



DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
2012

Cette page est intentionnellement vierge



Société anonyme au capital social de 166.427,80 €
Siège social : 36, avenue de l'Europe
Immeuble l'Étendard Énergie III
78140 Vélizy-Villacoublay
504 937 905 RCS Versailles

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2012



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 30 mai 2013 sous le numéro R.13.-027.

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

Ce document peut être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Le présent document incorpore par référence :

- Le document de référence 2010 enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 27 avril 2011 sous le numéro R.11-017 (le « **Document de Référence 2010** »).
- Le document de référence 2011 enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 12 septembre 2012 sous le numéro R.12-044 (le « **Document de Référence 2011** »).

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège de CARMAT, 36, avenue de l'Europe - Immeuble l'Étendard - Énergie III - 78140 Vélizy-Villacoublay. Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de CARMAT (www.carmatsas.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

TABLE DES MATIÈRES

1	PERSONNE RESPONSABLE	11
1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	11
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	11
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	12
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	12
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS	12
2.3	CONTRÔLEURS LÉGAUX AYANT DÉMISSIONNÉ, AYANT ÉTÉ ÉCARTÉS OU N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUELÉS	12
2.4	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES	12
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
4	FACTEURS DE RISQUES	14
4.1	RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	14
4.1.1	Risques d'échec ou de retard de développement du cœur artificiel total	14
4.1.2	Risques de dépendance à l'égard du cœur artificiel total	15
4.1.3	Risques liés à la concurrence	15
4.1.4	Risques d'échec commercial	16
4.1.5	Risques de dépendance vis-à-vis des partenariats et collaborations stratégiques actuels et futurs	16
4.1.6	Risques liés au ralentissement des efforts de la Société en matière de formation des chirurgiens cardiaques	17
4.1.7	Risques liés à l'externalisation de la fabrication des composants du cœur artificiel total	17
4.1.8	Risques liés à l'approvisionnement et à l'augmentation des coûts des matières premières	18
4.1.9	Risques liés à l'absence de ressources de vente et de moyens de distribution	19
4.1.10	Risques liés à la gestion de la croissance	19
4.1.11	Risques relatifs à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques	19
4.2	RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES	20
4.2.1	Risques liés à un environnement réglementaire de plus en plus contraignant	20
4.2.2	Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques	21
4.2.3	Risques spécifiques liés à l'obtention du Marquage CE et de l'accord de la FDA pour la commercialisation du cœur artificiel total CARMAT	21
4.2.4	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	22
4.2.5	Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle	22
4.2.6	Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire	23
4.2.7	Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux	23
4.2.8	Risques liés aux évolutions de la taxe sur les dispositifs médicaux	24
4.2.9	Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement	24
4.2.10	Risques liés à la perte du statut de Jeune Entreprise Innovante	24
4.3	RISQUES FINANCIERS	25
4.3.1	Historique de pertes opérationnelles - Risques liés aux pertes prévisionnelles	25
4.3.2	Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains	26
4.3.3	Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société	27
4.3.4	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche	27
4.4	RISQUES DE MARCHE	27

4.4.1	Risques de taux d'intérêt	27
4.4.2	Risques de liquidité	28
4.4.3	Risque de change	28
4.4.4	Risque actions	29
4.4.5	Risque lié à l'évolution du cours de l'action et à la valorisation en bourse de la Société.....	29
4.5	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	29
4.6	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES.....	31
5	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR _____	32
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE.....	32
5.1.1	Dénomination sociale	33
5.1.2	Lieu et numéro d'immatriculation de la Société	33
5.1.3	Date de constitution et durée	33
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation applicable.....	33
5.1.5	Événements importants dans le développement des activités de la Société	33
5.2	INVESTISSEMENTS	34
5.2.1	Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices.....	34
5.2.2	Principaux investissements en cours et mode de financement.....	35
5.2.3	Principaux investissements à venir	35
6	APERÇU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE _____	36
6.1	PRÉSENTATION GÉNÉRALE	36
6.2	L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	37
6.2.1	Pathologie et Étiologies*	37
6.2.2	Épidémiologie, prévalence et incidence.....	38
6.2.3	Enjeu économique	39
6.2.4	Traitements disponibles	39
6.3	CARMAT : LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE	42
6.3.1	Description du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT	42
6.3.1.1	La prothèse	42
6.3.1.2	La connexion électrique	43
6.3.1.3	Console de suivi hospitalier	44
6.3.1.4	Système Patient	44
6.3.1.5	Batteries	44
6.3.2	Innovations et avantages concurrentiels du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT.....	45
6.3.2.1	Hémocompatibilité	45
6.3.2.2	Autorégulation	47
6.3.2.3	Miniaturisation	47
6.3.2.4	Alimentation et autonomie	48
6.3.2.5	Fiabilité	49
6.3.2.6	Implantabilité	50
6.3.3	Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT	50
6.3.3.1	Préparation	51
6.3.3.2	Développement	62
6.4	MARCHE ET STRATEGIES	63
6.4.1	Chiffres du marché	63
6.4.2	Technologies et acteurs du marché	66
6.4.2.1	Dispositifs d'Assistance Ventriculaire	67
6.4.2.2	Cœurs artificiels orthotopiques « totaux »	69
6.4.3	Stratégie de commercialisation.....	71
6.4.4	Stratégie industrielle	72
6.4.4.1	Le choix d'un modèle d'intégration	72
6.4.4.2	La production internalisée et les capacités de production	73
6.4.4.3	Les principaux partenaires	73

6.4.5	Stratégie réglementaire	74
6.4.5.1	Contexte européen	74
6.4.5.2	Réglementation américaine	74
6.4.6	Stratégie d'innovation - applications des savoir-faire.....	75
6.4.7	Calendrier prévisionnel du projet.....	75
7	ORGANIGRAMME	77
7.1	ORGANISATION DU GROUPE	77
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS	77
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	78
8.1	IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES	78
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	78
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE	79
9.1	PRINCIPAUX PRODUITS ET CHARGES DE LA SOCIÉTÉ CARMAT	79
9.1.1	Produits d'exploitation.....	79
9.1.2	Charges d'exploitation	80
9.1.3	Résultat financier.....	80
9.1.4	Résultat de l'exercice.....	80
9.2	PRINCIPAUX ÉLÉMENTS BILANTIELS DE LA SOCIÉTÉ CARMAT	81
9.2.1	Principaux éléments de l'actif	81
9.2.2	Principaux éléments du passif.....	81
10	TRESORERIE ET CAPITAUX	83
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ.....	83
10.2	FLUX DE TRESORERIE	83
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	83
10.3.1	Dettes bancaires et avances remboursables.....	83
10.3.2	Dettes de crédit-bail.....	84
10.3.3	Obligations convertibles.....	84
10.3.4	Autres moyens de financement	84
10.4	RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR.....	85
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	85
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	85
11.1	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT.....	85
11.2	PROPRIETE INTELLECTUELLE	85
11.2.1	Brevets.....	85
11.2.2	Accords de licence exclusive.....	88
11.2.2.1	Contrat de licence exclusive avec l'Université Pierre et Marie Curie :	88
11.2.2.2	Contrat de licence exclusive avec le Centre Technique des Industries Mécanique :	88
11.2.3	Marques.....	88
11.2.4	Nom de domaines.....	89
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES	90
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	90

12.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	90
13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	91
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	92
14.1	COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ	92
14.1.1	Composition du Conseil d'administration.....	92
14.1.2	Biographies des membres du Conseil d'administration.....	95
14.1.3	Autres membres de la Direction.....	96
14.2	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE	97
14.2.1	Conflits d'intérêts potentiels	97
14.2.2	Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale	97
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	98
15.1	REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	98
15.1.1	Rémunérations des Administrateurs au titre des exercices clos les 31 décembre 2009, 31 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 31 décembre 2012	98
15.1.2	Rémunération du Directeur général.....	100
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	101
15.3	BSA OU BCE ATTRIBUÉS AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....	101
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	102
16.1	ECHÉANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS	102
16.2	CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE A LA SOCIETE.....	102
16.3	COMITÉS	102
16.3.1	Comité d'audit	102
16.3.2	Comité des rémunérations	103
16.3.3	Comités Médical et Scientifique	103
	16.3.3.1 Comité Médical - Medical Advisory Board	103
	16.3.3.2 Comité Scientifique - Scientific Advisory Board	103
16.3.4	Collèges de censeurs.....	104
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	105
16.4.1	Gouvernement d'entreprise	105
16.4.2	Règlement intérieur.....	105
16.4.3	Dissociation des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur général.....	105
16.4.4	Administrateur indépendant.....	106
16.4.5	Contrôle interne.....	106
17	SALARIES	108
17.1	RESSOURCES HUMAINES	108
17.1.1	Organigramme fonctionnel.....	108
17.1.2	Nombre et répartition des salariés.....	109
	17.1.2.1 Évolution des effectifs	109
	17.1.2.2 Statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI)	109

17.1.3	Politique de ressources humaines.....	109
17.2	PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE, AINSI QUE LES SALARIES	110
17.3	INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL.....	114
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES _____	115
18.1	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	115
18.1.1	Répartition actuelle du capital et des droits de vote	115
18.1.2	Évolution de la répartition du capital et des droits de vote	116
18.2	DROITS DE VOTE	118
18.3	DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE	118
18.4	ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE	118
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES _____	119
19.1	CONVENTION DE REDEVANCES	119
19.2	RELATIONS ENTRE CARMAT ET DES FILIALES DU GROUPE EADS	119
19.3	RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012)	119
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE _____	121
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	121
20.1.1	Comptes sociaux de CARMAT au 31 décembre 2012 en normes françaises.....	121
20.2	INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA	136
20.3	VÉRIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES ANNUELLES	137
20.4	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	138
20.5	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES	138
20.6	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	138
20.7	PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	138
20.8	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE.....	138
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES _____	139
21.1	CAPITAL SOCIAL.....	139
21.1.1	Montant du capital social	139
21.1.2	Titres non représentatifs du capital	139
21.1.3	Nantissements, garanties et sûretés.....	139
21.1.4	Acquisition par la Société de ses propres actions.....	139
21.1.5	Autres titres donnant accès au capital.....	140
21.1.6	Capital social autorisé non émis.....	145
21.1.7	Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	146
21.1.8	Tableau d'évolution du capital de la Société depuis sa création.....	147
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	149
21.2.1	Objet social (article 2 des statuts)	149
21.2.2	Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale (articles 15 à 21 des statuts)	150
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 14 des statuts).....	155

