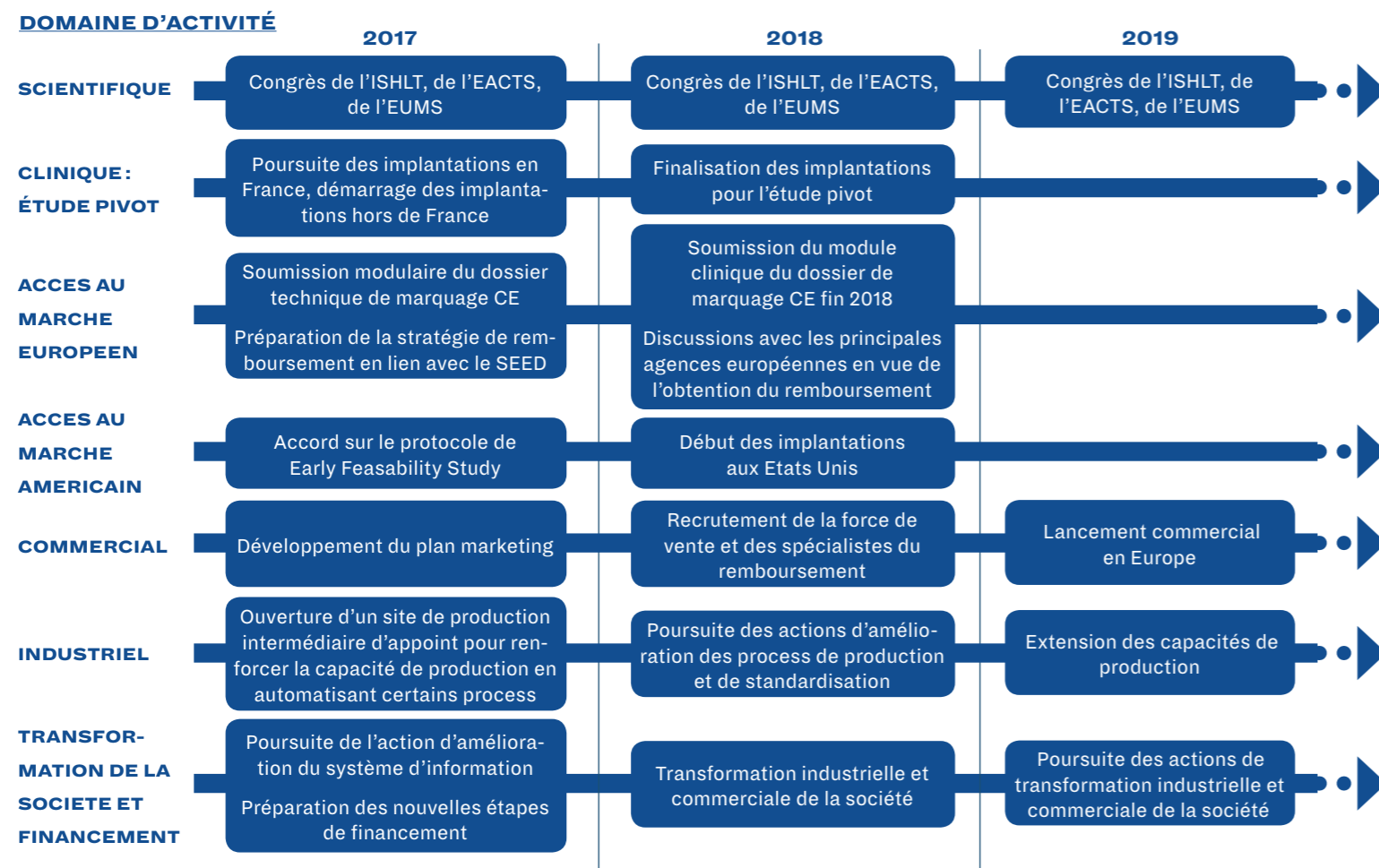
Les actions liées à cette phase se déroulent en parallèle

de la phase pivot et comprennent notamment :

- la soumission des différents modules constituant le dossier technique de marquage CE à l'organisme notifié DEKRA en charge de leur évaluation ;
- la poursuite des tests d'endurance des systèmes ;
- 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.

1.4.4 CALENDRIER PRÉVISIONNEL

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



Source CARMAT – Calendrier prévisionnel d'écoulement du projet

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 pourraient influencer ce calendrier de manière positive ou négative.

A la date de mise à disposition du présent document de référence, l'étude pivot engagée par CARMAT mi-2016 a été suspendue, et ce après le décès du 1er patient implanté au titre de cette étude pivot, soit le 5ème patient implanté au total bénéficiant de la prothèse CARMAT.

La Société confirme que la prothèse a fonctionné correctement durant son utilisation par le 1er patient de l'étude pivot. Le décès de ce patient est lié à l'interruption de l'alimentation du système, consécutive à une mauvaise manipulation des batteries par le patient qui a causé l'arrêt de la prothèse. Les équipes Support-Formation de CARMAT travaillent activement sur cet aspect relevant du suivi post-opératoire afin de renforcer la sécurité des prochains patients.

Durant les différents échanges qui ont suivi ce décès avec l'ANSM relatifs à la reprise des essais, il est apparu que le périmètre d'analyse demandé était plus large que celui retenu par la Société. Etant donné la nature des questions restées en suspens, CARMAT n'était pas en mesure

de satisfaire les exigences requises dans les délais impartis. Afin de se donner le temps nécessaire de fournir les éléments requis pour une réponse la plus complète possible, la Société a décidé de retirer sa demande initiale de reprise des essais, dans le strict respect des procédures en vigueur, prévoyant de soumettre une nouvelle demande prochainement avec les éléments requis. La conduite de l'étude pivot en France restera suspendue jusqu'à l'acceptation de cette nouvelle demande par l'ANSM.

Conformément à sa stratégie clinique, CARMAT confirme travailler par ailleurs sur l'ouverture de l'étude pivot à d'autres pays de la zone européenne en plus de la France. L'objectif est d'accélérer le recrutement de l'étude et surtout de sélectionner au mieux le profil des patients afin de maximiser les chances de succès de l'étude.

Enfin, CARMAT étudie dès à présent les opportunités de développement sur le marché américain et a pris contact avec la FDA (Food and Drug Administration), le marché américain disposant du potentiel le plus important pour les assistances circulatoires mécaniques.

Le lecteur est invité à se référer au chapitre 2. « Facteurs de risques », pour une appréciation éclairée de ce calendrier, ainsi qu'aux communiqués réguliers de la Société sur l'avancement du projet.

1.5 STRATÉGIE DE LA SOCIÉTÉ

1.5.1 STRATÉGIE RÉGLEMENTAIRE

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.

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 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 aux paragraphes 2.2 « Risques relatifs à l'activité de la Société » et 2.3 « Risques réglementaires et juridiques » pour les risques liés notamment aux essais cliniques et au marquage CE).

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 2.2.4 « 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 Octobre 2013, la FDA a publié un document d'orientation « Early Feasibility Studies ». Cette approche d'études de faisabilité a été conçue pour acquérir des connaissances cliniques initiales lorsque des méthodes de test non-cliniques supplémentaires ne sont pas disponibles ou ne sont pas suffisantes pour lancer une étude pivot. Ces études peuvent être initiées avant que la conception du dispositif ne soit finalisée et peut être justifiée sur la base de moins de preuves que pour d'autres types d'études cliniques. Il peut s'agir d'une approche intéressante pour CARMAT.

Audit complet du système qualité CARMAT

- ▶ Conception
- ▶ Production (maîtrise de l'environnement, méthode de validation des procédés, contrôles)
- ▶ Gestion des anomalies
- ▶ Identification et gestion des risques
- ▶ Achats (contrats, maîtrise et suivi des sous-traitants, audits)
- ▶ Systèmes d'information
- ▶ Maintenance, métrologie
- ▶ Ressources humaines (compétences, formation)

→ CERTIFICATION ISO 13485-9001 obtenue en juillet 2011, puis contrôle annuel passé avec succès en 2012, 2013, et 2014.

Constitution du dossier technique

- ▶ Dossier produit (conception, choix et validation des matériaux, plans, étiquetages, notices, manuels, procédures d'implantation...)
- ▶ Dossier de vérification du système complet, des sous-ensembles et des composants :
 - ▶ Essais de biocompatibilité
 - ▶ Essais sur bancs (fonctionnels, d'endurance...)
 - ▶ Essais de compatibilité électromagnétique
 - ▶ Validation de la stérilisation
 - ▶ Validation industrielle – sur site et chez les sous-traitants
- ▶ Dossier de gestion des risques Analyse des modes de défaillance et effets de leur criticité (AMDEC), du produit et des processus
- ▶ Dossier de validation : essais cliniques

Audit par un organisme indépendant

- ▶ Analyse du dossier technique
- ▶ Audit de l'organisation et de tous les processus liés au produit :
 - ▶ Sur site
 - ▶ Chez les sous-traitants majeurs
- ▶ Avis de conformité

Déclaration de Conformité Européenne

Marquage CE

Source CARMAT – Procédure de marquage CE

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'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 aux paragraphes 2.2 « Risques relatifs à l'activité de la Société », et 2.3 « Risques réglementaires et juridiques » pour les risques liés notamment aux essais cliniques aux États-Unis).

1.5.2 STRATÉGIE COMMERCIALE

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 2.3.4 « 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 permet 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 permet à CARMAT de comprendre et mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à cette obtention dans un délai le plus réduit possible⁶⁵.

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

⁶⁵ Se référer au communiqué du 22 janvier 2015 - <http://www.eunetha.eu/seed> - <http://www.earlydialogues.eu/has/>

d'un support technique et clinique à chaque implantation, support assuré principalement par la Société en phase de formation et de lancement ;

- 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.

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 en cohérence 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 France⁶⁶). S'agissant d'un système, qui comprend une partie implantable, mais aussi des parties externes et des services pré ou post-opérateurs associés, les variables d'ajustement sont nombreuses et pourraient permettre de s'adapter aux conditions de volume

⁶⁶ 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.

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.

C'est dans cette perspective que CARMAT a annoncé le 1er septembre 2016 l'arrivée de Stéphane Piat en qualité de directeur général, en remplacement de Marcello Conviti. Fort de son expérience dans le domaine de la commercialisation de dispositifs médicaux, en particulier au sein de Johnson & Johnson Cordis ou d'Abbott, Stéphane Piat entend mettre en œuvre cette stratégie de développement.

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 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

1.5.3 STRATÉGIE INDUSTRIELLE

LE CHOIX D'UN MODÈLE D'INTÉGRATION

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 (banques d'essais) et à la production de composants, de sous-ensembles et du système (salle blanche). Elle a ainsi développé une propriété intellectuelle forte concernant l'ensemble de ces éléments. 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.

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 ainsi 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

l'industrialisation et de la production des prothèses en quantité plus importante et avec un niveau de qualité contrôlé et maîtrisé.

UNE PRODUCTION INTERNALISÉE ET 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 2016, quatorze prothèses, vingt-sept systèmes portés, dix consoles hôpital de nouvelle génération et dix-huit 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

CARMAT a engagé en 2016 un projet qui lui permettra de monter en cadence en assurant la reproductibilité des équipements produits tout en garantissant le niveau de qualité requis pour des dispositifs médicaux implantables. Des machines spécialement développées dans ce but vont être utilisées dans le processus de production dès 2017. CARMAT prévoit d'étendre sa surface de production pour réaliser ce projet sans interrompre le flux d'assemblage des dispositifs dans la salle blanche actuelle. CARMAT consolidera ainsi une capacité de production d'environ 150 prothèses par an. D'autres projets industriels sont à l'étude pour des volumes plus importants.

PRINCIPAUX PARTENAIRES

Dans le cadre du financement Bpifrance (se référer au paragraphe 3.1.10 « 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 :

- Dedienne 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, Dedienne 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 ;
- Iréis (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 ;
- PaxiTech 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 apporterait 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), Signal Artru Industries (groupe Pack'Aero) 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.

1.5.4 INNOVATION ET GESTION DE LA R&D

APPLICATION 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 et assure une veille technologique permanente des technologies et méthodes correspondant à ses domaines d'activité.

PROPRIÉTÉS INTELLECTUELLES

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.

- Brevets :

Le portefeuille de brevets de CARMAT se compose de onze 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	Déjà délivré le 26/01/2001 Expiration prévue : 15/10/2018
	France	FR0605333 FR2902345	15/06/2006	Déjà délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
« Prothèse cardiaque monobloc implantable en position anatomique »	Europe	EP07290725.6 EP1867352	11/06/2007	Déjà délivré le 15/07/2009 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000962 WO2007/144497	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
	France	FR200800184 FR2926223	14/01/2008	Déjà délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 14/01/2028
« Prothèse cardiaque monobloc implantable »	Europe	EP09290009.1 EP2078533	07/01/2009	Déjà délivré le 12/01/2011 Expiration prévue : 07/01/2029
	International	PCT/FR2009/000008 WO2009/112662	07/01/2009	Publié le 17/09/2009
	France	FR0511430 FR2892939	10/11/2005	Déjà délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 10/11/2025
« Matériau hémocompatible composite et son procédé d'obtention »	Europe	EP06291657.2 EP178515	25/10/2006	Déjà délivré le 23/09/2009 Expiration prévue : 25/10/2026
	International	PCT/FR2006/002471 WO2007/054637	07/11/2006	Publié le 18/05/2007

Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt / Publication	Date de dépôt	Statut
« Pompe volumétrique rotative à encombrement radial réduit »	France	FR0604206 FR2900988	12/05/2006	Déjà délivré le 01/01/2010 Expiration prévue : 12/05/2026
	Europe	EP7290571.4 EP1855005	07/05/2007	Déjà 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	Déjà délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290723.1 EP1867350	11/06/2007	Déjà 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	Déjà délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290724.9 EP1867351	11/06/2007	Déjà 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	Déjà 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	Déjà délivré le 13/07/2012 Expiration prévue : 22/04/2030
	Europe	EP11161291.7 EP2380608	06/04/2011	Déjà 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	Déjà 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	

- Accords de licence exclusive :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.

- Marques :

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

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

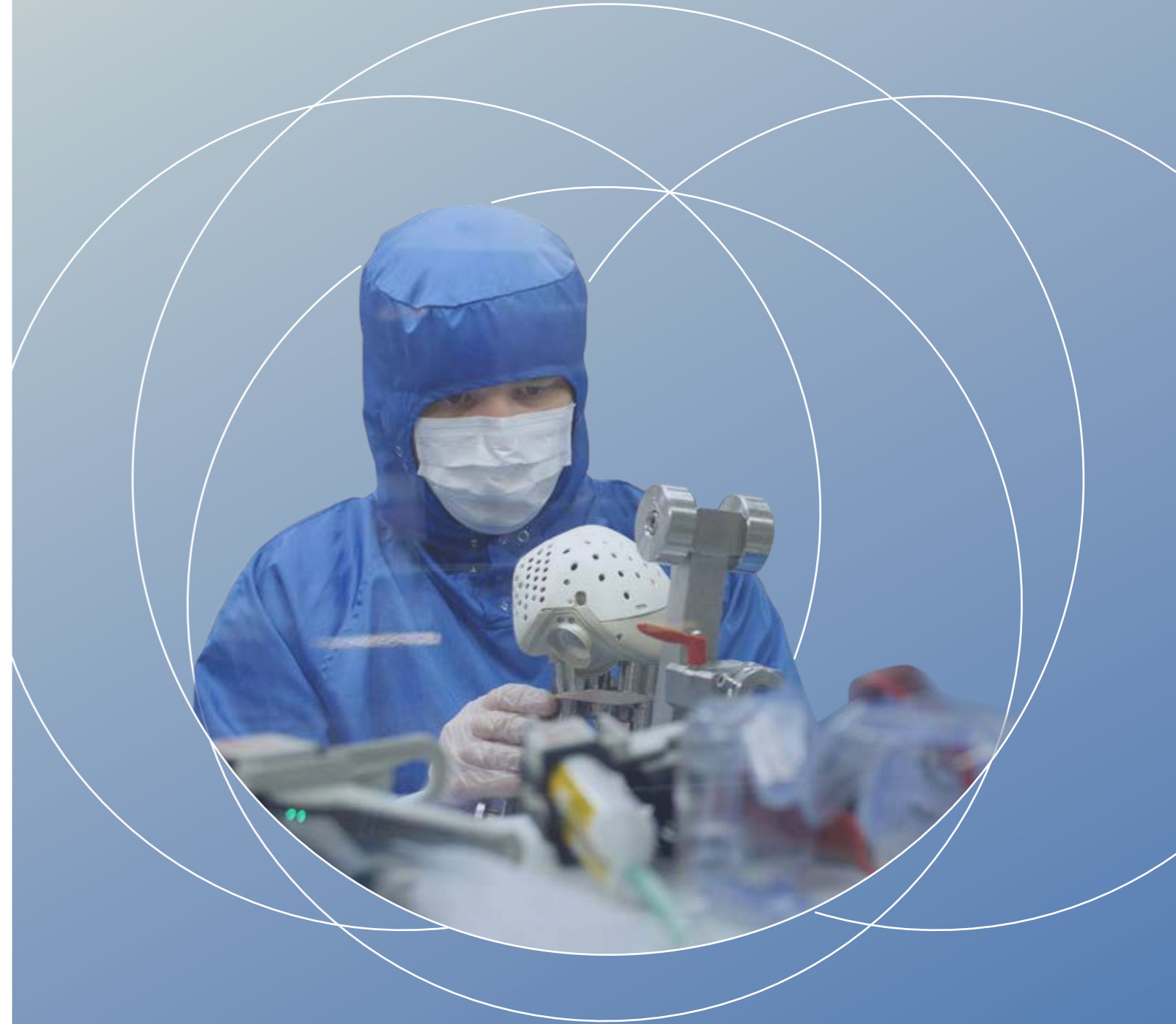
- Noms de domaines :

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Date de réservation	Echéance de renouvellement
carmatsas.com	29/10/2008	29/10/2017
carmatsas.fr	29/10/2008	29/10/2017
carmatsas.eu	29/10/2008	29/10/2017
carmat.tel	23/03/2009	23/03/2018
carmatsa.fr	29/04/2010	29/04/2018
carmatsa.com	29/04/2010	29/04/2018
carmatsa.eu	29/04/2010	29/04/2018
carmatsa.tel	29/04/2010	29/04/2018



FACTEURS DE RISQUES



Avertissement :

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.

2.1 RISQUES RELATIFS AU MARCHÉ SUR LEQUEL INTERVIENT LA SOCIÉTÉ

2.1.1 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.

2.1.2 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 :

- Sur ce segment, seul l'acteur Syncardia® dispose d'un produit cœur artificiel total actuellement commercialisé en Europe et aux Etats-Unis. Après avoir connu des difficultés financières (« Chapter 11 »), la société a reçu en septembre 2016 le soutien du fonds de private equity Versa Capital Management, soutien susceptible de relancer de manière pérenne ce concurrent de CARMAT.

- 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.

- Sur cet autre segment, deux principaux acteurs sont présents :

- le leader historique, la société Thoratec®, dont les produits ont été implantés à hauteur de 18 000 unités à fin 2014, bases qui ont conduit cette société à être rachetée mi 2015 par Saint Jude Medical sur la base d'une valorisation de 3,3 milliards de dollars, et ce même si les produits HeartMate® ont pu toutefois conduire à observer des niveaux de complications relativement importants, notamment en matière de thrombose. En avril 2016, le groupe Abbott et Saint Jude Medical ont annoncé leur fusion, valorisant Saint Jude Medical à environ 25,0 milliards de dollars. Le nouvel ensemble se positionne en tant que leader mondial des dispositifs médicaux, avec des applications dans le domaine cardiaque, le traitement du diabète, ou encore des troubles de la vision.

- La société HeartWare®, principal concurrent de Thoratec®, avec des produits tels que le HVAD®, conçus pour assister la fonction cardiaque mais non pour s'y substituer. Cette société a été acquise par Medtronic en août 2016, pour une valorisation totale de 1,0 milliard de dollars. Ce rachat, au travers du soutien notamment financier apporté par Medtronic, parmi les leaders mondiaux des dispositifs médicaux, renforce les capacités de HeartWare® de poursuivre ses activités et le développement de nouveaux produits concurrents du cœur artificiel CARMAT.

À ce jour et à la connaissance de CARMAT, il est toutefois précisé qu'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 aux patients.

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.

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.

2.1.3 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.

2.1.4 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.

Pour aller dans ce sens, la Société pourrait 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.

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 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.

2.2 RISQUES RELATIFS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ

2.2.1 RISQUES DE DÉPENDANCE À L'ÉGARD D'UN SEUL PRODUIT, LE CŒUR ARTIFICIEL

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 surveillance de nombreux facteurs tels que :

- l'autorisation et la réussite des essais cliniques nécessaires à l'obtention du marquage CE du cœur artificiel CARMAT dans l'Union Européenne ;
- 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 (Pre-market Approval), préluce 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 1.5.1 « Stratégie réglementaire ») ;

- 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.

2.2.2 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. Après avoir finalisé avec succès début 2016 l'étude de faisabilité, la Société a engagé des démarches en vue de l'étude dite « pivot ». Les résultats d'études cliniques restent inévitablement 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.

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.

2.2.3 RISQUES LIÉS AUX ÉTUDES CLINIQUES EN EUROPE

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.

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, les études cliniques prévues par la Société seraient susceptibles d'être prolongées, retardées ou annulées. Toute extension, tout retard significatif ou annulation aurait un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

2.2.4 RISQUES LIÉS AUX ÉTUDES CLINIQUES AUX ÉTATS-UNIS

Comme précisé au sein du paragraphe 1.5.1 « Stratégie réglementaire », 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.

2.2.5 AUTRES RISQUES SPÉCIFIQUES LIÉS AUX ÉTUDES CLINIQUES

Actuellement, la Société est en phase d'exécution de 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. CARMAT doit à cet effet procéder à l'assemblage industriel de prothèses destinées aux tests cliniques, et ce dans des volumes plus importants que par le passé.

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.

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 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 cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

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

2.2.6 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

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.

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 clinique, 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.

2.2.7 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.

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 et ses perspectives.

2.2.8 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 3.1.10 « 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
- Signal 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.

2.2.9 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 1.5.3 « 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.

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 moto-pompe, 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.

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.

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 Invivio Ltd (se référer au paragraphe 3.1.10 « 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 3.1.10 « 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 surnuméraires, 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 rentraient 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 péri-carde 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.

2.2.10 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. 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.

2.3 RISQUES RÉGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

2.3.1 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.

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.

En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est ainsi 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.

2.3.2 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.

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.

Par ailleurs, les données provenant des essais 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.

2.3.3 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.

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 1.2.2 « 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 1.5.1 « Stratégie réglementaire »). 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

2.3.4 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 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

à la mise en place d'une IDE. 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 ex « 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.

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.

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.

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.

2.3.5 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 avait 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. Au regard de l'importance de cette démarche de veille en matière de protection des droits de propriété intellectuelle, la Société entend commander une étude équivalente au cours de l'année 2017.

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.

Il est précisé 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. 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.

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.

2.3.6 RISQUES LIÉS À LA CONFIDENTIALITÉ DES INFORMATIONS DE LA SOCIÉTÉ

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.

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.

2.3.7 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 2.4 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.

2.4 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 19 186 euros au titre de l'exercice 2016, contre 76 063 euros

au titre de l'exercice 2015.

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.

2.5 RISQUES FINANCIERS

2.5.1 HISTORIQUE DE PERTES OPÉRATIONNELLES - RISQUES LIÉS AUX PERTES PRÉVISIONNELLES

La Société a été créée en juin 2008. Au 31 décembre 2016, les pertes cumulées s'élevaient à 116 523 099 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 :

- 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 2.5.5 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 2016 avoir sécurisé une enveloppe de 50,0 millions d'euros devant renforcer ses fonds propres. Ces moyens ont été apportés au travers d'un placement privé réalisé fin avril 2016 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)).

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 ayant ainsi engagé mi 2016 l'étude pivot en accord avec le comité de protection des patients (CPP) et 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 2.5.3 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.

2.5.2 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. Le coût financier global du développement

du cœur artificiel bioprothétique représente à ce stade un montant de l'ordre de 154,4 millions d'euros pour la Société (montant total des charges d'exploitation depuis la création de la Société).

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 31,6 millions d'euros et 1,5 millions restant à percevoir (se référer au paragraphe 3.1.10 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 17,4 millions d'euros,

cette première catégorie représentant un montant cumulé déjà perçu de 50,5 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 dédiés à certains managers de la Société (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 12,5 millions d'euros, prime d'émission incluse, compte tenu des actions souscrites sur exercice des BSA au 31 décembre 2016),
- augmentation de capital par placement privé réalisée en avril 2016 (montant de 50,0 millions d'euros, prime d'émission incluse),

cette deuxième catégorie totalisant un montant cumulé déjà perçu de l'ordre de 133,6 millions d'euros.

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 complémentaires seront nécessaires, au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler.

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.

2.5.3 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 2.5.2 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, opération susceptible de conduire à une certaine dilution des actionnaires de la Société.

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 décembre 2016, l'exercice de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 852 140 actions nouvelles représentant 14,1% du capital social émis actuel et 12,4% 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 éventuellement importante pour les actionnaires.

2.5.4 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 31,6 millions d'euros (se référer au paragraphe 3.1.10 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 outre, pour financer ses activités, la Société a également opté pour le crédit d'impôt recherche (CIR) au titre des exercices 2009 à 2016. 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 2016 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéficiaires » du compte de résultat et figure sur la ligne « Autres créances » du bilan. Le compte de résultat de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2016 fait apparaître un CIR d'un montant de 2 817 116 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.

2.5.5 RISQUES DE LIQUIDITÉ

En 2016, la Société a consommé 22,2 millions d'euros de trésorerie. Le financement de l'activité de la Société s'est effectué par l'utilisation de ses fonds propres, obtenus notamment par voie d'augmentations de capital.

À la date du présent document de référence, la Société n'a pas de dettes bancaires 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 toutefois 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 2016, soit un montant total de 31 163 348 euros ;
- le versement des avances remboursables (1 450 732 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant à l'étape clé n° 7 ;
- le crédit impôt recherche à percevoir en 2017 pour un montant de 2,8 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 (solde de la Tranche 1 à hauteur de 8,0 millions d'euros, Tranches 2 et 3 à hauteur de 15,0 millions d'euros chacune, soit au total 38,0 millions d'euros).

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 complémentaires

seront nécessaires, au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler.

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.

2.5.6 RISQUES 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, et aujourd'hui avec Gilbert Dupont, un contrat de liquidité dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et

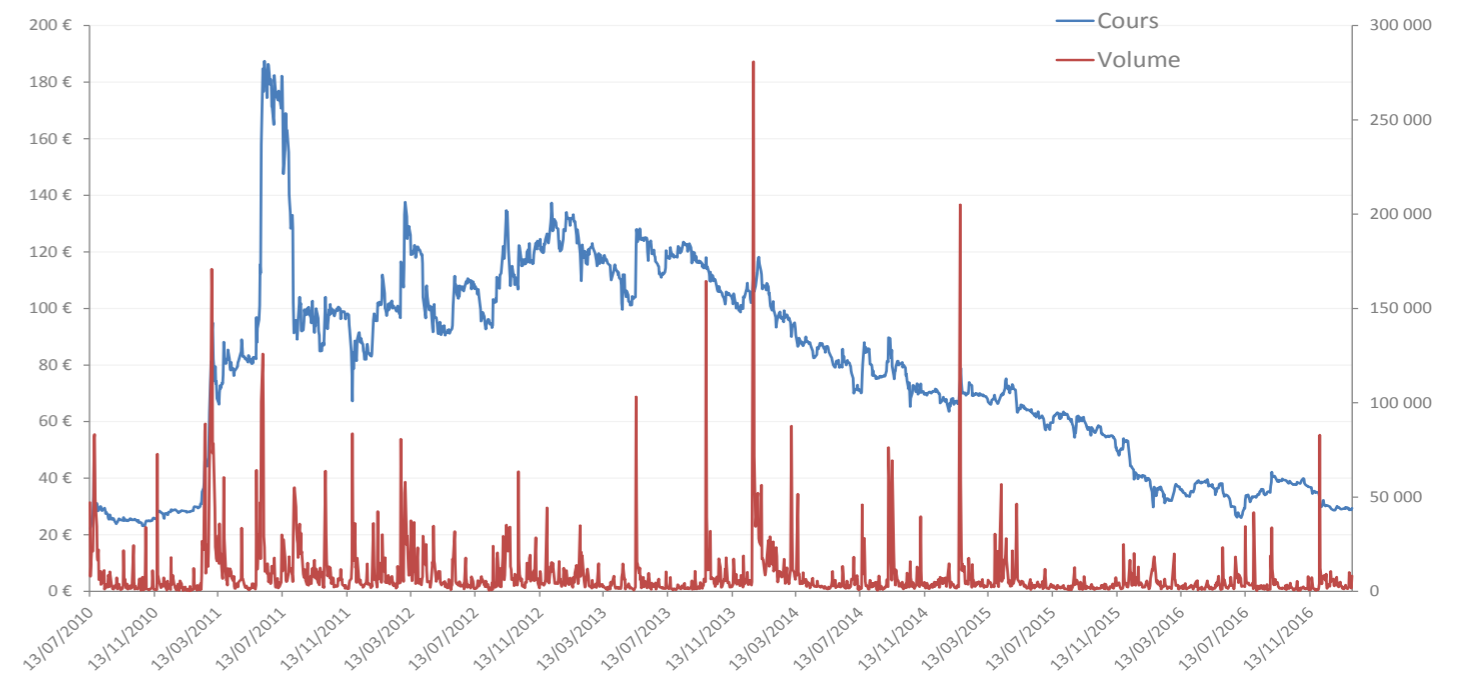
la régularité des cotations des titres CARMAT sans entraver le fonctionnement régulier du marché et sans induire autrui en erreur. À ce titre, la Société a mis à disposition de ce prestataire la somme de 300 000 euros. Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité 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 3.2.2.4 « Compléments d'informations relatifs au bilan »).

2.5.7 RISQUE LIÉ À L'ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION ET À LA VALORISATION 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 alors une capitalisation boursière de 71,3 millions d'euros.

Au 31 décembre 2016, le cours de l'action était de 28,71 euros, soit une hausse de 53% par rapport au cours d'introduction, et représente une capitalisation boursière de 173,2 millions d'euros, considérant par ailleurs l'évolution du nombre d'actions composant le capital social. Entre ces deux dates, le cours de bourse de l'action CARMAT a beaucoup varié, ainsi que le montre le graphique ci-après.



Source Euronext – Evolution du cours de bourse et des volumes d'échanges

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.

2.5.8 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 1.1.4 « Traitements disponibles » - 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.

2.6 RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

2.6.1 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). C'est dans cette perspective que CARMAT a annoncé le 1er septembre 2016 l'arrivée de Stéphane Piat en qualité de directeur général, en remplacement de Marcello Conviti. Fort de son expérience dans le domaine de la commercialisation de dispositifs médicaux, en particulier au sein de Johnson & Johnson Cordis ou d'Abbott, Stéphane Piat entend mettre en œuvre une stratégie visant 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 toutefois 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 1.5.2 Stratégie commerciale).

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.

2.6.2 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, Stéphane Piat, 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 clef » (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.

2.6.3 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.

- 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.

À cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés ou de distributeurs qualifiés croissant ;

2.7 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.

3

INFORMATIONS FINANCIERES



3.1 COMMENTAIRES SUR L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE 2016

3.1.1 INFORMATIONS FINANCIERES SÉLECTIONNÉES

Compte de résultat simplifié (en milliers d'euros)	12 mois 2016	12 mois 2015	12 mois 2014
Chiffre d'affaires	0	0	0
Subventions d'exploitation	173	14	10
Charges d'exploitation	24 842	19 782	19 918
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	-24 579	-19 767	-19 869
Résultat financier	-1 143	-838	-476
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	-25 722	-20 605	-20 345
Résultat exceptionnel	-75	-89	-127
Crédit d'impôt recherche	-2 817	-3 149	-2 209
RÉSULTAT NET	-22 980	-17 546	-18 263

Tableau de flux de trésorerie simplifié (en milliers d'euros)	12 mois 2016	12 mois 2015	12 mois 2014
RESULTAT NET	-22 980	-17 546	-18 263
Capacité d'autofinancement	-21 573	-16 206	-17 239
Flux de trésorerie liés à l'exploitation	-21 254	-17 187	-18 746
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements	-1 040	-205	-203
Flux de trésorerie résultant des opér. de financement	50 117	11 185	11 284
Variation de trésorerie	28 171	-6 207	-7 665
TRESORERIE INITIALE	3 012	9 219	16 884
TRESORERIE FINALE	31 163	3 012	9 219

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.

EVOLUTION 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 24,8 millions d'euros, en hausse tangible par rapport au 31 décembre 2015 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, au début de l'étude pivot ainsi qu'au processus de marquage CE et à la formation des équipes des centres investigateurs.

Après prise en compte du résultat financier (-1 143 K€), du résultat exceptionnel (-75 K€) et du crédit d'impôt recherche (2,8 millions d'euros), le résultat net de l'exercice 2016 ressort en perte de 23,0 millions d'euros.

- Développement clinique

Au cours de l'exercice 2016, CARMAT a réalisé des avancées importantes :

- début 2016, la Société a terminé l'étude de faisabilité. Cette étude a permis de cumuler une expérience clinique de 21 mois de fonctionnement du système CARMAT et de fournir les enseignements nécessaires pour préparer l'étude pivot.

- en juin 2016, CARMAT a signé avec DEKRA, un des leaders mondiaux des services de certification, un contrat afin d'évaluer son dossier de conception et son système de management de qualité en vue de l'obtention du marquage CE. Cette évaluation est un préalable important à la mise sur le marché de la prothèse CARMAT puisqu'elle vise à valider la conformité de la bioprothèse aux exigences réglementaires européennes.

- en août 2016, l'étude pivot du cœur artificiel bioprothétique CARMAT a débuté, conformément aux autorisations de l'ANSM et du CPP. Les données de cette étude ainsi que celles de tests in-vitro complémentaires contribueront à alimenter le dossier de marquage CE, en vue d'une commercialisation de la bioprothèse en Europe.

- Publications et congrès scientifiques

En avril 2016, CARMAT a présenté son cœur bioprothétique aux cardiologues et chirurgiens leaders d'opinion européens et américains au cours du 36ème congrès annuel de la Société Internationale pour la Transplantation Cardiaque et Pulmonaire (ISHLT- International Society for Heart & Lung Transplantation), l'un des plus importants forums au monde dans ce domaine, qui s'est tenu à Washington (Etats-Unis).

- 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.

FINANCEMENTS OBTENUS

Au cours de l'exercice, la Société a procédé à une levée de fonds par augmentation de capital réservée décidée par le Conseil d'Administration en date du 12 avril 2016 sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale Mixte du 12 avril 2016. Cette opération s'est traduite par une augmentation de capital d'un montant de 53 966,36 euros, assortie d'une prime d'émission brute de 49 945 866,18 euros, soit un montant brut de 50 millions d'euros. Cette augmentation de capital a entraîné la création de 1 349 159 actions nouvelles.

Par ailleurs, dans le cadre du contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux, deux souscriptions ont été réalisées en dates du 20 janvier 2016 et du 21 décembre 2016 pour un total de 20 000 BSA, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 800 euros, par émission de 20 000 actions ordinaires, émises au prix unitaire moyen de 30,46 euros, assortie d'une prime d'émission d'un montant brut de 609 100 euros.

Des exercices de BCE, en dates du 17 mai, 12 août, 5 octobre, 5 décembre et 12 décembre 2016 pour un total de 2 926 BCE 2009-2, a permis d'augmenter le capital d'un montant de 2 926 euros, par émission de 73 150 actions

ordinaires, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action.

Un exercice de BSA, en date du 8 novembre 2016 pour un total de 468 BSA 2009-1, a permis d'augmenter le capital d'un montant de 468 euros, par émission de 11 700 actions ordinaires, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action.

L'ensemble des augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice a permis d'augmenter le capital social d'un montant de 58 160,36 euros, par création de 1 454 009 actions ordinaires nouvelles.

La Société maintient l'option pour le Crédit d'Impôt Recherche au titre de l'année 2016. Le Crédit d'Impôt Recherche afférent à l'année 2016 a été comptabilisé pour 2,8 millions d'euros sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat.

TRÉSORERIE DISPONIBLE À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

A la clôture de l'exercice 2016, la trésorerie disponible s'élève à près de 31,2 millions d'euros.

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'utilisation des lignes de financement en fonds propres Kepler Cheuvreux. 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.

3.1.2 INVESTISSEMENTS RÉALISÉS OU À VENIR

PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS RÉALISÉS AU COURS DES 3 DERNIERS EXERCICES

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2016, la Société a engagé des nouvelles dépenses

d'investissements pour un montant de 1 096 157 euros correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 977 980 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 118 177 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

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 ;

3.1.3 PROGRÈS RÉALISÉS ET DIFFICULTÉS RENCONTRÉES AU COURS DE L'EXERCICE

Pour mémoire, l'étude de faisabilité clinique, finalisée au début de l'exercice 2016, a permis de cumuler une expérience de 21 mois de fonctionnement du système CARMAT et de fournir les enseignements nécessaires pour préparer l'étude pivot.

Cette dernière a débuté au cours de l'été 2016, conformément aux autorisations de l'ANSM et du Comité de protection des patients (CPP). Les données de cette étude ainsi

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

PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS EN COURS ET MODE DE FINANCEMENT

Les immobilisations en cours d'acquisition à la clôture de l'exercice 2016 s'élèvent à 682 milliers d'euros, financés sur la base de la trésorerie disponible, et concernent des équipements destinés à automatiser un certain nombre d'opérations du processus de fabrication.

Pour mémoire, 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.

PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS ENVISAGÉS

Les principaux investissements à venir à court terme concernent des équipements et des outillages de production pour améliorer les process ou fluidifier la production.

que celles de tests in-vitro complémentaires contribueront à alimenter le dossier clinique de marquage CE.