21.2.3.1	Article 12 - Transmission des actions - Droits et obligations liés aux actions - Franchissement de seuils	156
21.2.3.2	Article 13 - Indivisibilité des actions - Nue propriété - Usufruit	157
21.2.3.3	Article 14 - Droit de vote double	157
21.2.4	Conditions de modification des droits des actionnaires	157
21.2.5	Assemblées générales d'actionnaires (articles 24 à 31 des statuts)	157
21.2.6	Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle	160
21.2.7	Franchissements de seuils statutaires (article 12.3 des statuts)	160
21.2.8	Modifications du capital social (article 8 des statuts)	160
22	CONTRATS IMPORTANTS	161
22.1	CONTRAT-CADRE AVEC OSEO INNOVATION	161
22.1.1	Conditions initiales du contrat	161
22.1.2	Relations avec les partenaires	161
22.1.3	Étapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet	162
22.1.4	Versements maximaux initiaux par type d'aide, par partenaire et par étape clé (en euros) du contrat initial	162
22.1.4.1	Subventions (contrat initial)	162
22.1.4.2	Avances Remboursables (contrat initial)	163
22.1.4.3	Comptabilisation et conditions financières	163
22.1.5	Avenant du contrat cadre et bénéficiaire OSEO-ISI en date du 15 juin 2011	163
22.1.6	Dates et contenus des étapes clés	164
22.1.7	Versements maximaux révisés dans le cadre de l'avenant par type d'aide et par étape clé (en euros) :	164
22.1.7.1	Subventions (avenant)	164
22.1.7.2	Avances remboursables (avenant)	164
22.1.8	Calendrier scientifique et financier révisé par l'avenant	164
22.1.8.1	Étapes franchies	164
22.1.8.2	Montants reçus et restant à recevoir	165
22.2	AUTRES CONTRAT IMPORTANTS	165
22.2.1	Edwards Lifesciences	165
22.2.2	Invibio Limited	165
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	166
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	167
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	168
26	GLOSSAIRE	169
27	TABLE DES RÉFÉRENCES	173

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 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 4 « 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).

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 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet 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 et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Les dessins, images, graphiques, photographies utilisés dans ce document le sont uniquement à fins d'illustration et ne constituent en aucun cas un quelconque engagement de CARMAT.

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.

1 PERSONNE RESPONSABLE

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Monsieur Marcello Conviti, Directeur Général de CARMAT (ci-après la « Société » ou « CARMAT »).

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'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au paragraphe 20.3 dudit document de référence qui ne contient aucune observation.

Les informations financières historiques au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2011, présentées dans le document de référence 2010 et dans le document de référence 2011 incorporés par référence dans le présent document de référence et enregistrés respectivement le 27 avril 2011 sous le numéro R.11-017 et le 12 septembre 2012 sous le numéro R.12-044 par l'Autorité des marchés financiers, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, qui ne contiennent aucune observation."

Vélizy, le 30 mai 2013

Marcello Conviti
Directeur Général de CARMAT

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

PricewaterhouseCoopers Audit, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Représentée par Monsieur Pierre RIOU
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 à compter de la constitution de la Société,
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 2014.

Madame Lison CHOURAKI, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris
13, rue Spontini - 75016 Paris

Date de début du premier mandat : 16 octobre 2008,
Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du 16 octobre 2008,
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 2014.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

Monsieur Etienne BORIS, 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 : nomination lors de la constitution de l'entreprise le 25 juin 2008,
Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter de la constitution de la Société,
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 2014.

Madame 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 à compter du 16 octobre 2008,
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 2014.

2.3 CONTRÔLEURS LÉGAUX AYANT DÉMISSIONNÉ, AYANT ÉTÉ ÉCARTÉS OU N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUEVÉS

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

2.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

En euros HT	PricewaterhouseCoopers Audit				Lison Chouraki			
	2012	%	2011	%	2012	%	2011	%
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels - Émetteur	24 450	91,7	45 200	95,8	20 450	90,3	25 075	92,6
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes - Émetteur	2 200	8,3	2 000	4,2	2 200	9,7	2 000	7,4
Total	26 650	100	47 200	100	22 650	100	27 075	100

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

La Société a été créée le 25 juin 2008. La Société a réalisé depuis un premier exercice comptable social clos au 31 décembre 2009 dont les comptes certifiés par les commissaires aux comptes couvrent les 19 premiers mois d'existence de la Société, puis a clos trois exercices comptables respectivement le 31 décembre 2010, le 31 décembre 2011 et le 31 décembre 2012. Les comptes de ces trois exercices, couvrant chacun 12 mois ont été certifiés par les commissaires aux comptes.

Les données ci-dessous sont issues du bilan, du compte de résultat et du tableau de flux de trésorerie pour les comptes des exercices clos au 31 Décembre 2012, au 31 décembre 2011, et au 31 décembre 2010 établis en normes françaises.

<i>Bilan simplifié</i>	<i>12 mois</i>	<i>12 mois</i>	<i>12 mois</i>
ACTIF (en euros)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Actif immobilisé net	2 266 763	3 147 942	3 582 600
dont immobilisations incorporelles	168 468	234 707	324 112
dont immobilisations corporelles	1 556 204	2 448 058	2 832 276
dont immobilisations financières	542 090	465 178	426 212
Actif circulant	17 430 133	34 278 141	17 465 088
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	11 134 438	29 369 693	11 415 823
TOTAL ACTIF	19 696 896	37 426 083	21 047 688

PASSIF (en euros)	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Capitaux propres	9 941 228	26 890 919	13 474 075
Autres fonds propres*	3 743 141	3 743 141	2 018 892
Provisions pour risques et charges	73 304	35 660	18 357
Dettes	5 939 193	6 756 362	5 536 364
dont dettes financières	460 054	217 066	78 096
dont dettes d'exploitation	5 326 771	6 152 251	5 355 111
TOTAL PASSIF	19 696 896	37 426 083	21 047 688

<i>Compte de résultat simplifié</i>	<i>12 mois</i>	<i>12 mois</i>	<i>12 mois</i>
(en euros)	2012	2011	2010
Chiffre d'affaires	0	0	0
Subventions d'exploitation	10 500	6 051 177	5 048 697
Charges d'exploitation	22 403 502	22 192 807	15 530 940
Résultat d'exploitation	- 22 385 513	- 16 091 054	- 10 482 243
Résultat financier	110 099	97 271	- 20 807
Résultat courant avant impôts	- 22 275 415	- 15 993 783	- 10 503 050
Résultat exceptionnel	70 290	37 234	16 066
Crédit d'impôt recherche	- 5 015 433	- 2 515 527	- 2 750 499
Résultat net	- 17 189 691	- 13 441 022	- 7 736 485

<i>Tableau de flux de trésorerie simplifié</i>	<i>12 mois</i>	<i>12 mois</i>	<i>12 mois</i>
(en euros)	2012	2011	2010
Résultat net	- 17 189 691	- 13 441 022	- 7 736 485
Capacité d'autofinancement	- 15 505 462	-11 927 757	- 6 495 140
Flux de trésorerie liés à l'exploitation	-17 952 868	- 9 705 912	- 6 951 146
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements	-522 387	-1 061 303	- 1 566 896
Flux de trésorerie résultant des opérations de financement	240 000	28 721 085	19 221 028
Variation de trésorerie	-18 235 255	17 953 870	10 702 986
Trésorerie initiale	29 369 693	11 415 823	712 837
Trésorerie finale	11 134 438	29 369 693	11 415 823

* Les Autres fonds propres correspondent aux avances reçues d'Oseo. Ces avances sont remboursables dans les conditions précisées dans l'annexe des comptes annuels (Notes 4.7.1 et 6.1.1 pour l'exercice clos le 31 décembre 2012). En cas de succès du projet, elles constitueront donc des dettes.

4 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre. Dans le cadre de la préparation du 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 ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

4.1 RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

4.1.1 Risques d'échec ou de retard de développement du cœur artificiel total

CARMAT développe un cœur artificiel total* orthotopique* et bioprothétique* implantable, ainsi que son système d'alimentation en énergie électrique et son système de télédiagnostic.

Ce dispositif innovant a pour but de traiter une maladie dont l'issue est fatale et vise à répondre à un besoin médical non encore satisfait.

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

- une phase de préparation des investigations cliniques qui consiste à étudier, concevoir et fabriquer des systèmes de cœur artificiel total CARMAT implantables sur l'homme, et à réaliser tous les tests et validations nécessaires à l'obtention d'une Autorisation d'Essais Cliniques* (AEC) par l'ANSM¹ en France, ou d'une autorisation d'implantation dans d'autres pays ;
- une phase de validation clinique comprenant un essai de faisabilité et une étude pivot ;
- une phase de développement qui vise à compléter la définition du système et son dossier de validation in vitro et clinique en vue de la soumission d'un dossier de marquage CE. Cette troisième phase se déroulera en parallèle des essais cliniques.

Ce découpage vise à d'obtenir rapidement des données de validation clinique, et ainsi de valider les choix techniques distinctifs du cœur artificiel total CARMAT (anatomie, miniaturisation, physiologie, auto-adaptation, hémocompatibilité*, fiabilité) ou de rétroagir avec la même réactivité sur la conception.

En France, le projet du cœur artificiel CARMAT a été présenté à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Produits de Santé* (« AFSSAPS¹ ») à plusieurs reprises depuis 2004. L'accueil a été favorable étant donné qu'il n'y a pas d'alternative à un tel dispositif à ce jour sur le marché. La méthodologie utilisée, issue de l'aéronautique et de l'espace, devrait ouvrir la voie à des méthodes de développement plus modernes pour le domaine des dispositifs médicaux complexes.

Dans le cadre de l'accompagnement de l'innovation, l'AFSSAPS/ANSM propose une procédure spécifique de dépôt de dossier en amont du dépôt officiel de la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC). Cette procédure permet de continuer à verser des données au dossier au fur et à mesure de leur disponibilité. Le bénéfice d'une telle procédure réside notamment dans des délais inférieurs à ceux fixés réglementairement pour obtenir l'autorisation d'essai lors du dépôt formel de la demande d'AEC.

Le dépôt d'un dossier dans le cadre de cette procédure spécifique est intervenu au printemps 2011 et fait l'objet de plusieurs compléments d'information en 2011 et en 2012. Des réunions régulières ou des échanges écrits ont eu lieu régulièrement entre CARMAT et l'AFSSAPS puis l'ANSM¹ afin d'étudier l'avancement du développement du cœur artificiel total et les modalités d'un essai clinique.

Une validation clinique humaine peut débuter dès l'obtention des agréments du Comité de Protection des Personnes* (« CPP ») et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé* (« ANSM¹ »).