L'étude pivot a été suspendue par CARMAT suite au décès du premier patient de l'étude, implanté fin août 2016. Les analyses réalisées ont montré que la prothèse avait fonctionné correctement, et que le décès était lié à une mauvaise manipulation des batteries par le patient. L'ANSM a requis des éléments complémentaires, en cours de préparation par CARMAT. Avec ces éléments, la société prévoit de déposer prochainement une demande de reprise de l'étude.

de développement sur le marché américain et a pris contact avec la FDA (Food and Drug Administration), le marché américain disposant du potentiel le plus important pour les assistances circulatoires mécaniques.

La levée de fonds réalisée l'an dernier a permis également de lancer des investissements ciblés sur le développement des processus de production. Ces derniers donneront des résultats en termes de qualité et de productivité dès le début du premier semestre de cette année.

Par ailleurs, CARMAT étudie dès à présent les opportunités

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 2016.

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.

PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE BÉNÉFICES

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

3.1.5 RÉSULTATS ANNUELS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

TABLEAU DES RÉSULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(en euros)	31 déc. 2016	31 déc. 2015	31 déc. 2014	31 déc. 2013	31 déc. 2012
<u>Capital en fin d'exercice</u>					
Capital social	241 277,76	183 117,40	175 200,80	171 338,80	166 311,80
Nombre des actions ordinaires existantes	6 031 944	4 577 935	4 380 020	4 283 470	4 157 795
Nombre des actions de préférence existantes	-	-	-	-	-
Nombre maximal d'actions futures à créer	-	-	-	-	-
- par conversion d'obligation	-	-	-	-	-
- par exercice de droit de souscription	852 140	466 610	640 875	348 125	295 300
<u>Opérations et résultats</u>					
Chiffre d'affaires hors taxes	0	0	0	0	0
Résultat avant impôts, participation et dotations	-25 213 173	-20 218 126	-19 905 063	-15 395 852	-20 693 592
Impôts sur les bénéfices	-2 817 116	-3 148 534	-2 209 185	-1 770 114	-5 015 433
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultats après impôts, participation et dotations	-22 980 178	-17 545 761	-18 263 056	-14 644 902	-17 189 691
Résultat distribué	-	-	-	-	-
<u>Résultat par action</u>					
Résultat après impôts, participation mais avant dotations	-3,74	-3,87	-4,04	-3,18	-4,98
Résultat après impôts, participation et dotations	-3,81	-3,83	-4,17	-3,42	-4,13
Dividende distribué à chaque action	-	-	-	-	-
<u>Personnel</u>					
Effectif moyen employé pendant l'exercice	56	48	47	40	40
Montant de la masse salariale de l'exercice	4 371 200	4 069 741	3 792 937	3 283 217	3 102 548
Montant des avantages sociaux de l'exercice	1 803 184	1 611 888	1 272 566	1 127 202	1 093 916

3.1.6 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 22 980 178 euros.

Nous vous proposons d'affecter cette perte au poste Report à nouveau, dont le solde serait porté de -93 542 921 euros à - 116 523 099 euros.

3.1.7 HISTORIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDE

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.

3.1.8 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS 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.

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.

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.

Société titulaire du bail	Adresse	Nature des locaux	Surface	Date d'entrée en vigueur	Echéance	Loyer 2016 (charges incluses)
CARMAT SA	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	1 053 m ²	1 février 2009	31 janvier 2018	302 746,40 €
CARMAT SA	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	1 octobre 2010	30 septembre 2019	148 701,83 €
CARMAT SA	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	1 juillet 2011	31 mars 2022	103 071,77 €

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

3.1.9 INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE PAIEMENT

INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE PAIEMENT DES DETTES 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 2016, les dettes envers les fournisseurs représentent un total de 1 808 317 euros, rapprochées comme suit des montants figurant aux états financiers :

(en euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Dettes fournisseurs et comptes rattachés figurant au passif	3 588 737	3 008 782
Moins : postes fournisseurs débiteurs inscrits à l'actif du bilan	-1 914	-1 685
Moins : Charges à payer incluses sous cette rubrique	-1 778 506	-1 663 142
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	0	0
Charges à payer incluses sous cette rubrique	0	0
SOIT	1 808 317	1 343 955

La décomposition de ce montant par échéances est précisée ci-après, sur la base des échéances négociées avec les fournisseurs :

(en euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Echues (incluant les fournisseurs débiteurs)	119 957	37 933
Dettes échéant au 31 janvier	1 688 360	1 306 022
Dettes échéant au 28 février	0	0
Dettes échéant au et après le 31 mars	0	0

3.1.10 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 5.6 « Conventions réglementées » ;
- un contrat de licence exclusive avec l'Université Pierre et Marie Curie portant sur le brevet n° 8800381 : se référer au paragraphe 1.5.4 « Innovation et gestion de la R&D » ;
- un contrat de licence exclusive avec le Centre technique des industries mécaniques portant sur le brevet n° 2760973 : se référer au paragraphe 1.5.4 « Innovation et gestion de la R&D » ;

INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE RECouvreMENT DES CRÉANCES CLIENTS

Non applicable.

- 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 33,0 millions d'euros.

CONTRAT CADRE AVEC BPI FRANCE

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 33,0 millions d'euros dont 18,5 millions d'euros au titre des subventions et 14,5 millions d'euros d'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 17,4 millions d'euros de subventions, soit 31,9 millions d'euros, le solde de 1,1 million d'euros étant perçu par les quatre partenaires associés au projet : Dediene Santé, PaxiTech, Vignal Artru Industries (groupe Pack'Aero), et Iréis (anciennement HEF R&D).

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 Dediene 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 1er juin 2017. Si Dediene 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 1er 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.

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 ».

Par avenant au contrat initial, avenant signé en septembre 2013, il a été 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).

Le seuil de déclenchement S1 (ventes cumulées des produits et services de référence) est fixé à 38 millions d'euros.

Le seuil S2 (ventes cumulées des produits et services de référence) est fixé à 2 milliards d'euros.

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 €
Année 2 au plus tard le 30 juin	368 000 €
Année 3 au plus tard le 30 juin	1 472 000 €
Année 4 au plus tard le 30 juin	2 784 000 €
Année 5 au plus tard le 30 juin	8 316 000 €
Année 6 au plus tard le 30 juin	11 300 000 €

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.

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% 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% 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% 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 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.

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 milliards d'euros, 2,5% 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 millions d'euros en valeur courante ou si celui-ci est atteint avant les 8 ans.

Synthèse des subventions et avances remboursables reçues et restant à percevoir au 31 décembre 2016

Le contrat Bpifrance prévoit le versement d'une somme totale de 17,4 millions d'euros au titre de subventions, dont l'intégralité a été perçue à la clôture de l'exercice 2016.

Il prévoit en outre le versement d'une somme totale de 14,5 millions d'euros au titre d'avances remboursables, dont 1,5 millions d'euros restent à percevoir d'ici la fin du programme (après obtention du marquage CE).

AUTRES CONTRATS IMPORTANTS

Edwards Lifesciences

Un accord d'une durée initiale d'un an renouvelable automatiquement chaque année, a été conclu au 4e 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.

Invio Limited

Un accord d'une durée de 12 ans a été conclu au 3e trimestre 2012 entre CARMAT et Invio Limited pour la fourniture et l'utilisation de matériau polymère PEEK-OP-TIMA®. 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.

3.2 COMPTES ANNUELS 2016

3.2.1 COMPTES 2016

COMPTE DE RESULTAT

Compte de résultat (en euros)	31 décembre 2016			31 décembre 2015
	France	Exportation	Total	Total
PRODUITS D'EXPLOITATION *				
Ventes de marchandises				
Productions vendues de Biens				
Production vendue de Services				
CHIFFRES D'AFFAIRES NET				
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation (note 3.2.2.5)			173 167	14 350
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges			89 827	
Autres produits				
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			262 994	14 350
CHARGES D'EXPLOITATION **				
Achats de marchandises				
Variations de stock (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			2 888 925	2 907 448
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)				
Autres achats et charges externes *** *****			15 023 260	10 485 048
Impôts, taxes et versements assimilés			218 404	196 776
Salaires et traitements			4 371 200	4 069 741
Charges sociales			1 803 184	1 611 888
Dotations aux amortissements et dépréciations				
- sur immobilisations : dotations aux amortissements (note 3.2.2.4)			503 809	377 281
- sur immobilisations : dotations aux dépréciations				
- sur actifs circulants : dotations aux dépréciations				
Dotations aux provisions (note 3.2.2.4)			4 942	98 888
Autres charges			28 479	34 637
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			24 842 202	19 781 708
1 - RESULTAT D'EXPLOITATION (I - II)			-24 579 208	-19 767 358
QUOTES-PARTS DE RESULTAT SUR OPERATIONS FAITES EN COMMUN				
Bénéfices attribués ou perte transférée (III)				
Perte ou bénéfice transféré (IV)				
PRODUITS FINANCIERS				
Produits financiers de participations *****				
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé *****				
Autres intérêts et produits assimilés *****			5 246	9 860
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges				11 280
Différences positives de changes			5 940	28 443
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement			1 337	
TOTAL (V)			12 523	49 584

Compte de résultat (en euros)	31 décembre 2016			31 décembre 2015
	France	Exportation	Total	Total
CHARGES FINANCIERES				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				
Intérêts et charges assimilées *****			1 133 976	876 696
Différences négatives de change			21 264	10 532
Charges nettes sur cession de valeurs mobilières de placement				
TOTAL (VI)			1 155 239	887 228
2 - RESULTAT FINANCIER (V-VI)			- 1 142 716	-837 644
3 - RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I-II+III-IV+V-VI)			-25 721 924	-20 605 002
PRODUITS EXCEPTIONNELS (NOTE 3.2.2.5)				
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				
Produits exceptionnels sur opérations en capital			41 415	6 344
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges				
TOTAL (VII)			41 415	6 344
CHARGES EXCEPTIONNELLES (NOTE 3.2.2.5)				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			2 064	1 207
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			114 721	94 429
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions				
TOTAL (VIII)			116 785	95 637
4 - RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)			-75 370	-89 293
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)				
Impôts sur les bénéfices (X) (note 3.2.2.4)			-2 817 116	-3 148 534
TOTAL PRODUITS (I+III+V+VII)			316 932	70 277
TOTAL DES CHARGES (II+IV+VI+VIII+IX+X)			23 297 110	17 616 038
5 - BENEFICE OU PERTE (total des produits - total des charges)			-22 980 178	-17 545 761

- * dont produits afférents à des exercices antérieurs.
 ** dont charges afférentes à des exercices antérieurs.
 *** y compris : Redevance de crédit-bail mobilier.
 **** y compris : Redevance de crédit-bail immobilier.
 ***** dont produits concernant les entreprises liées.
 ***** dont intérêts concernant les entreprises liées.

BILAN

Bilan actif (en euros)	31 décembre 2016		31 décembre 2015	
	Brut	Amortissements et dépréciations	Net	Net
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE (TOTAL I)				
Actif immobilisé				
Immobilisations incorporelles (note 3.2.2.4)				
- Frais d'établissement				
- Frais de développement				
- Concession, Brevets et droits similaires	1 831 661	1 635 176	196 486	217 606
- Fonds commercial *				
- Immobilisations en cours				
- Avances et acomptes				
Immobilisations corporelles (note 3.2.2.4)				
- Terrains				
- Constructions	4 884 489	4 683 754	200 735	167 341
- Installations techniques Matériels et outillage	1 209 825	860 031	349 794	452 194
- Autres immobilisations corporelles	682 475		682 475	
- Immobilisations en cours				
- Avances et acomptes				
Immobilisations financières ** (note 3.2.2.4)				
- Participations mises en équivalence				
- Autres participations				
- Autres titres immobilisés				
- Prêts				
- Autres immobilisations financières	321 999		321 999	377 969
TOTAL II	8 930 450	7 178 960	1 751 490	1 215 110
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	15 145		15 145	186 240
Créances ***				
- Clients et Comptes rattachés				
- Autres créances (note 3.2.2.4)	4 228 308		4 228 308	4 049 068
- Capital souscrit – appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				
Instruments de trésorerie (note 3.2.2.4)	4 003 356		4 003 356	
Disponibilités	27 159 992		27 159 992	3 012 127
Charges constatées d'avance *** (note 3.2.2.4)	331 082		331 082	187 154
TOTAL III	35 737 884		35 737 884	7 434 590
COMPTES DE REGULARISATION				
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)				
Écarts de conversion actif (VI)				
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V+VI)	44 668 334	7 178 960	37 489 373	8 649 700

* dont droit au bail.

** dont à moins d'un an.

*** dont à plus d'un an.

185 497 257 467

Bilan passif (en euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
CAPITAUX PROPRES		
Capital (dont versé : 241 278) (note 3.2.2.4)	241 278	183 117
Primes d'émission, de fusion, d'apport (notes 3.2.2.3 et 3.2.2.4)	132 113 544	81 996 906
Écarts de réévaluation		
Réserves		
- Réserve légale		
- Réserves statutaires ou contractuelles		
- Réserves réglementées		
- Autres réserves		
Report à nouveau	-93 542 921	-75 997 160
Résultat de l'exercice (Bénéfice ou perte)	-22 980 178	-17 545 761
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
TOTAL I	15 831 723	-11 362 897
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées (note 3.2.2.4)	13 056 577	12 766 092
TOTAL II	13 056 577	12 766 092
PROVISIONS		
Provisions pour risques		89 827
Provisions pour charges (notes 3.2.2.4 et 3.2.2.5)	193 213	188 271
TOTAL III	193 213	278 098
DETTES *		
Dettes financières		
- Emprunts obligataires convertibles		
- Autres emprunts obligataires		
- Emprunts auprès d'établissements de crédit		
- Concours bancaires courants		
- Emprunts et dettes financières diverses (note 3.2.2.4)	3 212 500	2 223 797
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes d'exploitation (note 3.2.2.4)		
- Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 588 737	3 008 782
- Dettes fiscales et sociales	1 606 623	1 713 565
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés (note 3.2.2.4)		
Autres dettes (note 3.2.2.4)		22 263
COMPTES DE REGULARISATION		
Produits constatés d'avance * (note 3.2.2.4)		
TOTAL IV	8 407 860	6 968 407
Écarts de conversion du passif		
TOTAL V		
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	37 489 373	8 649 700

* dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an.

5 195 360 4 744 610

TABLEAU DE FLUX

Tableau de flux (en euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Résultat net	-22 980 178	-17 545 761
Dotations aux amortissements et provisions	508 751	476 170
Reprises sur amortissements et provisions	-89 827	-11 280
Plus ou moins values sur cession d'actifs		
Subventions d'investissements virées au résultat		
Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	988 703	875 021
CAPACITE D'AUTOFINANCEMENT	-21 572 551	-16 205 850
Dettes fiscales et sociales	-106 942	117 207
Dettes fournisseurs	579 955	-144 596
Autres dettes	-22 263	22 263
Produits constatés d'avance		
Stocks et en-cours		
Avances et acomptes versés sur commande	171 095	-186 240
Autres créances	-179 240	-947 347
Créances clients		
Charges constatées d'avance	-143 928	157 757
DECALAGES DE TRESORERIE D'EXPLOITATION (VARIATION DU BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT)	298 677	-980 956
FLUX DE TRESORERIE LIE A L'EXPLOITATION	-21 254 095	-17 186 806
Acquisition d'immobilisations corporelles	-977 981	-221 655
Acquisition d'immobilisations incorporelles	-118 178	-70 738
Acquisition d'immobilisations financières	55 970	87 891
Produit de cession d'immobilisations financières		
TRESORERIE LIEE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENTS	-1 040 189	-204 502
Augmentation de capital ORA/BSA	58 161	7 917
Prime d'émission	50 116 638	11 176 670
Incorporation des comptes courants		
Dettes financières et avances conditionnées		
TRESORERIE RESULTANT DES OPERATIONS DE FINANCEMENT	50 465 284	11 184 586
VARIATION DE LA TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	28 171 000	-6 206 722
TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE - INITIALE (NOTE 3.2.2.4)	3 012 127	9 218 849
TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE - FINALE (NOTE 3.2.2.4)	31 163 348	3 012 127

3.2.2 ANNEXES AUX
COMPTES 2016

Annexe au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 2016, dont le total est de 37 489 373 euros et au compte de résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2016 présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est à néant et dégageant un déficit de 22 980 178 euros.

L'exercice débute le 1er janvier 2016 et se termine le 31 décembre 2016, 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 2016 arrêtés par le conseil d'administration en date du 10 février 2017. Ils sont présentés en euros sauf mention contraire.

3.2.2.1 FAITS CARACTÉRISTIQUES DE LA PÉRIODE

L'activité de la Société est consacrée au développement d'un cœur artificiel répondant aux enjeux de l'insuffisance cardiaque terminale. Le produit est actuellement en phase d'étude PIVOT suivant un protocole approuvé par l'ANSM.

- Au cours de l'exercice, la Société a procédé à une levée de fonds réservée décidée par le Conseil d'Administration en date du 12 avril 2016 sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale Mixte du 12 avril 2016. Cette opération s'est traduite par une augmentation de capital d'un montant de 53 966,36 euros, assortie d'une prime d'émission brute de 49 945 866,18 euros, soit un montant total de produits d'émission de 49 999 832,54 euros.

Cette augmentation de capital a entraîné la création de 1 349 159 actions nouvelles, d'une valeur nominale de 0,04 euro, s'ajoutant aux 4 592 935 actions ordinaires anciennes. Compte tenu des frais liés à l'augmentation de capital, d'un montant de 994 790,86 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 cette augmentation de capital est de 48 951 075,32 euros

Par ailleurs :

- dans le cadre du contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux en date du 20 janvier 2015, deux souscriptions ont été réalisées en dates du 20 janvier 2016 et du 21 décembre 2016 pour un total de 20 000 BSA, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 800 euros, par émission de 20 000 actions

ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire moyen de 30,46 euros, assortie d'une prime d'émission d'un montant brut de 609 100 euros. Compte tenu des frais liés à l'augmentation de capital, d'un montant de 118 943,40 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 cette augmentation de capital est de 490 156,80 euros.

- cinq exercices de BCE, en dates du 17 mai, 12 août, 5 octobre, 5 décembre et 12 décembre 2016 pour un total de 2 926 BCE 2009-2, a permis d'augmenter le capital d'un montant de 2 926 euros, par émission de 73 150 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.

- un exercice de BSA, en date du 8 novembre 2016 pour un total de 468 BSA 2009-1, a permis d'augmenter le capital d'un montant de 468 euros, par émission de 11 700 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.

L'ensemble des augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice a permis d'augmenter le capital social d'un montant de 58 160,36 euros, par création de 1 454 009 actions ordinaires nouvelles. Le capital social de la société a ainsi été porté de 183 117,40 euros à 241 277,76 euros. Le montant total des primes d'émission a été porté de 81 996 906 euros à 132 113 544 euros.

La Société maintient l'option pour le Crédit d'Impôt Recherche au titre de l'année 2016. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée chaque année jusqu'en 2015. Le Crédit d'Impôt Recherche afférent à l'année 2016 a été comptabilisé pour 2 833 184 euros sur la ligne « Impôt sur les bénéficiaires » du compte de résultat (détail en note 3.2.2.5 de la présente annexe) et figure sur la ligne « autres créances » du bilan.