L'avis favorable du CPP est intervenu le 28 novembre 2011 et a été renouvelé en novembre 2012. Les essais précliniques in-vitro se sont achevés à la fin de l'année 2012. L'issue des essais in-vivo (sur animal) conditionne le dépôt d'une demande d'AEC auprès de l'ANSM (se référer aux paragraphes 4.2 Risques réglementaires et juridiques et 6.3.3 Processus et stade de développement du cœur artificiel bioprothétique CARMAT).

A l'étranger, où une autorisation doit être obtenue centre par centre lorsqu'il n'y a pas d'organisme centralisateur, la société a obtenu en mai 2013 l'accord de quatre centres de chirurgie cardiaque de renommée mondiale de procéder aux premières implantations sur l'homme dès l'issue de leur formation (se référer au communiqué du 14 mai 2013 ainsi qu'au paragraphe 6.3.3.1 pages 58 à 62)).

La Société peut obtenir le marquage CE sans avoir obtenu l'accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques

¹ La Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 précise l'organisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) que le législateur a instituée en lieu et place de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Dans le présent document, l'acronyme AFSSAPS n'est donc utilisé que lorsqu'il est fait référence à des événements antérieurs au décret.

sur l'homme en France, dès lors que la Société aura procédé à des tests cliniques concluants sur l'homme dans d'autres pays.

Néanmoins, l'obtention de cet accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques en France est nécessaire à la perception éventuelle des versements OSEO et notamment l'étape clé n°4, correspondant à une subvention de 2,9 M€, et à une avance remboursable de 3,8 M€, soit un encaissement maximum de 6,7 M€ (se référer au paragraphe 22.1.3 Étapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet – et suivants).

En conséquence la Société poursuit les tests précliniques requis et vise un dépôt formel de demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM en fin de 1^{er} semestre 2013.

Des étapes scientifiques et réglementaires importantes décrites aux paragraphes 6.1 et 6.4.7 ainsi qu'aux paragraphes 22.1.6, 22.1.7 et 22.1.8 doivent encore être franchies avec succès avant que la prothèse puisse le cas échéant être implantée au plus tôt au 1^{er} semestre 2013, et commercialisée au plus tôt en 2014.

Tout échec ou retard dans le développement du cœur artificiel total lors des phases de validations pour le démarrage des essais cliniques et lors des essais cliniques ou tout retard d'obtention de l'agrément de l'ANSM ou d'autres autorités réglementaires compétentes pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.1.2 Risques de dépendance à l'égard du cœur artificiel total

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société reste dépendante du développement et du succès commercial de son cœur artificiel total. 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 générer des revenus dépendront de la réussite technique et commerciale de ce dispositif médical et notamment, de la survenance de nombreux facteurs tels que :

- l'autorisation et la réussite des essais cliniques du cœur artificiel total ;
- l'obtention du Marquage CE* dans l'Union Européenne et du Pre-Market Approval* (« PMA ») auprès de la Food and Drug Administration* (« FDA ») aux États-Unis ;
- le succès du lancement commercial ; et
- l'acceptation du cœur artificiel total par la communauté médicale et plus particulièrement les cardiologues et les chirurgiens cardiaques ainsi que les tiers payeurs (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Si CARMAT ne parvient pas à développer et commercialiser son cœur artificiel total, l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

4.1.3 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 (Biventricular Assist Device : BIVAD), d'une substituabilité forte vis-à-vis du cœur développé par CARMAT ;
- et d'autre part et dans une moindre mesure de systèmes d'assistances circulatoires mécaniques mono-ventriculaires implantables (Right/ Left Ventricular Assist Device: RVAD/ LVAD) d'une substituabilité faible puisqu'ils ne supportent qu'un seul ventricule.

Une analyse détaillée de la concurrence figure au paragraphe 6.4.2 Technologies et acteurs du marché.

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

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

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

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

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

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 tout le personnel de la Société.

4.1.4 Risques d'échec commercial

Si la Société réussit à obtenir pour le cœur artificiel total CARMAT le Marquage CE dans l'Union Européenne et le PMA auprès de la FDA aux États-Unis, lui permettant de commercialiser son cœur artificiel total, 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 total dépendra notamment de plusieurs facteurs :

- la perception du bénéfice thérapeutique du cœur artificiel total par les prescripteurs ;
- le nombre d'établissements susceptibles de réaliser de telles opérations d'implantations de cœurs artificiels ;
- le processus et la qualité de la formation des chirurgiens cardiaques nécessitant de maîtriser 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 ; 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, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Néanmoins, dans la mesure où le cœur artificiel total CARMAT répond à un problème de santé publique mondiale en croissance et qui n'a pas de réponse satisfaisante à ce jour, et dans la mesure où CARMAT travaille en collaboration avec d'éminents chirurgiens cardiaques pour les essais ex-vivo* et pour l'expérimentation animale, la Société considère ce risque comme limité.

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

Afin de développer et de commercialiser son cœur artificiel total, CARMAT a bénéficié, dans le cadre du programme Innovation Stratégique Industrielle (« **ISI** »), d'une aide exceptionnelle d'OSEO Innovation d'un montant de 33 millions d'euros en tant que chef de file du projet (se référer au chapitre 22 « Contrats importants ») et collabore avec les quatre partenaires suivants :

- DEDIENNE SANTE pour l'élaboration des pièces en PEEK* implantable ;
- PAXITECH pour le développement d'une pile à combustible* portable ;
- VIGNAL ARTRU INDUSTRIE pour la réalisation du groupe moto pompe ;
- IREIS (anciennement dénommé HEF R&D) pour la qualification du groupe moto pompe.

Dans la mesure où la Société n'a pas pour vocation de produire les différents composants du cœur artificiel total 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 total. Ces partenaires ou fournisseurs pourraient ne pas 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, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives. Cependant dans le cadre du contrat cadre OSEO

Innovation, chacun des partenaires s'est engagé à mettre les moyens nécessaires pour l'aboutissement du projet de développement du cœur artificiel total et de ses composants.

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 total, 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.

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

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

Ce processus de formation pourrait se révéler plus long que prévu et ainsi affecter le développement des ventes de la Société. En l'absence de formation adéquate, les chirurgiens risquent de pratiquer des manipulations et un geste chirurgical inapproprié pouvant entraîner la mort du patient. Ce type de situation pourrait porter atteinte à l'image de la Société et pourrait, de plus, conduire à des poursuites judiciaires à son encontre. Toutes ces conséquences pourraient avoir des effets défavorables sur la généralisation de l'expansion du cœur artificiel total et sur l'activité de la Société en général.

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

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

- décider qu'une telle formation s'analyse comme une publicité pour un usage non approuvé ;
- ordonner à la Société de modifier son programme de formation ;
- ordonner la suspension de la formation par la Société ; ou
- lorsque le non-respect de la réglementation considérée constitue une infraction pénale, en informer le Procureur de la République ou toute autre autorité compétente en la matière pour engager une procédure contre le fabricant.

Cependant, compte tenu de l'innovation que constitue le cœur artificiel total CARMAT pour les patients et les chirurgiens cardiaques, la Société estime que ces risques sont limités.

4.1.7 Risques liés à l'externalisation de la fabrication des composants du cœur artificiel total

La Société intervient comme intégrateur de différents composants en vue de constituer le cœur artificiel total, la fabrication de nombreux composants étant externalisée auprès de différents fournisseurs. La capacité de CARMAT à commercialiser son cœur artificiel total dépendra en partie de sa capacité à obtenir de ses fournisseurs des composants fabriqués dans le strict respect des dispositions réglementaires, 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 total.

Par ailleurs, 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 les problèmes d'approvisionnement en matières premières.

Des problèmes apparaissant au cours de la phase de production pourraient entraîner des retards dans la fourniture des composants, ce qui pourrait avoir pour conséquence notamment :

- une hausse des coûts ;
- des retards et des frais à l'identification de la cause du problème ;

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

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

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

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 :

- 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 le PMA de son cœur artificiel total, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licences, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif considérable sur ses activités.

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

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

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

Étant donné l'étendue de la palette très variée en divers matériaux (PEEK, polyuréthanes, PTFE expansé, huile silicone), produits biologiques (péricarde animal traité chimiquement*) et composants électroniques et électromécaniques qui sont nécessaires à la fabrication du cœur artificiel total ainsi que son système d'alimentation en énergie électrique et son système de télédiagnostic, la Société est dépendante d'un grand nombre de fournisseurs et sous-traitants pour l'approvisionnement de ces éléments.

Même si la Société essaie de formaliser des relations contractuelles de long terme avec ses fournisseurs et sous-traitants stratégiques, l'approvisionnement en l'un quelconque de ces matériaux, produits ou composants pourrait être réduit ou interrompu. Si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux, produits biologiques, composants électroniques et électromécaniques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou sous-traitants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits, matériaux ou composants était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer pour les besoins des essais cliniques, de produire puis de commercialiser son cœur artificiel total à temps et de manière concurrentielle.

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

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

- PEEK implantable longue durée pour lequel CARMAT a conclu un accord le 28 août 2012 avec INVIBIO LTD (se référer au chapitre 22 « Contrats importants ») et autres polyuréthanes implantables ;
- PTFE expansé implantable ; et

- valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards® pour lesquelles CARMAT a conclu un accord le 5 novembre 2010 avec EDWARDS LIFESCIENCES (se référer au chapitre 22 « 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 ou la mise en place de deuxièmes 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 renaissent en vigueur, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de formaliser de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer son cœur artificiel total ainsi que son système d'alimentation en énergie électrique et son système de télédiagnostic dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

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

4.1.9 Risques liés à l'absence de ressources de vente et de moyens de distribution

La Société ne dispose pas à ce jour de structure de commercialisation devant soutenir à terme l'activité issue de la vente du cœur artificiel total, ni de ressources propres en terme de vente. Pour permettre le succès de la vente du cœur artificiel total à grande échelle, la Société devra adapter son organisation, se développer à l'international, développer un réseau de distribution et procéder au recrutement d'équipes dédiées et qualifiées.

La Société peut d'ores et déjà s'appuyer sur l'expérience de certains de ses cadres dirigeants issus de l'industrie du dispositif médical implantable. (se référer au paragraphe 14.1.3 Autres membres de la Direction). Des études sont actuellement menées visant à poursuivre ces recrutements et à adapter la structure organisationnelle de CARMAT (se référer au paragraphe 6.4.3 Stratégie de commercialisation).

Cependant, si la Société n'arrivait pas à mettre en place une telle structure ou si tout retard intervenait dans l'organisation des moyens de commercialisation et de distribution et dans le recrutement et la formation d'une équipe de vente ou d'un réseau de distribution, ceci pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.10 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 réaliser d'autres dispositifs médicaux que le cœur artificiel total. Elle sera ainsi obligée d'adapter sa structure organisationnelle, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et elle aura ainsi besoin de recruter du personnel et d'étendre ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés ou de distributeurs qualifiés croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives. Cependant dans le cadre de la croissance de la Société à l'international, la Société a constitué un comité scientifique afin de l'accompagner dans toutes les phases de développement du cœur artificiel total (se référer au paragraphe 16.3.3 « Comités Médical et Scientifique »).

4.1.11 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 la direction et du personnel scientifique clé, en particulier, le Professeur Alain Carpentier, Directeur scientifique, Marcello Conviti, Directeur général, Patrick Coulombier, Directeur général adjoint, le docteur Petrus Jansen, Directeur médical Marc Grimmé, Directeur technique et Hervé Bocquet, Directeur industriel. La Société n'a conclu à ce jour aucune assurance dite

« homme clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès) et la perte de leurs compétences altérerait la capacité de la Société 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 qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que la fabrication, la commercialisation 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. 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, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Afin de motiver et fidéliser les membres de la direction et les employés présents dans la Société lors de la première année de CARMAT, la Société a mis en place des programmes de bons de souscriptions d'actions (« **BSA** ») et de bons de créateur d'entreprise (« **BCE** ») (se référer au paragraphe 17.2 « Participations et options de souscription d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ») et a constitué un comité des rémunérations composé de Messieurs Jean-Claude Cadudal et Philippe Pouletty. De façon à compléter ce dispositif et fidéliser le personnel ayant intégré la Société après la première année, la Société a mis en place deux nouveaux plans de BCE en 2012.

4.2 RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

4.2.1 Risques liés à un environnement règlementaire de plus en plus contraignant

Les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la fabrication et la commercialisation des dispositifs médicaux sont encadrés et régis très strictement par de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires, notamment relatives à la santé, la sécurité et sont soumis à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes, notamment l'ANSM.

La réglementation sur les dispositifs médicaux à laquelle CARMAT est soumise est complexe et tend à devenir de plus en plus stricte. La réglementation de la FDA aux États-Unis, 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, 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. Notamment une proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux dispositifs médicaux visant à remplacer la directive 90/385/CEE est en cours d'instruction.

Par ailleurs, les données provenant des essais précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Des modifications de la réglementation pendant le développement du cœur artificiel total et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

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

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

Ainsi, une proposition de révision de la Directive 2007/47/CEE régissant les dispositifs médicaux a été publiée le 28 septembre 2012², avec un objectif d'adoption en 2014 et une implémentation progressive de 2015 à 2019. En 2012 également a été adopté aux États-Unis le FDA Safety and Innovation Act³, qui prévoit notamment une traçabilité accrue des composants ainsi qu'une augmentation des coûts de soumission, en contrepartie de directives plus claires sur les exigences, ce qui pourrait réduire les délais d'approbation.

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, du 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 total et ainsi d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.2 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques

Actuellement, la Société est en phase de préparation des investigations cliniques. Des études sur bancs d'essais recréant le circuit sanguin et mimant l'activité humaine (cycle de repos, activité, sommeil), des tests d'endurance et des tests de validation du processus d'intégration ont été conduits, et des expérimentations sur animal sont en cours. (Se référer au paragraphe 6.3.3 « Processus et stade de développement du cœur artificiel total »).

CARMAT a à cet effet procédé à l'assemblage industriel de prothèses destinées aux tests précliniques. La prochaine étape clé du développement du cœur artificiel total CARMAT sera l'implantation chez l'homme. La bioprothèse CARMAT devrait être évaluée d'abord chez des patients ne pouvant bénéficier d'autre thérapeutique et au pronostic vital engagé, puis en fonction de leurs résultats, chez des patients de meilleur pronostic. CARMAT devra alors produire de nouvelles séries de prothèses implantables destinées aux essais cliniques

Cette phase de validation clinique humaine pourra débuter dès l'obtention de l'agrément de l'ANSM ou des autorités compétentes d'autres pays. L'ensemble des données de développement de production, de test et des données cliniques sera évalué par les autorités réglementaires compétentes.

Ces autorités réglementaires pourraient imposer des tests précliniques complémentaires, voire l'arrêt des essais cliniques ou de la poursuite des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai.

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 cet essai et par conséquent empêcher la Société de poursuivre le développement de son cœur artificiel total dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever ses essais précliniques et cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Afin de limiter ces risques, la Société a constitué deux comités scientifiques, dont un comité médical visant à préparer ces essais cliniques. (Se référer au paragraphe 16.3.3 « Comités Médical et Scientifique »).

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

4.2.3 Risques spécifiques liés à l'obtention du Marquage CE et de l'accord de la FDA pour la commercialisation du cœur artificiel total CARMAT

Le cœur artificiel total, sera utilisé dans un premier temps, à des fins de recherche sous le statut réglementaire « *Investigational Use Only* » (IUO) dans le cadre des essais cliniques. Néanmoins, afin de pouvoir commercialiser son cœur artificiel total dans les pays de l'Union Européenne, la Société devra obtenir le Marquage CE (se référer au § 6.4.1 pour la procédure d'obtention du marquage CE).

De même, la Société sera dans l'obligation d'obtenir l'accord de la FDA aux États-Unis et celui des autorités de réglementation prévues dans les autres pays où la Société souhaitera démarrer la commercialisation de son cœur artificiel total.

Chaque organisme de réglementation est susceptible d'imposer ses propres conditions, de refuser de délivrer une autorisation ou d'exiger des données complémentaires préalablement à la délivrance de son autorisation de mise

² http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/citizen_summary_20120926_en.pdf

³ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ucm310927.htm>

sur le marché, quand bien même une telle autorisation aurait d'ores et déjà été accordée par d'autres organismes comparables (se référer au paragraphe 4.2.1 Risques liés à un environnement réglementaire de plus en plus contraignant).

La démarche d'obtention des autorisations réglementaires est une procédure longue et onéreuse et la date précise de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché d'un dispositif médical demeure difficile à prévoir. Tout retard ou échec dans l'obtention par la Société d'une autorisation de mise sur le marché de son cœur artificiel pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.4 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La 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 total 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 total, elle n'a pas souscrit d'assurance relative à la responsabilité du fait des produits défectueux. La Société a souscrit une assurance relative à la phase d'essai clinique conformément à la Loi Huriet du 20 décembre 1988 et lui permettant de disposer du niveau d'assurance requis par la réglementation en vigueur.

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 total et plus généralement de nuire à sa réputation, ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.5 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

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. Cependant, les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle pourraient n'offrir qu'une protection limitée et ne pas empêcher une utilisation illicite des technologies appartenant à CARMAT. L'exploitation non autorisée des technologies de la Société par des tiers pourrait notamment conduire à la perte par CARMAT d'un avantage concurrentiel.

Les efforts menés par CARMAT pour protéger ses technologies pourraient, pour diverses raisons, ne pas aboutir. En effet, il ne peut être exclu que :

- les brevets accordés soient contestés, réputés non valables, 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, ne soient pas délivrés ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour être protégé efficacement des concurrents ;
- ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets 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.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des dispositifs médicaux sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des dispositifs médicaux et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle, protéger les secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, détourner l'équipe de direction de ses priorités, réduire les bénéfices et ne pas apporter la protection recherchée pour la Société. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets, qu'ils aient été délivrés devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

Il existe une grande disparité parmi les lois des différents pays dans lesquels la Société enregistre ou fait protéger ses droits de propriété intellectuelle. De telles divergences pourraient empêcher la Société de protéger de manière

satisfaisante ses technologies, dans un ou plusieurs pays, ou d'assurer un niveau de protection équivalent dans les différents pays.

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, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, la Société a commandé une étude par un cabinet spécialisé afin de confirmer qu'elle dispose d'une liberté d'exploitation, tant aux États-Unis qu'en Europe, quant aux brevets américains et correspondants européens portant des revendications sur tout appareil, système et méthode afférents au cœur artificiel total. Selon les conclusions de l'étude, les brevets concernés de la Société ne contrefont pas les brevets américains et européens relevés dans le cadre des recherches effectuées.

Par ailleurs, CARMAT pratique une politique de demande de brevets à un stade précoce afin d'optimiser leurs droits de priorité.

4.2.6 Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire

La Société peut être amenée à fournir des informations à des entités publiques ou privées dans le but 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 des tiers. Il ne peut être exclu que ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux et techniques n'assurent pas la protection recherchée ou ne soient pas respectés, que la Société n'ait pas de solution appropriée contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux et techniques soient divulgués à des concurrents potentiels ou développés indépendamment par ces derniers.

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

4.2.7 Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux

La capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur la vente du cœur artificiel total dépendra en partie du niveau de prise en charge par les autorités publiques de santé, les assurances privées de couverture maladie, les organisations de gestion des soins et autres organisations.

Si les patients ne recevaient pas un remboursement adéquat pour couvrir le coût du cœur artificiel total ainsi que ceux liés à l'opération chirurgicale pour sa mise en place, CARMAT pourrait voir les volumes de commercialisation du cœur artificiel total en être défavorablement affectés.

Les gouvernements et les autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouveaux développements thérapeutiques. La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à appliquer les contrôles des gouvernements. L'adoption de ces propositions ou de réformes pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société et le niveau de ses revenus.

En outre, les gouvernements et les autres tiers payeurs interviennent de façon croissante auprès des entreprises du secteur médical et pharmaceutique pour la détermination du prix des produits et des services médicaux. Il existe une grande incertitude sur le statut de remboursement de ces nouveaux produits de santé et sur la possibilité de prise en charge suffisante par les autorités de santé ou les tiers payeurs, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société et le niveau de ses revenus.

Dans la mesure où CARMAT a comme objectif de commercialiser le cœur artificiel total à l'international, et notamment aux États-Unis, l'acceptation par le marché du cœur artificiel total dépendra également en partie du mode de remboursement qui prévaudra dans le système de paiement des dépenses de santé des pays concernés.

L'échec de CARMAT dans l'obtention des prises en charge adéquates du cœur artificiel total pour les pays où la Société souhaite se déployer aurait un impact négatif sur son acceptation par le marché du pays concerné pour lequel ces demandes de prises en charge auraient échoué.

CARMAT n'est pas en mesure d'anticiper les éventuels montants de prise en charge et taux de remboursement de ses produits qui seraient décidés par les payeurs. Les éventuels montants et changements de prise en charge et la situation qui en résulterait pourraient avoir des effets défavorables significatifs sur les activités, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Cependant, dans la mesure où le cœur artificiel total CARMAT répond à un besoin de santé publique mondiale qui est le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée, qui n'a pas de réponse satisfaisante à ce jour, et dans la

mesure où le prix du cœur artificiel total et les coûts associés sont calibrés de telle manière qu'ils soient inférieurs à ceux liés à une transplantation cardiaque (ensemble des coûts pré et postopératoires et ceux liés à la transplantation en elle-même ; se référer au paragraphe 6.4 Marché et stratégies), la Société estime que ces risques sont limités. Par ailleurs, le développement du système CARMAT et en particulier de la partie externe portable du système qui pourrait permettre une sortie de l'hôpital plus rapide pour retour à domicile et une amélioration de la qualité de vie, doivent permettre une réduction des coûts directs et indirects pour les systèmes de santé.