L'état d'avancement du projet et les activités notables de la Société sont détaillés au paragraphe 3.1 « Commentaires sur l'activité de la Société au cours de l'exercice » du présent document.

3.2.2.2 ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

Aucun fait survenu postérieurement à la date de clôture de l'exercice n'est susceptible d'altérer la présentation ou l'évaluation des comptes tels qu'ils ont été arrêtés par le conseil d'administration.

3.2.2.3 RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

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 2016, soit un montant total de 31 183 127 euros ;

- le versement des avances remboursables (1 450 732 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant à l'étape clé n°7 ;

- La possibilité d'utiliser le financement flexible en fonds propres mis en place avec Kepler Cheuvreux en janvier 2015 : solde de la Tranche 1 à hauteur de 8 M€, Tranches 2 et 3 à hauteur de 15 M€ chacune, soit un total de 38 M€.

- 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'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.

Informations complémentaires

- Frais de recherche appliquée et de développement

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges sur l'exercice au cours duquel elles sont engagées.

- Immobilisations incorporelles

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
Licence et logiciels	Linéaire	1 à 3 ans
Brevets	Linéaire	15 ans

- Immobilisations corporelles

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

- Immobilisations financières

AUTRES TITRES IMMOBILISES

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.

La Société a transféré, en date 19 mai 2016, le contrat de liquidité à la société Gilbert Dupont, 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 FINANCIERES

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.

- Créances et dettes

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.

- Stocks

Les équipements en stock ne sont pas valorisés à la clôture de l'exercice car ceux-ci sont destinés à être intégrés dans les prothèses utilisées pour l'étude PIVOT, leur valeur nette de réalisation est donc nulle.

- Disponibilités en euros

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont enregistrées à leur valeur nominale.

- Disponibilités en devises

Les liquidités disponibles en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change précédent 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

3.2.2.4 COMPLÉMENTS D'INFORMATIONS RELATIFS AU BILAN

- Etat des immobilisations

(en euros)	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Poste à poste	Acquisitions
Concessions, brevets et droits similaires *	1 713 484		118 177
Immobilisations incorporelles en cours			
TOTAL	1 713 484		118 177
Installations techniques, matériel et outillage industriel **	4 622 367		262 122
Installations générales, agencements, aménagements divers	868 394		1 225
Matériel de bureau et informatique, mobilier	308 048		32 158
Immobilisations corporelles en cours	0		682 475
TOTAL	5 798 809		977 980
Autres immobilisations financières ***	377 969		2 026 360
TOTAL	377 969		2 026 360
TOTAL GENERAL	7 890 262		3 122 517

(en euros)	Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation valeur d'origine fin d'exercice
	Poste à poste	Cessions		
Concessions, brevets et droits similaires *			1 831 661	
Immobilisations incorporelles en cours			0	
TOTAL			1 831 661	
Installations techniques, matériel et outillage industriel **			4 884 489	
Installations générales, agencements, aménagements divers			869 619	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			340 206	
Immobilisations corporelles en cours			682 475	
TOTAL			6 776 790	
Autres immobilisations financières ***	2 082 330		321 999	
TOTAL	2 082 330		321 999	
TOTAL GENERAL	2 082 330		8 930 450	

* 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.

** 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.

*** Ce poste inclut les 4 176 actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité pour 122 075 euros, et également (i) les liquidités non investies en actions propres à la clôture dans le cadre du contrat de liquidité pour 63 422 euros (ii) des dépôts de garantie pour un montant total de 136 502 euros, principalement constitués des dépôts liés aux contrats de location des locaux.

- Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice (en euros)	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Concessions, brevets et droits similaires	1 495 878	139 298		1 635 176
TOTAL	1 495 878	139 298	0	1 635 176
Installations techniques, matériel et outillage industriel	4 455 025	228 728		4 683 754
Installations générales, agencements, aménagements divers	500 325	92 711		593 036
Matériel de bureau et informatique, mobilier	223 923	43 072		266 995
TOTAL	5 179 273	364 511	0	5 543 784
TOTAL GENERAL	6 675 151	503 809	0	7 178 960

- Etat des provisions

Provisions (en euros)	Montant début d'exercice	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Risques divers	89 827		27 775	62 052	
Pensions et obligations similaires *	188 271	4 942			193 213
TOTAL	278 098	4 942	27 775	62 052	193 213
Dépréciation des autres titres immobilisés					
TOTAL	0	0	0	0	0
TOTAL GENERAL	278 098	4 942	27 775	62 052	193 213
Dont dotations et reprises d'exploitation		4 942	27 775	62 052	
Dont dotations et reprises financières					

* Voir note 3.2.2.6

- Etat des échéances des créances et des dettes

Etats des créances (en euros)	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	37 386	37 386	
Impôts sur les bénéfices *	3 079 932	3 079 932	
Taxe sur la valeur ajoutée	1 091 989	1 091 989	
Autres impôts, taxes et versements assimilés	3 087	3 087	
Débiteurs divers	15 914	15 914	
TOTAL	4 228 308	4 228 308	

* La créance correspond :

- au CIR de l'année 2016 et au reliquat du CIR de l'année 2015 non encore remboursé à la clôture de l'exercice
- au CICE au titre de l'année 2016.

Etats des dettes (en euros)	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers	3 212 500		3 212 500	
Fournisseurs et comptes rattachés	3 588 737	3 588 737		
Personnel et comptes rattachés	872 653	872 653		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	733 970	733 970		
TOTAL	8 407 860	5 195 360	3 212 500	

- Instruments de trésorerie

Les instruments de trésorerie correspondent aux comptes à terme pour un montant de 4 000 000 euros ; il s'agit d'un contrat souscrit auprès d'une institution financière reconnue en août 2016 et venant à échéance au 31 janvier 2017 pour 4 000 000 euros. Les intérêts courus correspondant ont été comptabilisés au 31 décembre 2016 pour un montant de 3 356 euros. Ces placements ne présentent aucun risque sur le capital investi, hors défaut peu probable des institutions financières dépositaires avant ces échéances très courtes.

- Capital

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	4 577 935	1 454 009		6 031 944
TOTAL		4 577 935	1 454 009		6 031 944

L'augmentation de capital, par l'exercice de BSA de la part de Kepler Cheuvreux, intervenue au cours de l'exercice 2016 a donné lieu à la création de 20 000 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

L'augmentation de capital, par l'exercice de BCE, intervenue au cours de l'exercice 2016 a donné lieu à la création de 73 150 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

L'augmentation de capital, consécutive à la levée de fonds réservée, réalisée au cours de l'exercice 2016 a donné lieu à la création de 1 349 159 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

L'augmentation de capital, par l'exercice de BSA, intervenue au cours de l'exercice 2016 a donné lieu à la création de 11 700 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

Variation des capitaux propres

CAPITAUX PROPRES A L'OUVERTURE DE L'EXERCICE	-11 362 897
Augmentation de capital par exercice de BCE	585 200
Augmentation de capital par exercice de BSA Kepler	490 957
Augmentation de capital par exercice de BSA	93 600
Augmentation de capital suite à la levée de fonds réalisée	49 005 041
Résultat de l'exercice	-22 980 178
CAPITAUX PROPRES A LA CLOTURE DE L'EXERCICE	15 831 723

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 986 BSA 2009-1 ont été exercés. Il reste au 31 décembre 2016 1 554 BSA 2009-1 qui donnent droit à souscrire à 38 850 actions nouvelles, représentant 0,64% du capital existant au 31 décembre 2016, au prix unitaire de 8 euros.

BSA KEPLER CHEVREUX (TRANCHE 1)

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 210 100 ont été exercés au 31 décembre 2016. Les 189 900 BSA non exercés à cette même date donnent droit à souscrire à 189 900 actions nouvelles, représentant 3,15% du capital existant au 31 décembre 2016, 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 RECAPITULATIF DES BSA

	Emis	Souscrits	Caducs	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA 2009-1 AG du 8 juillet 2009	3 096	3 096	556	0	986	1 554	8 juillet 2019
BSA Kepler Cheuvreux Tranche 1	400 000	400 000	0	0	210 100	189 900	23 jan. 2016 *
BSA Kepler Cheuvreux Tranche 2	500 000	500 000	0	0	0	500 000	13 déc. 2017

* : Date prorogée selon l'accord tacite des parties

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, souscrits et exercés

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 2 580,60 ont été exercés et 1 777,80 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 3 207,60 BCE 2009-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2016 donnent droit à souscrire à 80 190 actions nouvelles, représentant 1,33% du capital existant au 31 décembre 2016, 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 20 000 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 36 500 BCE 2012-1 souscrits et non exercés au 31 décembre 2016 donnent droit à souscrire à 36 500 actions nouvelles, représentant 0,61% du capital existant au 31 décembre 2016, au prix unitaire de 108,483 euros.

TABLEAU RECAPITULATIF DES BCE

	Emis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 8 juillet 2009	3 108	3 108	0	3 108	0	9 sept. 2019
BCE 2009-2 AG du 8 juillet 2009	7 566	7 566	1 777,80	2 580,60	3 207,60	8 juillet 2019
BCE 2012-1 AG du 26 avril 2012	56 500	56 500	20 000	0	36 500	27 juin 2022
BCE 2012-2 AG du 26 avril 2012	6 700	6 700	0	0	6 700	8 nov. 2022

- Autres détails du bilan

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 13 056 577 euros. La note 3.2.2.6, 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 3 212 500 euros à la clôture de la période et figurent au passif dans la rubrique Emprunts et dettes financières diverses.

Produits à recevoir

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	37 386
Total	37 386

Charges à payer

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Emprunts et dettes financières diverses	3 212 500
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 778 506
Dettes fiscales et sociales	1 341 216
Total	6 332 222

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 2016 donnent droit à souscrire à 6 700 actions nouvelles, représentant 0,11% du capital existant au 31 décembre 2016, au prix unitaire de 122,00279 euros.

Charges et produits constatés d'avance

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	331 082
Total	331 082

Le poste Charges constatées d'avance inclut les éléments suivants :

- la quote-part des loyers du 1er trimestre 2017 facturés en décembre 2016, pour un montant total de 136 478 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 2016, pour un montant total de 194 604 euros.

Produits constatés d'avance	Montant
Produits d'exploitation	Néant
Total	Néant

Informations concernant les entreprises liées

Les postes suivants du bilan intègrent des sommes concernant les entreprises liées :

Dettes fournisseurs et comptes rattachés	270 925
--	---------

3.2.2.5 COMPLÉMENTS D'INFORMATIONS RELATIFS AU COMPTE DE RÉSULTAT

- Subventions d'exploitation

La Société a perçu un montant de 159 167 euros de Bpifrance au titre de l'avance EC6, suite à la validation définitive de l'étape clé n°5.

La Société a perçu un montant de 14 000 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.

- Frais de recherche appliquée et de développement

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges. Elles se sont élevées à 14 245 621 euros au cours de l'exercice 2016 contre 10 405 915 euros au cours de l'exercice précédent.

- Crédit d'impôt recherche

Le compte de résultat de l'exercice fait apparaître un crédit d'impôt recherche d'un montant de 2 817 116 euros, décomposé comme suit :

- 2 833 184 euros au titre du crédit d'impôt recherche pour la période du 1er janvier au 31 décembre 2016, contre 3 148 534 euros enregistrés au titre de 2015 ;

- -16 068 euros au titre d'une régularisation du crédit d'impôt recherche pour la période du 1er janvier au 31 décembre 2015, par comparaison entre le montant comptabilisé à la clôture de l'exercice 2015 (3 148 534 euros) et le montant remboursé par l'administration fiscale (3 132 466 euros).

- 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 autres que la certification 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.

- Produits et charges exceptionnels

Nature	31 décembre 2016	31 décembre 2015
<u>Produits exceptionnels</u>		
- Cession d'immobilisations		
- Cession d'actions propres	41 415	6 344
Total	41 415	6 344

Produits exceptionnels

- Cession d'immobilisations

- Cession d'actions propres 41 415 6 344

Total 41 415 6 344Charges exceptionnelles

- Cession d'immobilisations

- Cession d'actions propres 114 721 94 429

- Amendes et pénalités 2 064 1 207

Total 116 785 95 637

Le résultat exceptionnel résulte notamment des cessions d'actions propres opérées dans le cadre du contrat de liquidité.

- Informations concernant les sociétés liées

Les postes suivants du compte de résultat intègrent des sommes concernant les entreprises liées :

Autres achats et charges externes	536 877
-----------------------------------	---------

3.2.2.6 ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

- Engagements financiers

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 15 331 399 euros.

Un montant total de 13 056 577 euros d'avance remboursable a été reçu à la clôture de l'exercice. Cette somme est remboursable sous condition d'atteinte d'un chiffre d'affaires cumulé 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, dans la limite d'un plafond de 50 000 000 euros.

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 9,09% et de 17,19% au 31 décembre 2016. 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 2016, la commercialisation du Cœur Artificiel « CARMAT » n'ayant pas commencé, aucune redevance n'a été payée par la Société au titre du Contrat.

Engagements reçus

Le contrat Bpifrance prévoit le versement d'une somme totale de 17 442 639 euros au titre de subventions, dont l'intégralité a été perçue à la clôture de l'exercice.

Il prévoit en outre le versement d'une somme totale de 14 507 324 euros au titre d'avances remboursables, dont 1 450 732 euros restent à percevoir d'ici la fin du programme.

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 2016.

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 1,31% par an (contre un taux retenu de 2,03% au 31 décembre 2015 et 1,37% au 30 juin 2016).

Le montant global de la provision s'élève à 193 213 euros à la clôture de la période, en hausse de 4 942 euros sur l'exercice.

Autres informations

Informations relatives aux dirigeants

AVANCES ET CREDITS ALLOUES 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.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS

Le total des rémunérations versées aux administrateurs sous forme de jetons de présence s'élève à 27 750 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 1 145 797 euros et se décompose comme suit :

Nature	2016	2015
Salaires bruts	764 079	592 431
Avantages en nature	123 970	11 016
Bonus	257 748	134 104
Rémunérations totales	1 145 797	737 551

Accroissements et allègements dette future d'impôt

Nature des différentes temporaires	Montant
Déficits reportables	142 746 916

Ce montant comprend :

- le report de la perte fiscale dégagée lors des exercices antérieurs et disponible au 1er janvier 2016, pour un montant de 115 868 019 euros ;

- la perte fiscale dégagée au titre de l'exercice 2016, pour un montant de 26 878 897 euros.

Effectif moyen

Personnel salarié	2016	2015
Cadres	42	35
Agents de maîtrise et techniciens	6	6
Employés	8 *	7 **
Total	56	48

* : incluant 2 intérimaires

** : incluant 3 intérimaires

3.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2016

Aux Actionnaires
CARMAT
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 2016, 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 ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Fait à Neuilly sur Seine et Paris, le 21 mars 2017

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit	LISON CHOURAKI AUDIT
Thierry Charron	Lison Chouraki

GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE



4.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

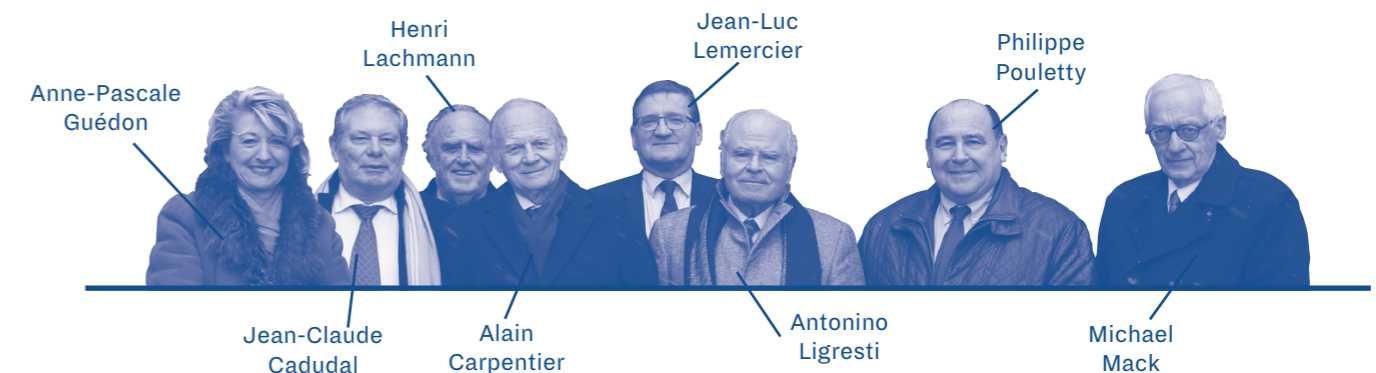
4.1.1 COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

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) :

* : sociétés cotées

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	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 20 mars 2015			
Représenté par Mme Anne-Pascale Guédon	Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	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 31/12/2021	Président du conseil d'administration	- 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 31/12/2021	Administrateur	- 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. 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 31/12/2021	Administrateur indépendant	- 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 - Président du comité de campagne de la Fondation Université de Strasbourg	- Président du conseil de surveillance de Schneider Electric SA* - Administrateur de diverses sociétés du groupe Schneider Electric * - Vice-Président d'honneur du conseil de surveillance de Vivendi SA* - Vice-président et trésorier de l'Institut Montaigne (Association loi de 1901)

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
Truffle Capital	1 ^{re} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010			
Représenté par Dr Philippe Pouletty	Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur	<u>En tant que Philippe Pouletty :</u> - Président du conseil d'administration d'Abivax SA* - Administrateur de Deinove SA* - Gérant de Nakostech SARL - Directeur général et administrateur de Truffle Capital - Président d'honneur et administrateur de France Biotech, Association loi de 1901 <u>En tant que représentant de Truffle Capital :</u> - Administrateur de Vexim 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	- Président du conseil d'administration de novembre 2010 à mai 2012 de Theradiag SA* - Président de 2001 à 2009 de France Biotech - Administrateur de Neovacs SA* jusqu'en 2014 - Président et administrateur de Splicis SAS jusqu'à 2013 - Administrateur de Wittycell SAS jusqu'en 2013 - Administrateur de Plasmaprime SAS jusqu'à 2015 - Administrateur d'Immune Targeting Systems Ltd (Royaume-Uni) jusqu'à 2015 - Administrateur d'Altimmune (Etats Unis) jusqu'en décembre 2016
Santé Holding SRL	1 ^{re} nomination : 12 avril 2016 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant	- Actionnaire unique d'Immobiliare Cosio SRL, d'Iniziative Immobiliari Due SRL et d'Iniziative Immobiliari Tre SRL - Président du Conseil d'administration d'Interesidence SPA	Néant
M. Jean-Luc Lemercier	1 ^{re} nomination : 2 janvier 2017 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant		Néant
Dr Michael Mack	1 ^{re} nomination : 2 janvier 2017 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant		Néant



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 en février 2016, afin de tenir compte de l'entrée au capital d'investisseurs stratégiques, la gouvernance de la Société devait être modifiée sur la base des principes suivants et en ligne avec le code AFEP-MEDEF :

- le conseil d'administration de CARMAT serait 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 ferait partie du conseil ;
- quatre administrateurs indépendants feraient également partie du conseil ;
- la composition des comités spécifiques du conseil (comité des recrutements et rémunérations, comité d'audit et comité scientifique) serait également modifiée compte tenu de la nouvelle composition du

conseil ;

- le conseil serait élargi à des profils internationaux pour 2 de ses représentants indépendants, reconnus pour leur connaissance des marchés adressés ;
- le protocole prévoyait, 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...