4.2.8 Risques liés aux évolutions de la taxe sur les dispositifs médicaux

En France, les fabricants de dispositifs médicaux (y compris ceux implantés en totalité ou en partie dans le corps humain) qui mettent leurs produits sur le marché français doivent s'acquitter de la taxe prévue à l'article L.5211-5-2 du Code de la Santé Publique, si leur chiffre d'affaires annuel hors taxes correspondant à la vente de ces produits est supérieur ou égal à 763 000 euros.

Cette taxe, correspond à 0,25% du montant du chiffre d'affaires total annuel hors taxes réalisé sur les dispositifs médicaux, et doit faire l'objet avant le 31 mars de chaque année, d'une déclaration accompagnée du versement auprès de l'agent comptable de l'ANSM. A défaut de déclaration dans le délai fixé ou en cas de déclaration inexacte, l'ANSM peut procéder à une taxation d'office qui entraîne l'application d'une pénalité de 10% pour retard de déclaration ou 50% pour défaut ou insuffisance de déclaration. A défaut de versement, la fraction non acquittée de la taxe, éventuellement assortie des pénalités applicables, est majorée de 10%.

L'introduction de telles taxes dans d'autres pays ou leur augmentation pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.2.9 Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement

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

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre tout ou partie de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts complémentaires, et pourrait amener la Société à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait imposer l'achat par la Société d'équipements, de modifier ses installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes.

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

4.2.10 Risques liés à la perte du statut de Jeune Entreprise Innovante

CARMAT a opté pour le statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI ») en septembre 2008. Le 8 juillet 2009, la Direction des services fiscaux des Yvelines a rendu un avis favorable à la demande de la Société de bénéficier du statut de JEI.

Le statut de JEI a pour vocation d'apporter un soutien significatif à des jeunes entreprises très actives en recherche et développement, en leur faisant bénéficier d'exonérations de cotisations patronales et d'allègements fiscaux.

Ainsi, les JEI bénéficient d'exonérations de cotisations patronales pour les chercheurs, les techniciens, les gestionnaires de projet de recherche-développement, les juristes chargés de la protection industrielle et des accords de technologie liés au projet et les personnels chargés de tests pré-concurrentiels. Cette exonération est également ouverte aux mandataires sociaux relevant du régime général de sécurité sociale.

L'article 78 de la Loi de Finances pour 2011 avait réduit les exonérations de charges sociales attachées au statut JEI à effet du 1^{er} janvier 2011. L'article 37 de la Loi de Finances rectificative pour 2011 du 28 décembre 2011 a, une nouvelle fois, modifié les dispositifs d'exonérations social et fiscal attachés au statut JEI à effet du 1^{er} janvier 2012.

L'exonération de charges sociales, limitée depuis le 1^{er} janvier 2011 à trois fois le plafond annuel de la sécurité sociale (106 056€ en 2011), a été portée depuis 1^{er} janvier 2012 à cinq fois le plafond annuel de la sécurité sociale (181 860€ en 2012). Le plafond de rémunération mensuelle brute par personne, qui avait été fixé à 4,5 fois le smic

en 2011, n'a pas été modifié par la LFR 2011. Ce plafond s'est établi à 6 293 € au 1er janvier 2012. Il s'agit d'un seuil à partir duquel l'exonération ne joue pas.

S'agissant de la dégressivité de l'exonération et comme pour 2011, l'exonération s'applique à taux plein jusqu'au dernier jour de la troisième année suivant celle de la création de l'établissement. En revanche, les taux de sortie progressive ont été relevés pour les cotisations dues au titre des rémunérations versées à compter du 1er janvier 2012, soit exonération :

- à taux plein jusqu'au dernier jour de la 3ème année suivant celle de la création de l'établissement
- au taux de 80% la 4ème année (contre 75% en 2011)
- au taux de 70% la 5ème année (contre 50% en 2011)
- au taux de 60% la 6ème année (contre 30% en 2011)
- au taux de 50% jusqu'au dernier jour de la 7ème année (contre 10% en 2011)

Cette réforme présente un surcoût pour CARMAT de l'ordre de 0,4 million d'euros pour l'exercice 2012 et de l'ordre de 3 millions d'euros au global pour les exercices 2011 à 2015, 8^{ème} et dernière année pour laquelle CARMAT pourrait bénéficier du statut de JEI.

Pour bénéficier du statut de JEI, une société doit respecter les cinq conditions suivantes :

- être une entreprise au sein de l'Union Européenne qui, au titre de l'exercice ou de la période d'imposition pour laquelle elle souhaite bénéficier du statut de JEI, doit, d'une part, employer moins de 250 personnes et, d'autre part, réaliser un chiffre d'affaires inférieur à 50 millions d'euros ou disposer d'un total de bilan inférieur à 43 millions d'euros ;
- avoir réalisé, à la clôture de chaque exercice, des dépenses de recherche représentant au moins 15 % des charges fiscalement déductibles au titre de ce même exercice (ces dépenses de recherche sont calculées sur la base de celles retenues pour le crédit d'impôt recherche) ;
- avoir moins de huit ans d'existence ;
- ne pas avoir été créée dans le cadre d'une concentration, d'une restructuration, d'une extension d'activité préexistante ou d'une reprise d'une telle activité au sens de l'article 44 sexies, III, du CGI ;
- être indépendante au sens de l'article 44 sexies-0 A du Code général des impôts, c'est-à-dire être détenue de manière continue à 50% au moins par :
 - des personnes physiques ; ou
 - une société répondant aux mêmes conditions dont le capital est détenu pour 50 % au moins par des personnes physiques ; ou
 - des sociétés de capital-risque, des fonds communs de placement à risques, des sociétés de développement régional, des sociétés financières d'innovation ou des sociétés unipersonnelles d'investissement à risque, à la condition qu'il n'existe pas de lien de dépendance entre la JEI et ces dernières sociétés ; ou
 - des fondations ou associations reconnues d'utilité publique à caractère scientifique, ou par une société qualifiée elle-même de jeune entreprise innovante réalisant des projets de recherche et de développement ; ou
 - des établissements publics de recherche et d'enseignement ou leurs filiales.

Cette condition de détention du capital doit être respectée tout au long de l'exercice au titre duquel l'entreprise concernée souhaite bénéficier du statut spécial.

En cas de perte du statut de JEI par la Société en cas de non-respect d'une des conditions visées ci-dessus, ceci pour avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.3 RISQUES FINANCIERS

4.3.1 Historique de pertes opérationnelles - Risques liés aux pertes prévisionnelles

La Société a été créée en juin 2008. Au 31 décembre 2012, les pertes cumulées s'élevaient à 43 089 202 euros. Cette perte résulte des frais de recherche et des coûts de développement visant à mettre au point le cœur artificiel total CARMAT, ces charges ne pouvant donner lieu à la reconnaissance d'actifs incorporels en application des règles comptables françaises.

La Société devrait connaître de nouvelles pertes d'exploitation importantes au cours des prochaines années, compte tenu notamment :

- de l'allongement des tests précliniques préalable à l'obtention d'une autorisation d'essais cliniques ;
- de la réalisation de recherches et essais cliniques en Europe puis aux États-Unis sur le cœur artificiel total en vue de l'obtention des autorisations de commercialisation ;
- des frais liés à la commercialisation du cœur artificiel total CARMAT ;
- 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 total.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le cœur artificiel total 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 total, 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 total proviendront des fonds levés sur le marché Alternext Paris de NYSE Euronext, 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 4.4.2 « Risques de liquidité »).

La trésorerie au 31 décembre 2012, augmentée des ressources procurées par, le franchissement des prochaines étapes-clé du programme OSEO Innovation ainsi que le remboursement du CIR 2012 devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins jusqu'en décembre 2013. Néanmoins, des financements complémentaires seront nécessaires pour que la Société puisse financer notamment la commercialisation du cœur artificiel total, en particulier par le biais d'augmentations de capital (se référer au paragraphe 4.3.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société).

L'augmentation de ces dépenses, particulièrement en cas d'absence ou d'interruption de sources de revenus, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.3.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

La Société a réalisé d'importants investissements en recherche et développement depuis le début de son activité en 2008, ce qui a généré une perte d'exploitation d'un montant de 5 983 982 euros, 10 482 243 euros, de 16 091 054 euros et de 22 385 513 euros pour les exercices respectifs clos au 31 décembre 2009, 31 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 31 décembre 2012.

Au global, le coût monétaire du développement - hors coûts liés à la préparation de la commercialisation et de l'industrialisation - du cœur artificiel total devrait être de l'ordre de 100 millions d'euros pour la Société. Il sera financé :

- d'une part :
- par les subventions et avances remboursables OSEO Innovation pour (se référer au chapitre 22 « Contrats importants » : l'obtention d'une autorisation conditionnelle de l'ANSM de procéder aux essais cliniques sur l'homme est nécessaire pour valider notamment l'étape-clé n°4 correspondant à un versement maximal de 6,7M€ (se référer au paragraphe 22.1.3) ;
- par les subventions du Conseil général des Yvelines d'ores et déjà perçues ;
- par les remboursements de crédit d'impôt recherche.
- Cette première catégorie représente un montant cumulé estimé à environ 46 millions d'euros (hors remboursements de crédit d'impôt recherche à venir).

- d'autre part, par des augmentations de capital à venir ou déjà réalisées, ces dernières totalisant déjà un montant cumulé net de l'ordre de 41 millions d'euros, en ce compris le produit de la levée de fonds réalisé dans le cadre de l'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext en juillet 2010 pour un montant net de 14,2 millions d'euros et le produit de la levée de fonds réalisé dans le cadre de l'augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext en août 2011 pour un montant net de 26,7 millions d'euros .

Les financements susmentionnés devraient permettre à la Société de finaliser le développement du cœur artificiel, et les essais cliniques nécessaires à la soumission d'une demande de marquage CE (se référer au calendrier du paragraphe 6.1 Aperçu des Activités de la Société - Présentation Générale). Toutefois, ses besoins futurs en capitaux dépendront 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 total ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- 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 en capitaux, notamment en vue de préparer puis d'initier la commercialisation du cœur artificiel total dès l'obtention du marquage CE. A 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, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital, qui pourraient représenter un montant cumulé de l'ordre de 50 millions d'euros, pour assurer la commercialisation du cœur artificiel total et

financer la montée en charge de l'industrialisation (se référer au paragraphe 21.1.6 Capital social autorisé non émis, ainsi qu'aux résolutions des assemblées générales).

Il se peut que la Société ne parvienne pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire ne parvienne pas à lever de 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, ses résultats, sa situation financière, ses perspectives, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

4.3.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société

Dans le cadre de la politique de motivation de ses dirigeants et employés, la Société a, 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. A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'exercice de l'ensemble des instruments attribués de la Société donnant accès au capital permettrait la souscription de 295.300 actions nouvelles représentant 7,10 % du capital social émis actuel. L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution importante pour les actionnaires.

4.3.4 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 OSEO Innovation pour un montant global de 31,9 millions d'euros (se référer au chapitre 22 « 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 OSEO Innovation, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées. Ces situations pourraient priver la Société des moyens financiers pour mener à bien ses recherches et développements. En effet, la Société n'aura pas nécessairement les moyens financiers supplémentaires disponibles ni le temps de remplacer ces ressources financières par d'autres.

En outre, pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre des exercices 2009, 2010, 2011 et 2012. 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 2012 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 fait apparaître un CIR d'un montant de 5 015 433 euros, se décomposant entre 5 022 922 euros au titre du CIR pour la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2012 et - 7 489 euros au titre de la régularisation du CIR de l'exercice 2011, par comparaison entre le montant comptabilisé à la clôture de l'exercice 2011 (2 566 103 euros) et le montant remboursé par l'administration fiscale en juillet 2012 (2 558 614 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.

4.4 RISQUES DE MARCHE

4.4.1 Risques de taux d'intérêt

Les dettes financières de la Société sont composées d'une avance remboursable accordée par OSEO Innovation dont le montant à la clôture de l'exercice au 31 décembre 2012 est de 3 743 141 euros. Cette avance remboursable porte intérêts au taux contractuel de 5,59%. Les intérêts courus à la clôture de l'exercice s'élèvent à 460 054 euros (se référer au chapitre 22 « Contrats importants »).

A la clôture de l'exercice 2012, les instruments de trésorerie correspondent aux comptes à terme pour un montant

de 5 000 000 Euros ; il s'agit de deux contrats souscrits en novembre et décembre 2012 et venant à échéance au 26 janvier 2013 pour 1 000 000 Euros et au 6 février 2013 pour 4 000 000 Euros. Les intérêts courus correspondant ont été comptabilisés au 31 décembre 2012 pour un montant de 6 854 Euros. Ces placements ne présentent aucun risque sur le capital investi.

4.4.2 Risques de liquidité

En 2012, la Société a consommé 18 M€ de trésorerie. Le financement de l'activité de la Société s'est effectué par l'utilisation de ses fonds propres obtenus par voie d'augmentations de capital ou d'obligations convertibles.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a pas de dettes bancaires (se référer au paragraphe 10.3.1 Dettes bancaires et avances remboursables) et n'est donc pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Par ailleurs, compte tenu de la situation déficitaire historique de la Société s'expliquant par le fait qu'elle est encore dans une phase de développement durant laquelle des dépenses de recherche et développement sont réalisées alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé, la Société connaît une situation de risque de liquidité.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu, notamment, des éléments suivants :

- Le niveau de la trésorerie, des instruments de trésorerie et des valeurs mobilières de placement mobilisables au 31 décembre 2012, soit un montant total de 11 134 438 euros ;
- Le versement des subventions (3 033K euros) et avances remboursables (10 764K euros) restant à percevoir d'ici la fin du projet dans le cadre du programme d'aide OSEO signé en 2009, et notamment 6,7 M€ à percevoir en 2013 sous réserve de l'autorisation conditionnelle de l'ANSM de débiter les essais cliniques.

La Société pourra couvrir ses besoins jusqu'au 31 décembre 2013 compte tenu des éléments suivants :

- une trésorerie disponible au 31 décembre 2012 d'un montant de 11 134 438 euros ;
- les versements de subventions OSEO pour un montant maximum de 3 033 milliers d'euros en 2013 consécutifs aux franchissements des 'étapes-clés 4 et 5 du programme OSEO conformément aux avenants des contrats cadre et bénéficiaire du projet CARMAT signés en juin 2011 (se référer au paragraphe 6.3.3 «Processus et stade de développement du cœur artificiel total» et au chapitre 22 «Contrats importants») ;
- les versements d'avances remboursables OSEO pour des montants maximum respectifs de 3 772 milliers d'euros et 5 251 milliers d'euros consécutifs aux franchissements des étapes-clés 4 et 5 du programme OSEO conformément aux avenants des contrats cadre et bénéficiaire du projet CARMAT signés en juin 2011 (se référer au paragraphe 6.3.3 « Processus et stade de développement du cœur artificiel total» et au chapitre 22 « Contrats importants ».) ;

Il est à noter que la perception des subventions et avances remboursables liés à l'étape clé n° 4 est sujette à l'approbation conditionnelle de l'ANSM pour procéder à des essais cliniques sur l'homme pour laquelle la société envisage de déposer une demande au cours du 1er semestre 2013 (se référer au paragraphe 22.1.3 et suivants).

- le remboursement, survenu en avril 2013, du CIR 2012 pour un montant de 5 022 922 euros.

Des financements complémentaires seront nécessaires pour que la Société puisse financer la poursuite de son développement, en particulier par le biais de futures augmentations de capital, qui pourraient représenter un montant cumulé de l'ordre de 50 millions d'euros, pour notamment préparer et initier sa commercialisation.

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 total, de ses systèmes externes et des services associés dans différents pays.
- pour assurer la montée en charge de l'industrialisation en développant des processus d'automatisation de la production, en poursuivant la sécurisation de deuxièmes sources pour les approvisionnements critiques, et en mettant en place des capacités de production supplémentaires.

4.4.3 Risque de change

A ce jour, la Société ne supporte un risque de change que sur ses achats. La Société estime que :

- 0.3% de ses achats correspondent à des achats en dollars américains;
- 0.005% de ses achats correspondent à des achats en francs suisses.

L'exposition future de la Société à ce risque de change dépendra essentiellement de la monnaie dans laquelle elle percevra ses revenus et supportera tout ou partie de ses charges. L'importance de ce risque dépendra des pays dans lesquels la Société mènera ses développements, la commercialisation du cœur artificiel total et d'autres produits qu'elle pourrait développer, ainsi que de la devise dans laquelle elle devra régler ses dépenses opérationnelles.

Si la Société est en mesure de développer ses activités industrielles et commerciales dans des pays hors de la zone euro, il est probable qu'elle réalisera et supportera, respectivement, un chiffre d'affaires et des charges dans d'autres devises. La Société envisagera alors la méthode la plus pertinente de suivi et de gestion de son risque de change.

4.4.4 Risque actions

A la date d'enregistrement 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, 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.

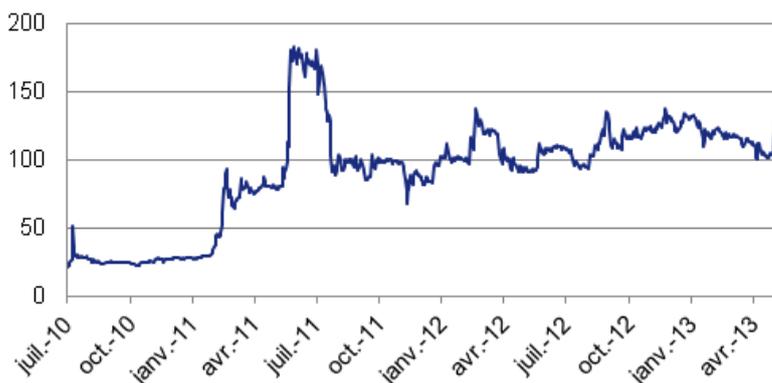
A ce titre, la Société a mis à disposition de ce prestataire la somme de 300 000 euros. Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition.

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 3.2.4 Immobilisations financières de l'annexe aux comptes 2012 du paragraphe 20.1).

4.4.5 Risque lié à l'évolution du cours de l'action et à la valorisation en bourse de la Société

Lors de son introduction en bourse en juillet 2010, le prix de l'action Carmat avait été fixé à 18,75 euros, représentant une capitalisation boursière de 71,3 millions d'euros.

Au 27 mai 2013, le cours de l'action est de 124,97 euros, soit une hausse de 567% et représente une capitalisation boursière de 515 millions d'euros. Entre ces deux dates, le cours de bourse de l'action Carmat a beaucoup varié, ainsi que le montre le graphique ci-contre.



Le cours de bourse de l'action Carmat a fluctué essentiellement en fonction de la perception des épargnants de la réalisation ou non, ou de la réalisation avec retard, par la Société, d'étapes scientifiques ou réglementaires dans le développement du projet de cœur artificiel total.

Compte tenu du niveau de cours et de la capitalisation boursière ainsi que de leur évolution depuis l'introduction en bourse (+567%), 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.

Compte tenu du niveau de cours et de la capitalisation boursière ainsi que de leur évolution depuis l'introduction en bourse (+567%), 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.

4.5 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

A la date d'enregistrement du document de référence, la Société estime disposer d'une couverture d'assurance des principaux risques assurables adaptée à ses activités et leur nature, avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité.

La Société n'étant pas entrée en phase de commercialisation du cœur artificiel total, elle n'a pas souscrit d'assurance relative à la responsabilité du fait des produits défectueux. La Société a souscrit une assurance relative à la phase d'essai clinique conformément à la Loi Huriet du 20 décembre 1988 et lui permettant de disposer du niveau d'assurance requis par la réglementation en vigueur. Les conditions de cette assurance sont mentionnées dans le tableau ci-après.