Dans ce cadre, lors de l'assemblée générale du 12 avril 2016, Santé Holding SRL, représenté par Antonino Ligresti a été nommé administrateur de la Société.

Depuis cette date, le conseil d'administration a examiné plusieurs profils d'administrateurs potentiels, dans le prolongement de ce qui a été défini dans le cadre du financement présenté ci-avant.

Lors du conseil d'administration du 29 août 2016, André Michel Ballester a démissionné de ses fonctions d'administrateur de CARMAT, et ce après sa nomination à la tête de la société Livanova. Lors de ce même conseil, au regard de l'évolution du stage d'avancement du projet CARMAT, avec une nouvelle phase de développement, notamment en vue de la commercialisation de sa bioprothèse, le conseil d'administration a décidé de nommer Stéphane Piat au poste de directeur général, en remplacement de Marcello Conviti, celui-ci quittant de fait le conseil d'administration.

Lors du conseil d'administration du 12 décembre 2016, deux nouveaux administrateurs indépendants ont été nommés, à savoir Jean-Luc Lemerrier et Dr Michael Mack, en remplacement d'André Michel Ballester et de Marcello Conviti, et ce pour la durée restant à courir de leur mandat, soit jusqu'à l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice 2021.

Il est rappelé qu'aucun investisseur stratégique et/ou historique n'agit de concert vis-à-vis de CARMAT.

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



4.1.2 BIOGRAPHIE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

ANNE-PASCALLE GUÉDON

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

Airbus. Elle est diplômée de la promotion 13 en 2016 du Cycle des Hautes Etudes pour le Développement Economique CHEDE (Ministère des Finances).

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 bénéficient 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. Le Professeur Carpentier est également directeur scientifique honoraire.

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.

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 Strafacom, 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.

DOCTEUR ANTONINO LIGRESTI



Antonino Ligresti, médecin et chirurgien de formation, s'est spécialisé en cardiologie et en médecine interne. Il a débuté sa carrière au sein de la Clinique médicale de l'Université de Milan, puis de l'Hôpital Fatebenefratelli de Milan. Dès 1979, par l'acquisition progressive de plusieurs établissements de prestige en Lombardie, il a créé le premier groupe d'hospitalisation privée en Italie, reconnu par la qualité de ses services et de l'assistance proposée ainsi que par la coopération avec l'enseignement

et la recherche universitaire. Antonio Ligresti a cédé ce groupe en 2000. Actionnaire de référence de Générale de Santé depuis juin 2003, il en a été nommé administrateur, puis président du conseil d'administration en mars 2004, poste qu'il a quitté lors de sa reconstitution intervenue en octobre 2014, après le rachat de Générale de Santé par Ramsay HealthCare. Parmi ses nombreuses fonctions dans le domaine de la santé, Antonino Ligresti a participé à la création et a été membre du comité exécutif de l'Institut Européen d'Oncologie.

JEAN-LUC LEMERCIER



Jean-Luc Lemercier, 60 ans, occupe depuis 2008 le poste de Vice-Président Transcatheter Heart Valve EMEA chez Edwards Lifesciences. Diplômé de la faculté de pharmacie de l'Université Claude Bernard Lyon 1, il dispose de plus de 20 ans d'expérience et de leadership reconnu dans l'industrie du dispositif médical. Durant sa carrière, il a exercé plusieurs fonctions stratégiques dans le domaine de la cardiologie, notamment au sein du groupe Johnson

& Johnson Cordis (1996-2008), où il a créé et dirigé, entre autres, la division Structural Heart Disease.

DOCTEUR MICHAEL MACK



Le docteur Michael Mack, 70 ans, est un chirurgien cardiaque américain de renommée internationale disposant d'une longue expérience dans l'introduction de dispositifs médicaux et de procédures innovants dans le domaine des maladies cardiovasculaires. Il est l'auteur de plus de 500 publications scientifiques et a reçu la Citation Présidentielle du Collège américain de cardiologie (ACC) et le prix Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) pour « l'oeuvre d'une vie » (Lifetime Achievement Award). Il est actuellement directeur du Département Cardiovasculaire du groupe Baylor Scott & White Health à Dallas (Texas), administrateur du Conseil Américain de Chirurgie Thoracique et membre du comité consultatif de la FDA MDE-piNet1. Le docteur Mack est diplômé du Boston College (Massachusetts), de l'Université St. Louis (Missouri) et de l'École médicale du Sud-Ouest de l'Université du Texas.

4.1.3 MEMBRES DE LA DIRECTION

STEPHANE PIAT



Stéphane Piat est un spécialiste reconnu du développement commercial des dispositifs médicaux, particulièrement dans le domaine de la cardiologie. Diplômé en Economie & Marketing, il a passé l'essentiel de sa carrière au sein de grandes sociétés des sciences de la vie, telles que Johnson & Johnson Cordis (2002-2007) où il a notamment dirigé le lancement commercial du 1er stent actif au monde qui est devenu un blockbuster international (CA de 2,6 Mds \$ en 2006). En 2007, Stéphane Piat rejoint la division cardiologie du groupe américain Abbott en tant que Directeur général d'Abbott Vascular Mid-Size Europe. En 2009, il devient le directeur général pour la zone Europe (EMEA) de l'activité née de l'acquisition par Abbott de la société Evalve. Il a notamment dirigé avec succès le développement clinique et commercial d'un nouveau produit de cardiologie interventionnelle, le Mitraclip. Avant de rejoindre CARMAT, Stéphane Piat exerçait la fonction de Division Vice-president, Global Market Development, au sein de la division Structural Heart d'Abbott Vascular à San Francisco.

DOCTEUR PIET JANSEN



Le docteur 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.

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 de 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, titulaire d'un MBA de Pace University à New York et détient un diplôme d'expertise comptable.

MARC GRIMME



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.

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.

4.2.2 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 rappelé 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 (le 28 avril 2016) 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'applique 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 2016, 222 095 actions et 195 358 actions).

Après réalisation effective de l'opération, c'est ainsi que les engagements pris par les actionnaires historiques correspondent à 3 370 197 actions, soit 55,9 % du capital actuel.

Les autres administrateurs sont tenus par des engagements de conservation similaires.

4.3 COMITÉS SPÉCIALISÉS

À la date du présent document de référence, la Société a mis en place les comités suivants :

4.3.1 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 président du comité d'audit ;
- M. Henri Lachmann, administrateur et membre du comité d'audit ;
- Matra Défense, représenté par Mme Anne-Pascale Guédon, administrateur et membre du comité d'audit.

Sous la responsabilité exclusive et collective des membres du conseil d'administration de la Société et en vue de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés financiers, le Comité assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information et de la communication financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et en

particulier :

- d'évaluer les procédures de contrôle interne ainsi que toutes mesures adoptées en vue de remédier aux éventuels dysfonctionnements significatifs en matière de contrôle interne ;
- d'examiner les programmes annuels de travaux des auditeurs ;
- d'évaluer la pertinence de la procédure de suivi des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes et en particulier :
 - d'examiner les hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, d'étudier les comptes sociaux de la Société et les comptes consolidés annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels avant leur examen par le conseil d'administration, en ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société ;
 - d'évaluer, en consultation avec les commissaires aux comptes, la pertinence du choix des principes

et méthodes comptables ;

- de consulter les membres du conseil en charge des aspects financiers ainsi que le directeur administratif et financier s'il n'est pas membre du conseil, entre la fin de tout exercice et la date à laquelle le Comité statuera sur les projets de comptes annuels, sur la pertinence des principes et méthodes comptables retenus, l'efficacité des procédures de contrôle comptable et toute autre matière appropriée ;

- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et revoir les conditions de leur rémunération ;

- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes et en particulier :
 - de proposer la fixation de règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes afin de garantir l'indépendance de la prestation de contrôle des comptes fournie par ces derniers en conformité avec les lois, règlements et recommandations applicables à la Société, et en vérifier la bonne application ;

- d'autoriser tout recours aux commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes ;

- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;

- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;

- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Au cours de l'exercice 2016, le comité d'audit s'est réuni 2 fois, notamment pour examiner les comptes établis au titre de l'exercice 2015 et passer en revue les facteurs de risques.

4.3.2 COMITÉ DES RECRUTEMENTS ET DES RÉMUNÉRATIONS

La Société s'est dotée d'un comité des recrutements et 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 :

- Truffle Capital, administrateur représenté par M. Philippe Pouletty, président du comité des recrutements et des rémunérations ;
- Matra Défense, administrateur représenté par Mme. Anne-Pascale Guédon, membre du comité des recrutements et des rémunérations.

Le comité des recrutements et des rémunérations a pour objectifs principaux :

- de recommander au conseil d'administration les personnes qui devraient être nommées à la direction générale, au conseil d'administration ainsi qu'aux principales fonctions de la Société selon le cas ;
- d'examiner les politiques de rémunération des dirigeants et personnels à haut potentiel au sein de CARMAT, de proposer la rémunération des dirigeants et, le cas échéant, des membres du conseil d'administration et de préparer tout rapport que la Société doit présenter sur ces sujets.

Il rend compte régulièrement de ses travaux au conseil d'administration.

4.3.3 COLLÈGES DES 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.

4.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

4.4.1 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La Société se réfère aux 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 :

Outre la constitution des comités d'audit, des recrutements et des rémunérations ainsi que des comités scientifiques détaillés au paragraphe 4.3 « 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.

Recommandation 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 des recrutements et 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.

4.4.2 RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le conseil d'administration avait 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. Ce règlement intérieur a été revu au cours de l'année 2016.

En sus du respect des dispositions légales, réglementaires et statutaires applicables au conseil, le conseil d'administration a vocation à :

- déterminer les orientations de l'activité de la Société et veiller à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent,

- nommer le président du conseil, le directeur général et les directeurs généraux délégués, déterminer leurs pouvoirs et fixe leur rémunération,
- autoriser les conventions et engagements visés aux articles L.225-38 et suivants du code de commerce,

- autoriser les décisions et engagements énumérés en annexe du règlement intérieur. Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés.

4.4.3 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.

Le conseil d'administration doit approuver de façon préalable les décisions et engagements suivants, étant précisé que les seuils mentionnés ci-après dans lesdites décisions seront appréciés (i) individuellement pour chaque opération et (ii) annuellement :

A. Vie sociale :

(a) toute modification des statuts ou autres documents constitutifs de la Société ou de ses filiales ;

(b) liquidation, dissolution amiable ou autre procédure similaire relative à la Société et/ou des sociétés ou entités dont la Société a le contrôle (les « Filiales ») et retrait de cote de la Société ;

B. Décisions stratégiques :

(a) la définition des orientations stratégiques, économiques, sociales, financières et scientifiques de la Société ;

(b) les opérations se situant hors de la stratégie annoncée par la Société ;

(c) développement significatif d'activités connexes ou dérivées, directement au sein de la Société, ou au travers de filiales contrôlées ou non ;

(d) le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;

(e) tout accord significatif d'utilisation de brevets ou licences de production consenties à des tiers hors du cours normal des affaires ;

(f) toute cession, acquisition, apport ou échange d'actifs d'un montant unitaire supérieur à trois cent mille euros (300.000 €) ;

(g) tout investissement supérieur à trois cent mille euros

(300.000 €) ;

(h) fusion, scission, apport, partenariats, joint-ventures ou autres opérations significatives similaires ;

(i) transfert et délocalisation du siège social de la Société hors de France, fusion transfrontalière ou transformation de la Société en société européenne ;

(j) endettement supplémentaire, modification, refinancement d'un emprunt d'un montant unitaire supérieur à trois cent mille euros (300.000 €) ;

(k) modification significative des règles et principes comptables appliqués par la Société ;

(l) l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail (en ce notamment compris la rémunération) de tout salarié ayant une fonction de direction (soit le directeur médical, le directeur des opérations, le directeur commercial et le directeur administratif et financier) ;

(m) choix des conseils et des intermédiaires dans les opérations relevant des décisions stratégiques et modalités de leur rémunération ;

C. Conventions réglementées et conventions entre parties liées (approbation et revue annuelle des contrats en cours) ;

D. Titres :

(a) émission de tous titres donnant accès, immédiatement ou à terme, à 5 % ou plus du capital de la Société ;

(b) transfert de titres de filiales à des tiers ou souscription ou acquisition de titres émis par une entité autre qu'une filiale ;

E. Toute proposition à l'assemblée générale des actionnaires relative à la politique de distribution de dividendes, au rachat d'actions ou à d'autres paiements ou distribution aux actionnaires ;

F. Adoption et modification du budget annuel, approbation et modification du plan d'affaires ;

G. Tout engagement supérieur à trois cent mille euros (300.000 €) ;

H. Rémunération et intéressement des dirigeants au titre

de leur mandat ou de leur contrat de travail (en ce compris tous plans d'options de souscription d'achat, d'attribution d'actions gratuites ou autres mécanismes similaires) sur proposition du comité des recrutements et rémunérations ;

I. Nomination et révocation des dirigeants sociaux, du directeur administratif et financier, du directeur scientifique et du directeur médical ;

J. Décision d'engagement ou de transaction relative à un litige d'un montant supérieur à deux cent cinquante mille euros (250.000 €) ;

K. Fermeture de sites; adoption d'un plan de sauvegarde de l'emploi ;

L. Nomination des commissaires aux comptes titulaires et suppléants ;

M. Souscription de tout prêt ou avance afin d'acquiescer des titres d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale est détenue directement ou

indirectement à 100 % par la Société ; et

N. Octroi de cautions, avals ou garanties au profit de tiers (en ce compris au profit d'une filiale) ou octroi de sûretés pour garantir des dettes de la Société,

étant précisé que :

- une des décisions susvisées qui aurait été prévue dans le cadre du budget annuel de manière précise n'aura pas à être à nouveau approuvée lors de sa mise en œuvre ; et

- les décisions A à E devront être adoptées à une majorité (i) de la moitié des administrateurs sur première convocation et (ii) de la moitié des administrateurs présents ou représentés sur seconde convocation.

Pour une description détaillée des dispositions statutaires du fonctionnement du conseil d'administration et de la direction générale, il est renvoyé au paragraphe 5.4.2 « 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 ».

4.4.4 ADMINISTRATEURS INDÉPENDANTS

La Société dispose de 4 administrateurs indépendants, à savoir : Messieurs Henri Lachmann, Jean-Luc Lemercier et Michael Mack, et la société Santé Holding SRL, 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, ni avoir été au cours des cinq dernières années :

- salarié ou mandataire de la Société (le président du conseil pouvant être considéré comme indépendant si la Société le justifie) ou d'une société du groupe,

- mandataire d'une autre société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat ou dans laquelle un salarié ou un mandataire de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat ;

- ne pas être (directement ou indirectement) client, fournisseur ou banquier 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 auditeur de la Société au cours des cinq dernières années ;

- ne pas être membre du Conseil de la Société depuis plus de douze ans ;

- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou de sa société mère exerçant un contrôle ou participant au contrôle de la Société. Au-delà d'une détention de 10 %, le Conseil doit examiner l'indépendance au regard de la composition du capital et de l'existence de conflits d'intérêts potentiels.

4.4.5 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.

A la suite de l'entrée en vigueur du règlement n° 596/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (dit « règlement MAR »), CARMAT

doit dorénavant, comme les sociétés cotées sur un marché réglementé, établir et maintenir à jour la liste des personnes qui ont accès à des informations privilégiées la concernant.

CARMAT a donc mis en place un code de déontologie dans le but de sensibiliser l'ensemble des dirigeants et collaborateurs de la Société, les tiers ayant accès à des

informations privilégiées ainsi que les personnes avec lesquelles ils sont en relation, sur leurs obligations en la matière, et de prévenir toute utilisation ou communication induite d'informations privilégiées.

Le conseil d'administration du 12 décembre 2016 a adopté ce code de déontologie, code préalablement revu par le comité d'audit.

4.5 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

4.5.1 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Tableau de synthèse des rémunérations et des options, bons et actions gratuites attribués à chaque dirigeant mandataire social (en euros) :

Lors du conseil d'administration du 29 août 2016, pour rappel, au regard de l'évolution du stage d'avancement du projet CARMAT, avec une nouvelle phase de développement, notamment en vue de la commercialisation de sa bioprothèse, le conseil d'administration a décidé de nommer Stéphane Piat au poste de directeur général, en remplacement de Marcello Conviti, celui-ci quittant ses fonctions.

Jean Claude Cadudal - Président du conseil d'administration	Exercice 2015	Exercice 2016
Rémunération dues au titre de l'exercice	63 561	123 318
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
TOTAL	63 561	123 318

Marcello Conviti - Directeur général	Exercice 2015	Exercice 2016
Rémunération dues au titre de l'exercice *	440 758	655 752
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
TOTAL	440 758	655 752

* : avantages en nature non compris

Stéphane Piat - Directeur général	Exercice 2015	Exercice 2016
Rémunération dues au titre de l'exercice *	-	136 857
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
TOTAL	-	136 857

* : avantages en nature non compris

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social (en euros)

Jean Claude Cadudal - Président du conseil d'administration	Exercice 2015		Exercice 2016	
	Montants dus *	Montants versés **	Montants dus *	Montants versés **
Rémunération fixe	-	-	-	-
Rémunération variable	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	60 000	60 000
Jetons de présence	63 561 ***	63 561 ***	63 318 ***	63 318 ***
Avantages en nature	-	-	-	-
TOTAL	63 561	63 561	123 318	123 318

* : au titre de l'exercice

** : au cours de l'exercice, concernant l'exercice précédent

*** : 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. Son montant a été porté à 63 561 euros en 2015 et à 63 318 euros en 2016.

Marcello Conviti - Directeur général jusqu'au 29 août 2016	Exercice 2015		Exercice 2016	
	Montants dus *	Montants versés **	Montants dus *	Montants versés **
Rémunération fixe	350 075	350 075	240 676	240 676
Rémunération variable	140 030	90 683	157 519	157 519
Rémunération exceptionnelle	-	-	257 557	257 557
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature	6 888	6 888	52 035	52 035
TOTAL	496 993	447 646	707 787	707 787

* : au titre de l'exercice

** : au cours de l'exercice, concernant l'exercice précédent

Stéphane Piat - Directeur général à compter du 29 août 2016	Exercice 2015		Exercice 2016	
	Montants dus *	Montants versés **	Montants dus *	Montants versés **
Rémunération fixe	-	-	136 857	136 857
Rémunération variable	-	-	58 500	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature	-	-	70 903	70 903
TOTAL	-	-	266 260	207 759

* : au titre de l'exercice

** : au cours de l'exercice, concernant l'exercice précédent

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations alloués aux mandataires sociaux non dirigeants durant les exercices 2015 et 2016

	Exercice 2015	Exercice 2016
Professeur Alain Carpentier - Administrateur *		
Jetons de présence	5 000	5 000
Autres rémunérations	-	-
Philippe Pouletty, représentant de Truffle Capital - Administrateur *		
Jetons de présence	5 000	5 000
Autres rémunérations	-	-
Anne Pascale Guedon, représentant d'Airbus Group - Administrateur		
Jetons de présence	4 166,67	5 000
Autres rémunérations	-	-
André Michel Ballester - Administrateur **		
Jetons de présence	10 000	-
Autres rémunérations	-	-
Michel Finance - Administrateur **		
Jetons de présence	1 666,67	-
Autres rémunérations	-	-
Henri Lachmann - Administrateur **		
Jetons de présence	10 000	10 000
Autres rémunérations	-	-
Antonino Ligresti, représentant Santé Holding SRL - Administrateur		
Jetons de présence	-	3 500
Autres rémunérations	-	-
Jean Luc Lemercier - Administrateur		
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	-
Michael Mack - Administrateur		
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	-

* : 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.

** : 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.

Options de souscription ou d'achat d'actions attribués gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016

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 au paragraphe 5.2.5).

Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016

La Société n'a jamais attribué d'options.

Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016

La Société n'a jamais attribué d'actions gratuites.

Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant des exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016

La Société n'a jamais attribué d'actions gratuites.

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 au paragraphe 5.2.5).

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 5.2.5).

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 5.2.5).

Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

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.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Jean-Claude Cadudal, président du conseil d'administration		X		X		X		X
Date début de mandat	7 mai 2010 (premier mandat sous forme de société anonyme)							
Date fin de mandat	À l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021							
Marcello Conviti, directeur général		X		X		X		X
Date début de mandat	7 mai 2010 (premier mandat sous forme de société anonyme)							
Date fin de mandat	29 août 2016							
Stéphane Piat, directeur général		X		X		X		X
Date début de mandat	29 août 2016							
Date fin de mandat	Durée indéterminée							

4.5.2 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 2016.

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 1,31% par an (contre un taux retenu de 2,03% au 31 décembre 2015 et 1,37% au 30 juin 2016).

Le montant global de la provision relative aux dirigeants s'élève à 2 051 euros à la clôture de l'exercice.

4.5.3 BSA ET 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 :

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 5.2.5 « Autres titres donnant accès au capital ».

Titulaires	BSA-2009-1	BCE-2009-1	BCE-2012-1
Jean Claude Cadudal Président du conseil d'administration	1 554	-	-
André Michel Ballester Administrateur	0	-	-
Marcello Conviti Directeur général	-	0	4 000

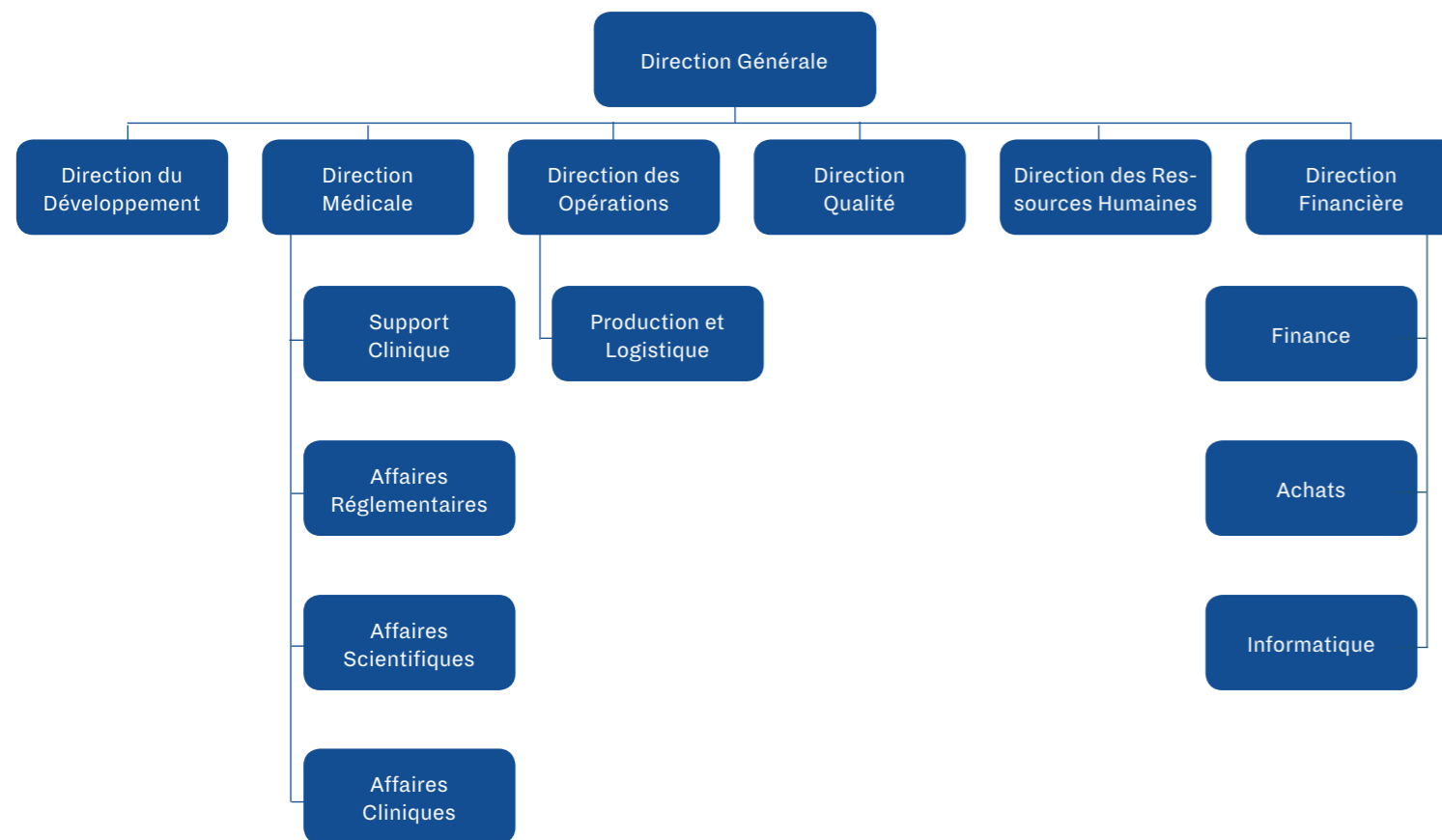
André-Michel Ballester a exercé les 468 BSA-2009-1 dont il était titulaire le 8 novembre 2016. Ces BSA-2009-1 ont donné lieu à l'émission de 11 700 actions nouvelles. De la même manière Marcello Conviti a exercé les 2 800 BCE-2009-1 dont il était titulaire le 12 décembre 2016. Ces BCE-2009-1 ont donné lieu à l'émission de 70 000 actions nouvelles.

4.6 SALARIÉS ET ORGANISATION

4.6.1 RESSOURCES HUMAINES

ORGANIGRAME 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, 79 prestataires extérieurs travaillent pour CARMAT et se répartissent de la façon suivante :

- direction des opérations : 42 prestataires ;
- direction médicale : 7 prestataires ;
- direction de la qualité : 11 prestataires ;
- direction de production : 12 prestataires ;
- fonctions support : 7 prestataires.

NOMBRE ET RÉPARTITION DES SALARIÉS (dirigeants concernés).

À la date du présent document de référence, l'effectif de la Société est de 59 personnes, dont 3 intérimaires.

Evolution des effectifs au...	31 décembre 2016	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013	31 décembre 2012	31 décembre 2011	31 décembre 2010
Cadres	42	35	35	29	30	29	25
Non-cadres	12	10	9	9	7	7	7
Intérimaires	2	3	3	2	5	-	-
TOTAL	56	48	47	40	42	36	32

Au 31 décembre 2016, tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée indéterminée, excepté 7 salariés sous contrat à durée déterminée et 3 intérimaires. Un salarié est employé à temps partiel.

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 2016 se composait de 20 femmes et 36 hommes et comprenait 2 médecins, 34 ingénieurs, et 6 techniciens supérieurs diplômés. L'âge moyen de l'effectif salarié était de 40,2 ans. Environ 17,9% des salariés ont moins de 30 ans. En 2016, la Société a financé environ 400 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

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 1er juillet 2016 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 (9h15 à 11h45 et de 13h45 à 16h45).

L'effectif salarié de la Société a augmenté de huit collaborateurs avec 56 personnes au 31 décembre 2016 (dont 1 intérimaire sur des postes de production), par rapport à 48 à la fin de l'exercice précédent (dont 3 intérimaires). Huit embauches ont été réalisées : un Directeur Général, Monsieur Stéphane Piat, un contrôleur financier, un chef de projet informatique, deux personnes au sein de la Direction Qualité, une personne dans la Direction Médicale et deux ingénieurs pour renforcer la Direction des Opérations.

4.6.2 PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS DÉTENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE AINSI QUE PAR 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 5.2.5 « 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 89 040 actions de la Société (dont 20 000 au titre de BCE-2012-1 et 69 040 au titre de BCE-2009-2).

4.6.3 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.

INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL



5.1 STRUCTURE JURIDIQUE

- 5.1.1 DÉNOMINATION SOCIALE** La Société a pour dénomination sociale : « CARMAT ».
- 5.1.2 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.
- 5.1.3 DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE DE VIE DE LA SOCIÉTÉ** 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.
- 5.1.4 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.
- 5.1.5 ORGANISATION DU GROUPE** La Société ne fait pas partie d'un groupe.
- 5.1.6 FILIALES ET PARTICIPATIONS** La Société ne détient ni filiale ni participation.

5.2 CAPITAL SOCIAL

5.2.1 MONTANT DU CAPITAL SOCIAL

Au 31 décembre 2016, le capital social s'élève à 241 277,76 euros.

Il est ainsi divisé à cette même date en 6 031 944 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro.

En date du 10 août 2016, l'assemblée générale extraordinaire a voté favorablement la mise en place de

programmes d'incentive dédiés au management de la Société, via l'émission possible d'actions de préférence. Aussi, le capital social de la Société est susceptible de comprendre des actions de préférence (deux catégories ont été définies, la catégorie 2016-01 et la catégorie 2016-02), au-delà des actions ordinaires (se reporter au 5.4.3 du présent document, en particulier à la reprise de l'article 12 des statuts).

5.2.2 TITRES NON REPRÉSENTATIFS DU CAPITAL

À la date du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

5.2.3 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.

5.2.4 ACQUISITION PAR LA SOCIÉTÉ DE SES PROPRES ACTIONS

Au 31 décembre 2016, la Société détenait 4 176 de ses propres actions, soit 0,07% de son capital social.

L'assemblée générale mixte du 28 juin 2016, 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.

5.2.5 AUTRES TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL

A la date du 31 décembre 2016, l'exercice de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 852 140 actions nouvelles représentant 14,1% du capital social émis actuel et 12,4% du capital social après émission de ces actions.

Ainsi, pour un actionnaire détenant 1% du capital social actuel, sa participation passerait à 0,876%, en cas d'exercice de l'ensemble de ces titres.

BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR
D'ENTREPRISES (BCE)

Type de titres	BCE-2009-1
Nombre de BCE émis et attribués	3 108 *
Nombre de BCE caducs	0
Nombre de BCE exercés	3 108 *
Solde des BCE à exercer	0
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	<p>- 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 ;</p> <p>- 75% des BCE-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36e 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> <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 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	0

* : 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 *
Nombre de BCE caducs	1 777,80 *
Nombre de BCE exercés	2 580,60 *
Solde des BCE à exercer	3 207,60 *
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	<p>- 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 ;</p> <p>- 40% des BCE-2009-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48e à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire ;</p> <p>- 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 safety et endpoint), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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.</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	80 190

Type de titres	BCE-2012-1
Nombre de BCE émis et attribués	56 500
Nombre de BCE caducs	20 000
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	36 500
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	<p>- 50% des BCE-2012-1 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48e 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 ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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.</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	36 500

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	<p>- 50% des BCE-2012-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48e 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 ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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 ;</p> <p>- 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.</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	6 700

TABLEAU RECAPITULATIF DES BCE EMIS

Type de titres	Emis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 8 juillet 2009	3 108 *	3 108 *	0	3 108 *	0	9 sept. 2019
BCE 2009-2 AG du 8 juillet 2009	7 566 *	7 566 *	1 777,80 *	2 580,60 *	3 207,60 *	8 juillet 2019
BCE 2012-1 AG du 26 avril 2012	56 500	56 500	20 000	0	36 500	27 juin 2022
BCE 2012-2 AG du 26 avril 2012	6 700	6 700	0	0	6 700	8 nov. 2022
Total BCE	73 874 *	73 874 *	21 777,80 *	5 688,60 *	46 407,60 *	-

* : 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 *
Nombre de BSA caducs	556 *
Nombre de BSA exercés	986 *
Solde des BSA à exercer	1 554 *
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 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	<p>- 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 ;</p> <p>- 75% des BSA-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36e 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> <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 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.</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	38 850

* : après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011

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.

Type de titres	BSA Kepler Cheuvreux - Tranche 1 (exercables en totalité par Kepler Cheuvreux)	
Nombre de BSA émis et attribués	400 000	
Nombre de BSA caducs	0	
Nombre de BSA exercés	210 100	
Solde des BSA à exercer	189 900	
Date de l'assemblée générale	2 avril 2014	
Date de la décision du directeur général	23 janvier 2015	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	94% du cours de bourse moyen pondéré par les volumes	
Date limite d'exercice des BSA	23 janvier 2016, date prorogée selon l'accord tacite des parties	
Parité	1 BSA Kepler 1 action nouvelle CARMAT	
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	189 900	

Type de titres	BSA Kepler Cheuvreux - Tranche 2 (exercables en totalité par Kepler Cheuvreux)	
Nombre de BSA émis et attribués	500 000	
Nombre de BSA caducs	0	
Nombre de BSA exercés	0	
Solde des BSA à exercer	500 000	
Date de l'assemblée générale	28 juin 2016	
Date de la décision du directeur général	13 décembre 2016	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	94% du cours de bourse moyen pondéré par les volumes	
Date limite d'exercice des BSA	13 décembre 2017	
Parité	1 BSA Kepler 1 action nouvelle CARMAT	
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	500 000	

TABLEAU RECAPITULATIF DES BSA

Type de titres	Emis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BSA 2009-1	3 096 *	3 096 *	556 *	986 *	1 554 *	8 juillet 2019
AG du 8 juillet 2009						
BSA Kepler						23 jan. 2016, date prorogée selon l'accord tacite des parties
Tranche 1	400 000	400 000	0	210 100	189 900	
AG du 2 avril 2014						
BSA Kepler						13 décembre 2017
Tranche 2	500 000	500 000	0	0	500 000	
AG du 2 avril 2014						
Total BSA	903 096 *	903 096 *	556 *	211 086 *	691 454 *	-

* : après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011

5.2.6 CAPITAL SOCIAL AUTORISÉ NON ÉMIS

Assemblée générale du 28 juin 2016

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
7ème résolution	Délégation de compétence consentie 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	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	28 août 2018 (26 mois)
8ème résolution	Délégation de compétence consentie 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 d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	28 août 2018 (26 mois)
9ème résolution	Délégation de compétence consentie 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)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	28 août 2018 (26 mois)
10ème résolution	Délégation de compétence conférée 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) dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres	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 d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	28 décembre 2017 (18 mois)
11ème résolution	Sous réserve de l'admission des actions de la Société sur un marché réglementé, autorisation conférée 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 30%	28 août 2018 (26 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 7e à 12e 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 7e à 12e résolutions ci-dessus.

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
12ème résolution	Délégation de compétence consentie 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 7e à 10e résolutions	Dans la limite de 15% de l'émission initiale	Prix identique à celui de l'émission initiale	28 août 2018 (26 mois)
14ème résolution	Délégation de compétence consentie 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	28 août 2018 (26 mois)
15ème 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)	28 octobre 2019 (38 mois)
16ème 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	28 octobre 2019 (38 mois)

(2) Plafond distinct de celui-ci pour les 7e à 12e 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 15e et 16e 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 :

- 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 ;

- 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'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.

Assemblée générale du 10 août 2016

Emission de bons de souscription d'actions ordinaires :

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission des BSA	Modalités de détermination du prix d'exercice des BSA	Durée de l'autorisation et expiration
1ère résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions au profit de membres du Conseil d'administrations, de personnes liées par un contrat de services ou de membres de Comités mis en place par le Conseil d'administration	2 400 € (correspondant à 60 000 actions)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission des BSA	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission des BSA	10 février 2018 (18 mois)

Attribution gratuite d'actions de préférence :

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Période d'acquisition des actions de préférence	Période de conservation des actions de préférence	Période d'exercice de l'option de conversion en actions ordinaires	Durée de l'autorisation et expiration
4ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'attribuer gratuitement des actions de préférence convertibles en actions ordinaires « AGAP 2016-01 » au profit de salariés et/ou mandataires sociaux	22 580 € (correspondant à 564 400 actions ordinaires)	1 an	2 ans	5 ans et 1 mois	10 octobre 2019 (38 mois)
5ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'attribuer gratuitement des actions de préférence convertibles en actions ordinaires « AGAP 2016-02 » au profit de salariés et/ou mandataires sociaux	1 188 € (correspondant à 29 700 actions ordinaires)	1 an	2 ans	5 ans et 1 mois	10 octobre 2019 (38 mois)

Critères de performance devant être respectés pour rendre les actions de préférence AGAP 2016-01 et AGAP 2016-02 convertibles en actions ordinaires :

• Pour les AGAP 2016-01 :

- le marquage CE de la bioprothèse Carmat avant le 31 décembre 2017 donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en 35 actions ordinaires, étant entendu que si le temps d'examen du dossier complet par le Notified Body est supérieur à 4 mois, la date limite du 31 décembre 2017 sera repoussée au 31 mars 2018 ;

- l'obtention de financements supplémentaires pour un montant cumulé, entre la date d'attribution et le 31 décembre 2018, de 100 millions d'euros, donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en 20 actions ordinaires ;

- la mise en place d'un processus de production répondant à certains critères, condition devant être remplie de manière continue à compter du 1er janvier 2018 et jusqu'au 31 décembre 2019, donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en 15 actions ordinaires ;

- la commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation européens au plus tard le 31 décembre 2018 donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en 20 actions ordinaires ;

- l'implantation réussie évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis au plus tard le 31 décembre 2019 donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en 10 actions ordinaires.

- l'implantation réussie évaluée sur 300 patients au total dans le monde au plus tard le 31 décembre 2019 donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en 15 actions ordinaires ;

- une évolution favorable du cours de l'action ordinaire selon des critères précis donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-01 en un maximum de 15 actions ordinaires.

• Pour les AGAP 2016-02 :

- l'implantation réussie évaluée sur 10 patients au total dans le monde au plus tard le 30 septembre 2017 donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2016-02 en 20 actions ordinaires.

A ce jour, la Société n'a pas fait usage des délégations de compétences votées lors des assemblées générales du 28 juin et du 10 août 2016.

5.2.7 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.