La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver des niveaux d'assurance adéquats, dans la limite des disponibilités et conditions du marché. La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont résumées dans le tableau ci-après :

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
Responsabilité Civile « Professionnelle » <ul style="list-style-type: none"> - Tous dommages corporels, matériels et immatériels confondus 	Allianz	1 500 000 € par an	1 500 €
Responsabilité Civile « Exploitation » <ul style="list-style-type: none"> - Dommages ne résultant pas d'une atteinte à l'environnement <ul style="list-style-type: none"> - Tous dommages confondus, sans pouvoir dépasser, pour les dommages ci-après : <ul style="list-style-type: none"> - Dommages matériels & immatériels consécutifs, sauf cas de vol des préposés - Dommages immatériels non consécutifs - Dommages aux biens confiés - Dommages résultant d'une atteinte à l'environnement accidentelle <ul style="list-style-type: none"> - Tous dommages confondus - Dommages aux préposés <ul style="list-style-type: none"> - Dommages corporels et matériels accessoires 	Allianz	10 000 000 € par sinistre 7 000 000 € par sinistre 30 000 € par sinistre 1 000 000 € par sinistre 1 000 000 € par sinistre 1 500 000 € par sinistre 1 500 000 € par sinistre	1 500 € 1 500 € 1 500 € 1 500 € 1 500 €
Responsabilité Civile « Mandataires sociaux »	Allianz	10 000 000 € par an	
Assurance Individuelle Accidents <ul style="list-style-type: none"> - Missions professionnelles dans le monde entier (risques de guerre civile ou étrangère et risques assimilés : grèves, émeutes, mouvements populaires, sabotages, insurrections, sédition, invasion, attentats, actes de terrorisme, enlèvement, prise d'otage) 	Ace Europe	Plafond maximum 90 plafonds mensuels de la Sécurité Sociale	10%
Assurance Individuelle Accidents <ul style="list-style-type: none"> - Rapatriement, frais médicaux, voyages, décès 	Ace Europe		
Assurance Dommages : Capitaux assurés <ul style="list-style-type: none"> - Dommages directs <ul style="list-style-type: none"> - Matériels, Mobiliers Agencements - Frais supplémentaires <ul style="list-style-type: none"> - Frais supplémentaires d'exploitation - Période d'indemnisation 	Allianz	8 000 000 € 5 000 000 € 12 mois Limité à 13 000 00 € par sinistre, sauf limitation ci-après : 1 500 000 € par sinistre 2 000 000 € par sinistre 500 000 € par sinistre 2 000 000 € par sinistre 2 000 000 par sinistre 500 000 € par sinistre 1 000 000 € par sinistre 5 000 000 € par sinistre 500 000 € par sinistre 5 000 000 € par sinistre 3 500 000 € par sinistre 12 mois	Tous dommages : 5 000 € Sauf : Bris de glaces : 1 000 € Vol : 1 000 € Catastrophe Naturelle : Franchise légale Tous dommages : 5 jours Catastrophe Naturelle : Franchise légale
Assurance Dommages aux biens <ul style="list-style-type: none"> - Dommages Directs : <ul style="list-style-type: none"> - Matériel en tous lieux - Événements naturels hors catastrophes naturelles - Transports terrestres - Bris de machines - Dommages électriques - Garantie automatique sur investissements - Frais et pertes annexes - Recours des voisins et tiers, recours de locataires, trouble de jouissance, pertes de loyers, responsabilité du détenteur ou du dépositaire - Vol et détériorations immobilières et mobilières résultant d'un vol ou d'une tentative de vol - Frais supplémentaires d'exploitation : <ul style="list-style-type: none"> - Frais supplémentaires d'exploitation dont : Salaires et traitements - Période d'indemnisation 			
Flotte automobile - Responsabilité civile automobile - Protection juridique <ul style="list-style-type: none"> - en dommages corporels - en dommages matériels et immatériels consécutifs à un dommage matériel 	AXA Corporate Solutions	Illimité 100 000 000 € par sinistre	
Responsabilité civile Promoteur de recherche médicale « Études cliniques sur l'évaluation du Cœur Artificiel Total CARMAT »	Allianz	1 000 000 € par victime Limité à : - 6 000 000 € par protocole de recherche - 10 000 000 € pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche	

4.6 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.

5 INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

La Société CARMAT et son projet de cœur artificiel total bioprothétique est le fruit de la collaboration entre une équipe médicale de renommée mondiale, celle du Professeur Alain Carpentier, et une société de haute technologie, Matra. Le projet de cœur artificiel total commence en 1988 avec le dépôt par le Professeur Alain Carpentier d'un premier brevet et des premiers travaux de concept avec le CETIM (Centre Technique des Industries Mécaniques).

La bioprothèse est née d'une rencontre, au début des années 90, entre le Professeur Alain Carpentier et Jean-Luc Lagardère, alors Président de Matra. Le rapprochement qui en a résulté a donné lieu à une coopération très active à partir de 1993 dans le but de concevoir un cœur artificiel total bioprothétique comprenant les ventricules, les actionneurs et une électronique de commande et de contrôle intégralement embarquée en un seul dispositif. Au sein de ce partenariat, le Professeur Alain Carpentier a apporté toute sa connaissance sur les valves bioprothétiques* et les traitements des tissus biologiques d'origine animale qu'il a développés (valves Carpentier-Edwards®). Pour sa part, Matra a apporté son expertise des systèmes embarqués et de leurs contraintes (fiabilité, environnements sévères, masse et volume) permettant ainsi à leurs ingénieurs de travailler sur le concept à l'aide de simulations, de modélisations et de bancs d'essais. L'objectif est de mettre au point un cœur artificiel le plus physiologique possible pouvant notamment :

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

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

La collaboration de ces deux équipes pluridisciplinaires venant à la fois du médical (médecins et biologistes) et de l'aéronautique et du spatial a permis de réaliser des progrès considérables aboutissant notamment à la miniaturisation du « système embarqué » tant en termes de volume, de consommation, de poids que de compatibilité avec l'être humain par le développement de biomatériaux et procédés uniques (se référer au paragraphe 6.3.2 « Innovations et avantages compétitifs du cœur artificiel total CARMAT »).

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

Ainsi, après quinze années de recherche, un nouveau prototype d'un poids de 900g (contre 1200g pour l'ancien prototype conçu 4 ans plus tôt) et complètement optimisé (gain de volume, de poids et de consommation électrique de l'ordre de 25%) a permis en juin 2008 la création de la société CARMAT.



Son objectif est de finaliser le développement d'un cœur artificiel bioprothétique d'une durée de vie équivalente à celle d'un greffon et d'un coût global inférieur à celui d'une transplantation cardiaque, et d'en assurer l'industrialisation et la commercialisation.

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

- en septembre 2008, d'une augmentation de capital d'un montant de 7,25 millions d'euros (5 millions d'euros investis par les fonds gérés par Truffle Capital, 2,25 millions par Matra Défense et le Professeur Alain Carpentier) ;
- en septembre 2008, d'un montant de 33 millions d'euros de subventions et d'avances remboursables accordées par OSEO Innovation dans le cadre du programme Innovation Stratégique Industrielle, ce qui constitue la plus importante aide jamais accordée à une Jeune Entreprise Innovante par cet organisme (se référer au chapitre 22 « Contrats importants ») ;
- en juin 2009, d'une subvention d'un montant de 1,5 million d'euros octroyée par le Conseil Général des Yvelines ;
- en février 2010, d'une augmentation de capital de 0,95 million d'euros réalisée par les fonds gérés par Truffle Capital ;

- en mai 2010, d'une émission d'obligations convertibles pour un montant de 2 millions d'euros souscrites par les fonds gérés par Truffle Capital et converties à l'occasion de l'introduction en bourse de CARMAT sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext ;
- en juillet 2010, d'une augmentation de capital de 16 millions d'euros réalisée dans le cadre de l'introduction en bourse par offre au public de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext.
- en août 2011, d'une augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription de 29,3 millions d'euros réalisée sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext.

La Société souhaite pouvoir débiter les essais cliniques de son cœur artificiel total en 2013, sous réserve de l'autorisation des autorités réglementaires compétentes, et préparer la commercialisation en Europe en 2014, sous réserve de l'obtention du marquage CE.

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

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 Événements importants dans le développement des activités de la Société

1988	Premier brevet sur le cœur artificiel déposé par le Professeur Carpentier
1993	Alliance avec Jean-Luc Lagardère, Président Directeur Général de Matra, pour la création d'un cœur totalement artificiel
2000	Création d'un premier prototype de cœur artificiel total (1900 grammes) Validation industrielle des concepts
2001	Première transplantation animale réussie Création d'une équipe projet dédiée à temps plein au sein du Groupe EADS
2004	Création d'un second prototype de cœur artificiel total (1200 grammes)
2004-2008	Optimisation du volume, du poids et de la consommation d'énergie du cœur artificiel total
2008	Création de CARMAT SAS entre Matra Défense (Groupe EADS) et le Pr Alain Carpentier Apport en nature (brevets, licences, logiciels, matériels ...) à CARMAT SAS par la Fondation Carpentier (« Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier ») et le Groupe EADS (via sa filiale Matra Défense) Attribution à CARMAT SAS et ses partenaires d'un montant de 33 millions d'euros en subventions et avances remboursables par OSEO Innovation dans le cadre du programme Innovation Stratégique Industrielle, somme la plus importante jamais accordée à une Jeune Entreprise Innovante par OSEO Innovation Augmentation de capital de CARMAT SAS d'un montant, prime d'émission incluse, de 7,25 millions d'euros (5 millions d'euros investis par Truffle Capital, 2,25 millions par Matra Défense et le Professeur Alain Carpentier)
2009	Attribution d'une subvention de 1,5 million d'euros à CARMAT SAS par le Conseil Général des Yvelines Autorisation de la Commission Européenne à l'octroi des 33 millions d'euros en faveur du programme de recherche et développement de CARMAT SAS Nomination de Marcello Conviti en qualité de Directeur général de CARMAT SAS Inauguration de la salle blanche* de CARMAT SAS par Madame Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Finalisation des travaux de modélisation et d'optimisation du cœur artificiel (900 grammes) en vue de la phase d'assemblage et d'implantation pour les essais précliniques