5.2.6 TABLEAU D'ÉVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL 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 tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital au titre des 3 dernières années :

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
2 avril 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 septembre 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 septembre 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
6 novembre 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
10 février 2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	676,00	1 081 172,00	16 900	0,04	4 386 220	175 448,80
20 mars 2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	20 500,00	1 236 375,00	20 500	0,04	4 406 720	176 268,80
2 avril 2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	2 000,00	3 181 270,00	50 000	0,04	4 456 720	178 268,80
5 novembre 2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	4 048,60	5 665 363,40	101 215	0,04	4 557 935	182 317,40
9 décembre 2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	800,00	1 021 500,00	20 000	0,04	4 577 935	183 117,40
10 février 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	600,00	468 000,00	15 000	0,04	4 592 935	183 717,40
12 avril 2016	Augmentation de capital en numéraire réservée	53 966,36	49 945 866,18	1 349 159	0,04	5 942 094	237 683,76
29 août 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	800,00	15 920,00	2 000	0,04	5 944 094	237 763,76
10 octobre 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	40,00	7 960,00	1 000	0,04	5 945 094	237 803,76

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
12 décembre 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	3 474,00	792 626,00	86 850	0,04	6 031 944	241 277,76

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.

5.3 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

5.3.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

la Société au 31 décembre 2016 à la connaissance de la Société :

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 5.3.2 « Droits de vote », du présent document de référence, précisant les conditions d'obtention de droits de vote double) de

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5% du capital ou des droits de vote.

Actionnaires	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	1 333 798	2 315 198	22,1 %	27,5 %
Professeur Alain Carpentier	548 583	1 097 166	9,1 %	13,0 %
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier	115 000	230 000	1,9 %	2,7 %
FCPI Europe Innovation 2006	195 358	390 716	3,2 %	4,6 %
FCPI Truffle Innocroissance 2015	35 078	35 078	0,6 %	0,4 %
FCPI Fortune	66 110	132 220	1,1 %	1,6 %
FCPI Fortune 3	2 698	2 698	0,0 %	0,0 %
FCPI Innovation Pluriel	4 575	4 575	0,1 %	0,0 %
FCPI Truffle Développement	5 397	5 397	0,1 %	0,1 %
FCPR Truffle Capital II	202 574	380 863	3,4 %	4,5 %
FCPI UFF Innovation 5	222 095	443 648	3,7 %	5,3 %
FCPI UFF Innovation 7	67 498	134 996	1,1 %	1,6 %
Truffle Fortune 5	2 200	2 200	0,0 %	0,0 %
Truffle Fortune 6	62 061	62 061	1,0 %	0,7 %
UFF Innovation 14	13 492	13 492	0,2 %	0,2 %
UFF Innovation 16	1 800	1 800	0,0 %	0,0 %
UFF Innovation 17	45 871	45 871	0,8 %	0,5 %
Sous total fonds gérés par Truffle Capital	926 807	1 655 615	15,4 %	19,6 %
Air Liquide	26 983	26 983	0,5 %	0,3 %
Cornovum	458 715	458 715	7,6 %	5,4 %
ZAKA	291 710	291 710	4,8 %	3,5 %
Santé Holding SRL	188 882	188 882	3,1 %	2,2 %
Autodétention	4 176	-	0,1 %	-
Flottant	2 137 290	2 163 261	35,4 %	25,7 %
Total	6 031 944	8 427 530	100,0 %	100,0 %

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 co-fondateur 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.

CorNovum

Cette entité est un véhicule d'investissement, structure détenue à parité, à l'initiative de l'Etat Français et de BPI France.

EVOLUTION DE LA RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2015, 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Au 31 décembre 2015		Au 31 décembre 2014		Au 31 décembre 2013	
	% de capital	% de droits de vote	% de capital	% de droits de vote	% de capital	% de droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	22,6	28,4	23,7	28,9	27,3	31,1
Professeur Alain Carpentier	12,0	15,5	12,5	15,7	12,8	15,9
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier	2,5	3,2	2,6	3,3	2,7	3,3
FCPI Europe Innovation 2006	4,3	5,5	4,5	5,6	4,6	5,7
FCPI Fortune	1,4	1,9	1,5	1,9	1,6	1,9
FCPI Innovation Pluriel	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
FCPR Truffle Capital II	4,0	5,0	4,1	5,1	4,2	5,2
FCPI UFF Innovation 5	7,9	10,2	10,2	12,8	11,1	13,7
FCPI UFF Innovation 7	1,5	1,9	1,5	1,9	1,6	2,0
Truffle Fortune 5	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-
UFF Innovation 16	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-
Sous total fonds gérés par Truffle Capital	19,2	24,6	22,0	27,4	23,1	28,5
Autodétention	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Flottant	43,6	28,3	39,1	24,7	34,1	21,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Il est rappelé de que la Société a annoncé le 26 février 2016 la réalisation d'une levée de fonds significative, pour un montant de 50,0 millions d'euros, opération réalisée de manière réservée après la tenue effectivement d'une assemblée générale extraordinaire en date du 12 avril 2016, opération 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 - CorNovum), 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).

Cette opération devenue effective fin avril 2016 explique les évolutions observables quant à la composition de l'actionnariat entre fin décembre 2015 et fin décembre 2016.

5.3.2 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.

5.3.3 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.

5.3.4 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.

5.4 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS**5.4.1 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.

5.4.2 DISPOSITIONS DES STATUTS, D'UNE CHARTE OU D'UN RÉGLEMENT 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.

5.4.3 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 ordinaires sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération. Les actions de préférence entièrement libérées sont nominatives.

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.

ARTICLE 12 - TRANSMISSION DES ACTIONS - DROITS ET OBLIGATIONS LIÉS AUX ACTIONS - FRANCHISSEMENT DE SEUILS

12.1. Transmission des actions

Les actions ordinaires 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. Les actions de préférence sont cessibles dans les conditions prévues au paragraphe 12.2.

Les actions ordinaires et les actions de préférence 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

Le capital de la Société est composé d'actions ordinaires et d'actions de préférence.

Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports.

I. Droits attachés aux actions ordinaires

Sans préjudice des droits attachés aux actions de préférence, chaque action ordinaire 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 ordinaire emporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'Assemblée Générale de la Société.

Les droits et obligations attachés aux actions ordinaires 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 ces droits qu'à condition de faire leur affaire personnelle

du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente de titres nécessaires.

II. Droits attachés aux actions de préférence

Les actions de préférence et les droits de leurs titulaires sont régis par les dispositions applicables du Code de commerce, notamment ses articles L. 228-11 et suivants.

Le nombre maximum d'actions de préférence pouvant être émises est de 7 130.

Les actions de préférence sont classées en deux catégories distinctes selon les critères de performance qui y sont attachés : les « AGAP 2016-01 » pour un nombre maximum de 5 645 et les « AGAP 2016-02 » pour un nombre maximum de 1 485.

Les actions de préférence seront libérées intégralement lors de leur émission par incorporation au capital des réserves, primes ou bénéfices de la Société à due concurrence.

Seules les actions de préférence pouvant être converties en actions ordinaires selon les conditions et modalités définies ci-après bénéficient d'un dividende et donnent droit aux réserves, et ce uniquement à compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles. Les actions de préférence devenues convertibles porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précédent celui au cours duquel elles deviennent convertibles. Le montant du dividende (et, le cas échéant, des réserves) auquel chaque action de préférence donne droit est égal au nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque action de préférence donne droit.

Les actions de préférence n'ont pas de droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires. En cas d'opérations intervenant avant que les actions de préférence ne soient convertibles et que le conseil d'administration n'ait calculé le ratio de conversion tel que cela est prévu ci-dessous, le ratio de conversion sera ajusté en application des dispositions de l'article L. 228-99 alinéa 2, 3° et alinéa 5 du Code de commerce. Pour les besoins de cet ajustement, le conseil d'administration calculera dans un premier temps le ratio de conversion applicable en fonction du degré de réalisation des critères de performance tel que cela est prévu au paragraphe III. ci-dessous, puis ajustera ce ratio pour toutes les opérations intervenues auparavant, conformément aux dispositions ci-dessus.

Après que les actions de préférence sont devenues convertibles et que le conseil d'administration a calculé le ratio de conversion tel que cela est prévu au paragraphe III. 4. ci-dessous (tel que, le cas échéant, ajusté tel que prévu ci-dessus), il ne sera procédé à aucun ajustement de ce ratio de conversion, les porteurs d'actions de

préférence pouvant alors les convertir librement.

S'agissant de la propriété de l'actif social, l'action de préférence donne droit, dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. Seules les actions de préférence pouvant être converties en actions ordinaires selon les conditions et modalités définies ci-après disposent du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires, et ce uniquement à compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles. Le nombre de droits de vote auquel chaque action de préférence donne droit est égal au nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque action de préférence donne droit.

Elles disposent du droit de vote en assemblée spéciale des titulaires de chaque catégorie d'actions de préférence. Les titulaires de chaque catégorie d'actions de préférence sont réunis en assemblée spéciale pour tout projet de modification des droits attachés à ladite catégorie d'actions de préférence. Par ailleurs, conformément aux dispositions de l'article L. 228-17 du Code de commerce, sera soumis à l'approbation de toute assemblée spéciale concernée, tout projet de fusion ou scission de la Société dans le cadre duquel les actions de préférence ne pourraient pas être échangées contre des actions comportant des droits particuliers équivalents.

Les assemblées spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions de préférence ayant le droit de vote. En cas de modification ou d'amortissement du capital, les droits des titulaires d'actions de préférence sont ajustés de manière à préserver leurs droits en application de l'article L. 228-99 du Code de commerce. Les autres droits attachés aux actions de préférence sont précisés au paragraphe suivant.

III. Conversion des actions de préférence en actions ordinaires

L'émission d'actions de préférence ne pourra être décidée que dans le cadre d'une attribution gratuite d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce.

Les actions de préférence seront définitivement acquises par les attributaires au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an à compter de leur attribution par le conseil d'administration. Toutefois, dans l'hypothèse de l'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, les actions de préférence seront attribuées définitivement avant le terme de la période d'acquisition restant à courir.

Les actions de préférence deviennent convertibles par

leur porteur en actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) au terme d'une période d'acquisition d'une durée de un an à compter de leur attribution par le conseil d'administration puis d'une période de conservation s'achevant au 31 décembre 2019 et ne pouvant être inférieure à deux ans (la « Période de Conservation »), dans les conditions prévues aux paragraphes 2 à 10 ci-après. La « Date d'Acquisition » est définie comme la fin de la période d'acquisition des actions de préférence et la « Date d'Echéance de la Période de Conservation » est définie comme le dernier jour de la Période de Conservation.

1. Conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-1 I alinéa 6 du Code de commerce, les actions de préférence seront librement cessibles en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale (ou leur équivalent dans un droit étranger applicable), que l'invalidité intervienne avant ou après la Date d'Acquisition.

2. Les actions de préférence ne pourront être converties que pendant une période de conversion de cinq années et un mois à compter de la Date d'Echéance de la Période de Conservation (la « Période de Conversion »).

3. Les actions de préférence sont classées en deux catégories distinctes selon les critères de performance qui y sont attachés : les « AGAP 2016-01 » et les « AGAP 2016-02 ». Le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion d'une action de préférence donnera droit sera fonction de la réalisation d'un ou plusieurs (ou de la totalité) de ces critères de performance (les « Critères de Performance »).

Pour les actions de préférence de catégorie « AGAP 2016-01 », les Critères de Performance seront les suivants :

- i. le marquage CE de la bioprothèse Carmat avant le 31 décembre 2017 donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 35 actions ordinaires, étant entendu que si le temps d'examen du dossier complet par le Notified Body est supérieur à 4 mois, la date limite du 31 décembre 2017 ci-dessus sera repoussée au 31 mars 2018 ;
- ii. l'obtention de financements supplémentaires pour la Société pour un montant cumulé, entre la date d'attribution et le 31 décembre 2018, de 100 millions d'euros, donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 20 actions ordinaires, étant précisé que ces financements pourront prendre la forme d'augmentations de capital, d'émissions d'instruments de dette, d'avances conditionnées, de subventions d'exploitations ou de chiffre d'affaires encaissé provenant d'accords de collaboration ou de licence ;
- iii. la mise en place d'un processus de production (i) répondant au plus tard le 1er janvier 2018 aux normes réglementaires et de qualité applicables, et (ii) permettant de produire la bioprothèse en nombre et dans

les délais suffisants pour réaliser les essais cliniques nécessaires puis répondre aux commandes commerciales dans les délais contractuels, sans interruption majeure de la production ni problèmes de qualité conduisant à un rappel de produits vendus, cette condition (ii) devant être remplie de manière continue à compter du 1er janvier 2018 et jusqu'au 31 décembre 2019, donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 15 actions ordinaires ;

- iv. la commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation Européens au plus tard le 31 décembre 2018 donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 20 actions ordinaires ;
- v. l'implantation réussie évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis au plus tard le 31 décembre 2019 donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 10 actions ordinaires ;
- vi. l'implantation réussie évaluée sur 300 patients au total dans le monde au plus tard le 31 décembre 2019 donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 15 actions ordinaires ;
- vii. l'évolution du cours de l'action ordinaire selon les critères ci-dessous donnera le droit de convertir chaque action de préférence en un maximum de 15 actions ordinaires.

a) Si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque action de préférence sera convertie sera égal à 0 ;

b) Si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque action de préférence sera convertie sera égal à :

$[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 15$

c) Si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque action de préférence sera convertie sera égal à 15.

Le « Cours Final » est la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action ordinaire des séances de bourse prises sur une période de soixante jours consécutifs, calculée à tout moment au cours des trois années précédant la Date d'Echéance de la Période de Conservation.

Le « Cours Plafond » est égal au Cours Initial multiplié par trois, avec un maximum de 114 euros.

Le « Cours Initial » est égal au cours de clôture de l'action ordinaire le jour de l'attribution des actions de préférence, avec un minimum de 30 euros et un maximum de 38 euros par action ordinaire.

Pour les actions de préférence de catégorie « AGAP 2016-02 », le Critère de Performance sera l'implantation réussie évaluée sur 10 patients au total dans le monde au plus tard le 30 septembre 2017 et donnera le droit

de convertir chaque action de préférence en 20 Actions Ordinaires.

Il est précisé que le ratio de conversion ainsi déterminé pour chaque catégorie d'actions de préférence sera ajusté pour tenir compte des actions à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et des titulaires d'actions de préférence, conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables et au paragraphe II ci-dessus.

4. La réalisation de chaque Critère de Performance sera constatée lors d'une réunion du conseil d'administration se tenant le plus rapidement possible après la réalisation dudit Critère de Performance qui arrêtera conformément au Règlement du Plan le nombre d'actions ordinaire auquel chaque action de préférence donnera droit à cette date. Le plus rapidement possible après la Date d'Echéance de la Période de Conservation, le conseil d'administration se réunira pour arrêter conformément au Règlement du Plan le nombre définitif d'actions ordinaires auquel chaque action de préférence donnera droit, étant précisé que le ratio de conversion des actions de préférence de catégorie AGAP 2016-01 ne pourra en aucun cas être supérieur à 100, quel que soit le nombre de Critères de Performance réalisés.

Toutefois, en cas d'offre publique d'acquisition et/ou d'échange sur les actions ordinaires :

- (i) intervenant à compter de la Date d'Acquisition,
- (ii) dont les résultats définitifs sont annoncés au plus tard la veille de la Date d'Echéance de la Période de Conservation, et
- (iii) effectuée à un prix par action compris entre le Cours Initial et un plafond égal à trois fois le Cours Initial,

le conseil d'administration déterminera le nombre d'actions ordinaires auxquelles donneront droit les actions de préférence à la date d'annonce des résultats définitifs de l'offre. Le nombre d'actions ordinaires auquel chaque action de préférence donnera droit sera égal au nombre suivant :

$N = [(R-1)/2] * n$ N étant plafonné à 100 pour les AGAP 2016-01 et à 20 pour les AGAP 2016-02, et

n étant égal à 100 pour les AGAP 2016-01 et à 20 pour les AGAP 2016-02

où

$R = (\text{Prix d'Acquisition}) / (\text{Cours Initial})$

Le « Prix d'Acquisition » est égal au cours de clôture de l'action ordinaire au dernier jour de la période d'offre, avec un maximum de 114 euros par action ordinaire.

Le « Cours Initial » est égal au cours de clôture de l'action

ordinaire le jour de l'attribution des actions de préférence, avec un minimum de 30 euros et un maximum de 38 euros par action ordinaire.

5. Si, à la Date d'Echéance de la Période de Conservation, aucun des Critères de Performance n'est réalisé ou si aucune offre publique d'acquisition et/ou d'échange n'est intervenue dans les conditions décrites ci-dessus, la Société pourra (sans que cela ne soit en aucun cas une obligation pour la Société) racheter à tout moment les actions de préférence à leur valeur nominale.

De même, les actions de préférence pouvant être converties mais qui ne l'auront pas été au terme de la Période de Conversion, pourront (sans que cela ne soit en aucun cas une obligation pour la Société) être achetées à tout moment par la Société à leur valeur nominale.

6. A l'issue de la Période de Conversion, la Société pourra procéder, en application des dispositions légales et réglementaires applicables, à l'annulation des actions de préférence non encore converties, y-compris celles qu'elle aura rachetées. Le capital social sera alors corrélativement réduit, les créanciers disposant d'un droit d'opposition dans les conditions prévues à l'article L. 225-205 du Code de commerce.

7. Les actions ordinaires nouvelles issues de la conversion des actions de préférence seront assimilées aux actions ordinaires en circulation et porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précèdent celui au cours duquel les actions de préférence seront converties et conféreront à leurs titulaires, dès leur livraison, tous les droits attachés aux actions ordinaires. Elles feront l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché Alternext Paris sur la même ligne de cotation que les actions ordinaires.

8. Le conseil d'administration constatera la conversion des actions de préférence en actions ordinaires pour lesquelles la conversion est conforme aux conditions prévues ci-dessus, prendra acte du nombre d'actions ordinaires issues des conversions d'actions de préférence intervenues et apportera les modifications nécessaires aux statuts notamment en ce qui concerne la répartition des actions par catégorie. Cette faculté pourra être déléguée au Directeur Général dans les conditions fixées par la loi.

9. Si la conversion des actions de préférence en actions ordinaires entraîne une augmentation de capital, elle sera libérée par incorporation de réserves, bénéfices ou primes à due concurrence.

10. Les actionnaires seront informés des conversions réalisées par les rapports du conseil d'administration et des Commissaires aux Comptes prévus à l'article R. 228-18 du Code de commerce. Ces rapports complémentaires seront mis à la disposition des actionnaires au siège social à compter de la date de la convocation de chaque

assemblée.

12.3. Franchissement de seuils

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.

5.4.4 CONDITIONS DE MODIFICATIONS DES DROITS DES ACTIONNAIRES

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-propiétaire 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.

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.

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

5.4.5 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 suivants 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 de

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.

5.4.6 DISPOSITIONS DES STATUTS, D'UNE CHARTE OU D'UNE RÉGLEMENT DE LA SOCIÉTÉ QUI POURRAIENT AVOIR POUR EFFET DE RETARDER, DE DIFFÉRER OU D'EMPÊCHER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

5.4.7 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.

5.5 INFORMATIONS SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE

5.5.1 INFORMATIONS RELATIVES AUX MANDATAIRES SOCIAUX ET AU CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ

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.

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	3 juin 2016	105 027	3 075 105,80 €
Truffle Capital	Cession	6 juin 2016	487	16 685,30 €
Truffle Capital	Cession	7 juin 2016	364	12 462,05 €
Truffle Capital	Cession	8 juin 2016	607	20 679,40 €
Truffle Capital	Cession	9 juin 2016	82	2 782,48 €
Truffle Capital	Cession	13 juillet 2016	11 856	379 984,80 €
Truffle Capital	Cession	8 septembre 2016	3 103	125 761,80 €
Truffle Capital	Cession	9 septembre 2016	755	30 679,65 €
Truffle Capital	Cession	8 décembre 2016	1 411	45 816,02 €
Truffle Capital	Cession	9 décembre 2016	1 667	52 202,27 €
Truffle Capital	Cession	12 décembre 2016	988	29 808,95 €
Truffle Capital	Cession	14 décembre 2016	605	18 418,14 €
Truffle Capital	Cession	15 décembre 2016	302	9 180,20 €
Truffle Capital	Cession	16 décembre 2016	647	19 651,59 €
Truffle Capital	Cession	19 décembre 2016	680	20 525,05 €
Truffle Capital	Cession	20 décembre 2016	529	15 907,51 €
Truffle Capital	Cession	21 décembre 2016	1 075	32 060,69 €
Truffle Capital	Cession	22 décembre 2016	1 724	50 556,64 €
Truffle Capital	Cession	23 décembre 2016	1 078	31 450,22 €
Truffle Capital	Cession	27 décembre 2016	1 208	34 862,64 €
Truffle Capital	Cession	28 décembre 2016	570	16 373,19 €
Truffle Capital	Cession	29 décembre 2016	542	15 600,01 €
Truffle Capital	Cession	30 décembre 2016	680	19 524,23 €
Truffle Capital	Souscription	13 avril 2016	188 822	6 999 966,92 €

5.5.2 INFORMATIONS PORTANT SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

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 2016, à la connaissance de la Société, les salariés et dirigeants (y inclus l'ARFSAC, représentée par le Professeur Alain Carpentier) détiennent 11,0% du capital de la Société.

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 2016, et dans le cadre des autorisations reçues de l'assemblée générale le

24 juin 2015 (7e résolution) et de celle du 28 juin 2016 (5e 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 59 031 actions au cours moyen de 34,06 euros ;
- vente de 58 135 actions au cours moyen de 33,65 euros.

Au 31 décembre 2016, la Société détenait 4 176 de ses propres actions, soit 0,07% du capital social, acquises pour un prix de revient total de 122 075 euros.

Les cessions d'actions propres réalisées dans le cadre du contrat de liquidité ont dégagé une moins-value nette de 73 306 euros.

TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL SOCIAL

Au total, les valeurs mobilières donnent droit à souscrire 858 885 actions nouvelles (14,2% du capital existant au 31 décembre 2016), dont 119 785 actions au prix unitaire de 8,00 euros, 42 500 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 5.2.5 « Autres titres donnant accès au capital social ».

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.

5.6 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

5.6.1 DESCRIPTIF DES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

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).

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 2016, le montant de frais remboursés par la Société à l'ARSFAC s'est élevé à 31 646 euros.

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 2016, aucune dépense n'a été enregistrée au titre de cette convention.

5.6.2 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

CARMAT SA
36, avenue de l'Europe
78941 Vélizy-Villacoublay cedex

Aux Actionnaires,

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

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration du 24 février 2016.

PROTOCOLE D'INVESTISSEMENT

Un protocole d'investissement (le « Protocole d'Investissement ») portant sur un montant d'environ 50 millions d'euros (l'« Investissement »), a été signé le 26 février 2016 entre entre CorNovum, Matra Défense, les fonds Truffle, Air Liquide Investissements d'Avenir et

de Démonstration, Zaka, Sante Holdings S.R.L., le Professeur Carpentier, l'Association de Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier ARSFAC (les « Investisseurs ») et votre Société. Ce contrat a pour objet de formaliser l'accord de la Société et les Investisseurs sur les termes de l'Investissement.

La souscription à l'augmentation de capital en résultant, de 49 999 832,54 euros prime d'émission comprise, a été réservée au profit de Matra Défense, d'un fonds d'investissement géré par Truffle Capital déjà actionnaire ainsi que de plusieurs fonds gérés par Truffle Capital non encore actionnaires au 26 février 2016, du véhicule d'investissement d'Air Liquide, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'Etat (CorNovum S.A.S.) et des family offices de Messieurs Pierre Bastid et Antonino Ligresti.

Votre Conseil d'administration du 24 février 2016 a approuvé les termes du Protocole d'Investissement et en a autorisé la conclusion.

CONTRAT D'EMISSION OBLIGATAIRE

Un contrat d'émission obligataire a été signé le 26 février 2016 entre FCPR Truffle Capital II, FCPI UFF Innovation 14, FCPI Fortune 3, FCPI UFF Innovation 17, FCPI Fortune 6, FCPI Truffle Innocroissance 2015 et FCPI Truffle Développement, représentés par leur société gestion Truffle Capital, et la société Matra Défense. Ce contrat fixe les caractéristiques et modalités de l'émission d'un Emprunt Obligataire d'un montant nominal de 4 millions euros (l'« Emprunt Obligataire ») divisé en deux tranches de 200 obligations d'une valeur unitaire de 10 000 euros (les « Obligations »), à souscrire à parts égales par Matra Défense et les fonds actionnaires gérés par Truffle Capital. Seule la Première tranche de 2 000 000 euros a été émise le 24 février 2016 et intégralement souscrite début mars 2016.

Le remboursement des obligations a été garanti par un nantissement de premier rang sur les brevets et les marques de la Société décrits au chapitre 2.4.2 du document de référence 2014 de la Société déposé le 16 mars 2015 auprès de l'Autorité des marchés financiers (le « Nantissement »).

Les frais liés aux obligations, portant intérêt au taux de 12% l'an à compter de la date de mise à disposition des fonds correspondants, se sont établis à 23 668 euros au titre de l'exercice écoulé.

Ces obligations ont été remboursées le 12 avril 2016 par compensation avec les souscriptions de Matra Défense et des fonds gérés par Truffle Capital à l'augmentation de capital du 12 avril 2016. La main levée pleine et entière du nantissement des droits de propriété industrielle est

intervenue à effet du 6 mai 2016.

Votre Conseil d'administration du 24 février 2016 a autorisé la signature par la Société du contrat d'émission et de l'acte de Nantissement de brevets et de marques visé dans le contrat d'émission.

Pour les deux conventions nouvelles précédemment décrites et soumises à l'approbation de l'assemblée générale, les administrateurs communs sont les suivants :

Truffle Capital, actionnaire détenant plus de 10% du capital de votre Société, est représenté par Monsieur Philippe Pouletty, également administrateur.

Matra Défense, actionnaire détenant plus de 10% du capital de votre Société, est représentée par Madame Anne-Pascale Guédon, également administrateur.

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 de la convention suivante, déjà approuvée par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs.

CONTRAT DE COLLABORATION DE RECHERCHE AVEC L'ASSOCIATION DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE DE LA FONDATION ALAIN CARPENTIER (ARSFAC)

Un contrat de collaboration médicale conclu avec l'ARSFAC à compter du 1er janvier 2014, et portant notamment sur des essais animaux de formation, s'est poursuivi en 2015 et en 2016. 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 31 646 euros au titre de ce contrat de collaboration en 2016.

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 des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

CONTRAT DE COLLABORATION DE RECHERCHE AVEC LE CENTRE CHIRURGICAL MARIE-LANNELONGUE (CCML)

Un contrat de collaboration de formation des équipes cliniques avait été conclu avec le CCML à compter du 1er janvier 2014. 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. Aucune dépense n'a été enregistrée au titre de cette convention en 2016.

Monsieur Henri Lachmann, administrateur de votre société, est Président du Conseil d'administration du CCML.

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 2016, 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 21 mars 2017

Les Commissaires aux comptes

Lison Chouraki Audit PricewaterhouseCoopers Audit

Lison Chouraki Thierry Charron

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES



6.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

6.1.1 NOM DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Stéphane Piat, directeur général de CARMAT, est responsable du document de référence.

6.1.2 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 6.7.2 « 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 2016 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au paragraphe 3.3 dudit document de référence qui ne contient aucune observation.

Les informations financières historiques au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2015 présentées dans le document de référence 2014 et dans le document de référence 2015 incorporés par référence dans le présent document de référence et respectivement déposés le 16 mars 2015 sous le numéro D. 15-0138 et le 29 mars 2016 sous le numéro D. 16-0221 auprès de l'Autorité des marchés financiers, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, qui ne contiennent aucune observation. »

Vélizy, le 21 mars 2017

Stéphane Piat

Directeur général de CARMAT

6.2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

6.2.1 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

3, rue Anatole de la Forge – 75017 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.

6.2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

M. Jean-Christophe GEORGHIU, 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.

6.2.3 CONTRÔLEURS LÉGAUX AYANT DÉMISSIONNÉ, AYANT ÉTÉ ÉCARTÉS OU N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUELÉS

Depuis leur nomination, les commissaires aux comptes et leurs suppléants n'ont pas été démis de leurs fonctions et n'ont pas démissionné.

6.2.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

en euros HT	PricewaterhouseCoopers Audit				Lison Chouraki Audit			
	2015	%	2016	%	2015	%	2016	%
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels – Émetteur	27 500	100 %	29 750	93 %	27 500	100 %	24 750	92 %
Services autres que la certification des comptes	-	-	2 200	7 %	-	-	2 200	8 %
Total	27 500	100 %	31 950	100 %	27 500	100 %	26 950	100 %

6.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant.

6.4 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.

6.5 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

À la date du présent document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

6.6 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS

Depuis la clôture de l'exercice 2016, la Société a publié les communiqués suivants :

- en date du 25 janvier 2017, un communiqué intitulé : Deux experts en cardiologie rejoignent le Conseil d'administration de CARMAT en tant que membres indépendants
- en date du 6 février 2017, un communiqué intitulé : CARMAT apporte des précisions sur la suspension de l'étude pivot de son coeur artificiel bioprothétique ;
- en date du 14 février 2017, un communiqué intitulé : Résultats 2016.

Le texte intégral de ces communiqués peut être consulté sur le site internet de la Société, <http://www.carmatsa.com/fr/investisseurs/documentation/communiques-de-presse>.

CARMAT prévoit de communiquer sur l'avancement général du processus de marquage CE ou lors du franchissement d'étapes significatives de l'étude pivot. Conformément aux bonnes pratiques cliniques et sous réserve d'obligations réglementaires ou de circonstances particulières, CARMAT ne communiquera pas individuellement sur les implantations des patients et leur état de santé.

6.7 TABLES DE CONCORDANCE

6.7.1 TABLE DE CONCORDANCE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

CHAPITRE 1

PERSONNES RESPONSABLES

- | | |
|--|------------------|
| • 1.1. Dénomination de la personne responsable | Paragraphe 6.1.1 |
| • 1.2. Attestation de la personne responsable | Paragraphe 6.1.2 |

CHAPITRE 2

CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES

- | | |
|---|----------------------------|
| • 2.1. Commissaires aux comptes titulaires et Commissaires aux comptes suppléants | Paragraphes 6.2.1 et 6.2.2 |
| • 2.2. Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés au cours de la période d'observation | Paragraphe 6.2.3 |

CHAPITRE 3

INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

- | | |
|--|------------------|
| • 3.1. Données financières sélectionnées | Paragraphe 3.1.1 |
| • 3.2. Informations financières de périodes intermédiaires | Non applicable |

CHAPITRE 4

FACTEURS DE RISQUE

- | | |
|---|----------------|
| • 4. Facteurs de risques propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité | Paragraphe 2.2 |
|---|----------------|

CHAPITRE 5

INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

- | | |
|--|------------------|
| • 5.1. Histoire et évolution de la Société | Introduction |
| • 5.2. Investissements | Paragraphe 3.1.2 |

CHAPITRE 6.

APERCU DES ACTIVITES

- | | |
|---|------------------------|
| • 6.1. Principales activités de la Société | Paragraphe 1.3 |
| • 6.2. Principaux marchés de la Société | Paragraphes 1.1 et 1.2 |
| • 6.3. Événements exceptionnels ayant eu une influence notable sur les activités et les marchés de la Société | Non applicable |
| • 6.4. Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication | Paragraphe 1.5.4 |
| • 6.5. Appréciation de la position concurrentielle de la Société | Paragraphe 1.2.2 |

CHAPITRE 7.

ORGANIGRAMME

- | | |
|---|------------------|
| • 7.1. Description du Groupe | Paragraphe 5.1.5 |
| • 7.2. Société mère et filiales historiques de l'émetteur | Non applicable |

CHAPITRE 8.
PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

- 8.1. Propriétés immobilières louées Paragraphe 3.1.8
- 8.2. Questions environnementales Paragraphe 3.1.8

CHAPITRE 9.
EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

- 9.1. Situation financière Paragraphe 3.1.1
- 9.2. Résultat d'exploitation Paragraphe 3.1.1

CHAPITRE 10.
TRESORERIE ET CAPITAUX

- 10.1. Capitaux propres de l'Emetteur Paragraphe 3.1.1
- 10.2. Sources et montants de flux de trésorerie Paragraphe 3.1.1
- 10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement Paragraphe 3.1.1
- 10.4. Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux Paragraphe 3.1.1
- 10.5. Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements Paragraphe 3.1.1

CHAPITRE 11.
RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

- 11.1. Recherche et développement Paragraphe 1.5.4
- 11.2. Brevets, licences et marques Paragraphe 1.5.4

CHAPITRE 12.
INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

- 12.1. Principales tendances intervenues depuis la fin du dernier exercice Paragraphe 3.1.4
- 12.2. Eléments susceptibles d'influer sur les perspectives de l'Emetteur Paragraphe 3.1.4

CHAPITRE 13.
PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES

- 13. Prévisions ou estimations de bénéfices Non applicable

CHAPITRE 14.
ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

- 14.1. Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs Paragraphe 4.1
- 14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale Paragraphe 4.2

CHAPITRE 15.
REMUNERATION ET AVANTAGES

- 15.1. Rémunérations et avantages en nature attribués pour les deux derniers exercices clos aux mandataires sociaux de la Société Paragraphe 4.5.1
- 15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages Paragraphe 4.5.2

CHAPITRE 16.
FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

- 16.1. Direction et administration de la Société Paragraphe 4.1.3
- 16.2. Informations sur les contrats de services Non applicable
- 16.3. Informations relatives aux Comités Paragraphe 4.3
- 16.4. Conformité du régime de Gouvernement d'entreprise Paragraphe 4.4.1

CHAPITRE 17.
SALARIES

- 17.1. Effectifs Paragraphe 4.6.1
- 17.2. Participations et stock options des mandataires sociaux et dirigeants mandataires sociaux Paragraphe 4.6.2
- 17.3. Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital Paragraphe 4.6.3

CHAPITRE 18.
PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

- 18.1. Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2016 Paragraphe 5.3.1
- 18.2. Droits de vote des principaux actionnaires Paragraphe 5.3.2
- 18.3. Contrôle de la Société Paragraphe 5.3.3
- 18.4. Pactes, conventions entres actionnaires et actions de concert Paragraphe 5.3.4

CHAPITRE 19.
OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

- 19.1. Description des conventions Paragraphe 5.6
- 19.2. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées Paragraphe 5.6

CHAPITRE 20.
INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

- 20.1. Informations financières historiques Paragraphe 3.2
- 20.2. Informations financières proforma Non applicable
- 20.3. Etats financiers consolidés Non applicable
- 20.4. Vérification des informations financières annuelles Paragraphe 3.3
- 20.5. Date des dernières informations financières 31 décembre 2016
- 20.6. Informations financières intermédiaires et autres Non applicable
- 20.7. Politique de distribution des dividendes Paragraphe 3.1.7
- 20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage Paragraphe 2.7
- 20.9. Changements significatifs de la situation financière ou commerciale Non applicable

CHAPITRE 21.
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

- 21.1. Capital Social Paragraphe 5.2.1
- 21.2. Acte constitutif et statuts Paragraphe 5.4

CHAPITRE 22.
CONTRATS IMPORTANTS

- 22. Contrats importants Paragraphe 3.1.10

CHAPITRE 23.
INFORMATIONS DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS, DECLARATIONS D'INTERETS

- 23. Informations de tiers, déclarations d'experts, déclarations d'intérêts Paragraphe 6.3

CHAPITRE 24.
DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

- 24. Mise à disposition du public de documents propres à la Société Paragraphe 6.4

CHAPITRE 25.
INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

- 25.1. Société faitière et autres filiales Non applicable

6.7.2 TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT

- | | |
|--|------------------|
| • Attestation du responsable du document | Paragraphe 6.1.2 |
|--|------------------|

RAPPORT DE GESTION

- | | |
|---|---------------------------|
| • Analyse des résultats et de la situation financière de la Société Mère et de l'ensemble consolidé | Paragraphe 3.1 |
| • Facteurs de risques | Chapitre 2 |
| • Informations relatives à la structure du capital et aux éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique | Paragraphe 5.2 |
| • Informations relatives aux rachats d'actions | Paragraphe 5.5.2 |
| • Délégations en cours de validité et utilisation faite en cours d'exercice | Paragraphe 5.2.6 |
| • Participation des salariés au capital | Paragraphe 5.5.2 |
| • Rémunération des mandataires sociaux et liste des mandats | Paragraphe 4.5.1 et 4.1.1 |

ETATS FINANCIERS ET RAPPORTS

- | | |
|---|------------------|
| • Comptes annuels de la Société | Paragraphe 3.2 |
| • Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels | Paragraphe 3.3 |
| • Comptes consolidés du Groupe | Non applicable |
| • Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés | Non applicable |
| • Honoraires des Commissaires aux comptes | Paragraphe 6.2.4 |

6.8 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 Total Artificiel Heart – TAH) 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 : Data Safety and Monitoring Board. 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 In vivo).

Étiologie :

Domaine médical qui étudie et analyse les causes des maladies.

FDA – Food and Drug Administration :

Agence réglementaire américaine qui autorise la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux aux États-Unis.

Fraction d'éjection altérée :

Se dit de l'insuffisance cardiaque chronique terminale affectant un patient dont les capacités d'éjection sont

réduites à un niveau inférieur à 40 %.

HDE – Humanitarian Device Exemption :

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 (Humanitarian Use Device : 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.

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 – Investigational Device Exemption :

Processus d'approbation permettant à un dispositif d'être utilisé lors d'une étude clinique dans le but de 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.

In silico :

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.

In vitro :

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.

In vivo :

Se dit des tests qui se déroulent dans un organisme vivant. (voir aussi ex vivo)

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.

New York Heart Association (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 – Post Market Approval :

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 population totale.

Product Lifecycle Management (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.

Polyéthéréthercétone (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 particulière 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 Hardware In the Loop).

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 ce qui provoque un thrombus (caillot de sang).

Traitement définitif :

Implantation définitive – Destination Therapy, 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.

Conception et réalisation :
Genesta Finance - 01 45 63 68 60