2010	<p>Augmentation des capitaux propres de CARMAT SAS d'un montant de 0,95 million d'euros par les fonds gérés par Truffle Capital</p> <p>Transformation de la Société en société anonyme</p> <p>Nomination au Conseil d'administration de CARMAT de Jean-Claude Cadudal, Marcello Conviti, Monsieur Alain Carpentier, Monsieur André-Michel Ballester et de Truffle Capital représenté par Monsieur Philippe Pouletty</p> <p>Émission d'obligations convertibles pour un montant de 2 millions et de BSA-OC souscrits par trois fonds de Truffle Capital convertis ou exercés lors de l'introduction en bourse de CARMAT sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext</p> <p>Obtention par CARMAT de la qualification « Entreprise Innovation » pour les Fonds Communs de Placement dans l'Innovation (FCPI) par OSEO Innovation</p> <p>Augmentation de capital, prime d'émission incluse, d'un montant brut de 16 millions d'euros réalisée à l'occasion de l'introduction en bourse de CARMAT sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext</p> <p>Signature d'un accord avec Edwards Lifesciences, numéro un mondial dans le secteur des valves cardiaques et dans la surveillance hémodynamique, pour l'utilisation des valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards dans le cœur artificiel total de CARMAT</p> <p>Assemblage industriel des deux premières prothèses du cœur artificiel total CARMAT dans la salle blanche</p> <p>Entrée au Conseil d'administration de CARMAT de Henri Lachmann</p>
2011	<p>Versement de 3,8 millions d'aides publiques correspondant d'une part au franchissement de l'étape clé n°2 du programme OSEO ISI pour un montant de 3,5 millions d'euros et d'autre part à la réception de 300 000 euros correspondant au solde des 1,5 million d'euros d'aide accordée dans le cadre du programme R&D mis en place par le département des Yvelines</p> <p>Intégration de CARMAT dans l'indice NYSE Alternext OSEO Innovation</p> <p>Nomination de Valérie Leroy en qualité de Directrice du Marketing et des Relations avec les investisseurs</p> <p>Présentation des résultats prometteurs des tests de compatibilité anatomique</p> <p>CARMAT dépose son dossier à l'AFSSAPS.</p> <p>CARMAT et BULL annoncent le développement d'un équipement destiné aux porteurs du cœur artificiel de CARMAT</p> <p>CARMAT est certifiée ISO 13485:2003 et ISO 9001:2008 (validation du système Qualité).</p> <p>Lancement d'une augmentation de capital à hauteur de 25,5 M€</p> <p>Vif succès de l'augmentation de capital souscrite à hauteur de 29,3 M€, clause d'extension incluse</p> <p>CARMAT présente des données précliniques d'hémocompatibilité au 25^{ème} congrès annuel de l'Association Européenne de Chirurgie Cardio-Thoracique</p> <p>Avis favorable du Comité de Protection des Personnes</p>
2012	<p>CARMAT publie une Lettre aux Actionnaires biannuelle.</p> <p>Participation importante des actionnaires à l'Assemblée Générale, donnant lieu a une session de questions/ réponses dont la transcription est publiée sur le site internet de la Société.</p> <p>CARMAT est lauréat des European Mediscience Awards dans la catégorie Best Technology</p> <p>Nouvelles données versées au dossier ANSM, notamment résultats des implantations sur animaux et résultats intermédiaires des tests d'endurance. Confirmation d'un glissement dans le calendrier de ces tests, et en conséquence, dans celui de la réalisation des premières implantations, lié notamment au délai de validation des processus industriels avec les partenaires.</p> <p>Participation au Symposium Franco-américain sur les Biotechnologies (FABS 2012) à Nice et au Techno Collège du 26^{ème} Congrès Annuel de l'Association Européenne de Chirurgie Cardio-Thoracique (EACTS) à Barcelone.</p>
2013	<p>CARMAT a reçu 5 M€ de Crédit d'Impôt Recherche au titre de l'année 2012, en ligne avec le plan de financement 2013 de la Société.</p> <p>CARMAT a obtenu l'accord de procéder aux premières implantations sur l'homme auprès de 4 centres de chirurgie cardiaque de renommée mondiale dans 4 pays.</p>

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Au cours de l'exercice comptable de 12 mois au 31 décembre 2011, la Société a engagé des dépenses d'investissements de l'ordre de 902 961 euros correspondant aux :

- Immobilisations corporelles, pour un montant de 100 363 euros, correspondant principalement à des travaux d'aménagement des locaux, et à l'acquisition de matériel informatique et de mobilier ;

- Immobilisations corporelles en cours, pour un montant de 802 598 euros, correspondant à l'acquisition de bancs de test pour des sous-ensembles et la prothèse, réceptionnés mais non encore mis en service à la date de clôture de l'exercice.

Au cours de l'exercice comptable de 12 mois au 31 décembre 2012, la Société a engagé des dépenses d'investissements de l'ordre de 310 773 euros correspondant aux :

- Immobilisations corporelles, pour un montant de 220 809 euros, correspondant principalement à l'acquisition de bancs d'essais pour la prothèse et la validation du logiciel, à des travaux d'aménagement des locaux, et à l'achat d'appareils de mesure et de mobiliers ;
- Immobilisations corporelles en cours, pour un montant de 89 964 euros, correspondant à l'acquisition de bancs de test et de moyens de laboratoire, réceptionnés mais non encore mis en service à la date de clôture de l'exercice.

5.2.2 Principaux investissements en cours et mode de financement

Les immobilisations corporelles en cours à la fin de l'exercice 2012 correspondent à l'acquisition de bancs de test d'usure de sous ensembles, de moyens laboratoire pour l'intégration de sous ensembles chez Carmat et ses sous traitants. Ces acquisitions, représentent un montant de 89 964 euros, réceptionnées au 31 décembre 2012.

Ces investissements sont financés par la trésorerie de la Société provenant notamment de l'introduction en bourse de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris réalisée le 12 juillet 2010 et de l'augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris réalisée le 10 août 2011 et des subventions et des avances remboursables d'OSEO Innovation.

5.2.3 Principaux investissements à venir

Les principaux investissements à venir à court terme concernent un logiciel de gestion de type « Enterprise Resource Planning » pour un montant de 250 000 €, une amélioration des bancs d'essai prothèse pour un montant de 90 000€, et un banc de calibration des capteurs de pression pour un montant de 420 000 €.

6 APERÇU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE

6.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE

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.

La Société a, jusqu'à présent, consacré l'intégralité de son activité à la recherche et au développement du projet de cœur artificiel total bioprothétique et n'a donc encore généré aucun chiffre d'affaires. Les levées de fonds réalisées, la trésorerie existante et les ressources financières attendues, notamment issues d'Oseo ou du Crédit Impôt Recherche, devraient permettre de financer le projet de cœur artificiel jusqu'en 2014.

Cependant, des étapes scientifiques et réglementaires importantes décrites d'une part dans le calendrier ci-dessous ainsi que d'une part au paragraphe 6.4.7 et d'autre part aux paragraphes 22.1.6, 22.1.7 et 21.1.8 doivent encore être franchies avec succès. Le cas échéant, de nouvelles levées de fonds susceptibles de représenter un montant cumulé de l'ordre de 50 millions d'euros seront nécessaires pour financer les essais cliniques et la montée en charge de l'industrialisation, ainsi que la commercialisation prévue au plus tôt en 2014.

Au jour d'enregistrement du présent document, le calendrier prévisionnel du projet est ainsi le suivant :

Période	1er semestre 2013	2 ^{eme} semestre 2013	2014	2015
Activités	<ul style="list-style-type: none">▪ Activités précliniques▪ Mise en place d'un plan d'essais cliniques international▪ Obtention d'autorisations d'essai clinique en France ou dans d'autres pays▪ Formation des centres	<ul style="list-style-type: none">▪ Étude de faisabilité▪ Activités requises pour l'obtention des autorisations nécessaires à l'étude pivot en France ou dans d'autres pays.▪ Introduction de nouveaux systèmes externes	<ul style="list-style-type: none">▪ Soumission du dossier de marquage CE▪ Recrutement de la force de vente▪ Lancement commercial en Europe	<ul style="list-style-type: none">▪ Montée en puissance de l'outil industriel▪ Initiation des activités réglementaires aux États-Unis

Il est à noter que la Société peut obtenir le marquage CE sans avoir obtenu l'accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques sur l'homme en France, dès lors que la Société aura procédé à des tests cliniques concluants sur l'homme dans d'autres pays.

Néanmoins, l'obtention de l'accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques en France est nécessaire à la perception éventuelle des versements OSEO et notamment l'étape clé n°4, correspondant à une subvention de 2,9 M€, et à une avance remboursable de 3,8 M€, soit un encaissement maximum de 6,7 M€ (se référer au paragraphe 22.1.3 Étapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet - et suivants).

En conséquence la Société poursuit les activités précliniques requises et vise un dépôt formel de demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM en fin de 1er semestre 2013. La poursuite de l'expérimentation animale requise par l'ANSM au 1er trimestre 2013 (se référer au paragraphe 6.3.3.1 en page 59 et suivantes) explique l'essentiel du décalage entre le calendrier présenté ci-dessus et celui publié dans le document de référence précédent, enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 12 septembre 2012 sous le numéro R.12-044.

Le lecteur est également invité à se référer notamment aux chapitres 4.3.1 (Historique de pertes opérationnelles - Risques liés aux pertes prévisionnelles), 4.3.2 (Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains), 4.3.3 (Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société) et 6.3.3 (Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT), ainsi qu'aux communiqués de la Société.

Le nom CARMAT est issu de la rencontre, au début des années 90, entre le Professeur Alain Carpentier et Jean-Luc Lagardère, alors Président de Matra. Le rapprochement qui en a résulté a donné lieu à une coopération très active à partir de 1993 dans le but de concevoir un cœur artificiel total bioprothétique. Ce partenariat unique associe:

- L'expérience de plus de 30 ans du Professeur Alain Carpentier⁴, 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 mitrale utilisées aujourd'hui dans le monde entier, sur le principe qu'un dispositif doit toujours être associé à une procédure reproductible.
- L'expertise de Matra sur les systèmes embarqués et leurs contraintes (fiabilité, environnements sévères, masse et volume) permettant à leurs ingénieurs de travailler sur le concept à l'aide de simulations, de modélisations et de bancs d'essais.

⁴ Carpentier A. "Cardiac valve surgery - the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983 Sep;86(3):323-37.

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

6.2 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

6.2.1 Pathologie et Étiologies*

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

Les deux principales causes de l'insuffisance cardiaque sont les maladies coronaires* (infarctus du myocarde*) pour environ 40% des cas et l'hypertension artérielle* pour environ 44% des 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 cette partie est importante, le muscle cardiaque s'affaiblit et le cœur tend à se dilater ; cette dilatation secondaire à l'élévation des pressions au sein du cœur, va à son tour détériorer la partie saine du cœur et l'insuffisance cardiaque va s'aggraver au fil du temps.
- Dans l'hypertension artérielle (HTA), la résistance à l'écoulement du sang augmente dans les artères. Le cœur doit lutter contre cette résistance. Comme tout muscle soumis à un effort accru, il va tout d'abord augmenter en épaisseur (hypertrophie*).
- Si l'HTA n'est pas correctement traitée, le cœur peut se dilater ; sa force de contraction va alors progressivement diminuer et une insuffisance cardiaque va se développer. Cette insuffisance cardiaque est fréquemment aggravée par la propension des cœurs d'hypertendus à développer un infarctus.

Le ventricule le plus fréquemment touché est le ventricule gauche. L'insuffisance ventriculaire droite est le plus souvent la conséquence d'une surcharge de pression du ventricule droit, c'est à dire d'une hypertension artérielle pulmonaire. Mais la principale cause d'hypertension pulmonaire est de fait l'insuffisance cardiaque gauche⁵. C'est pourquoi l'insuffisance cardiaque progresse fréquemment du ventricule gauche au ventricule droit.

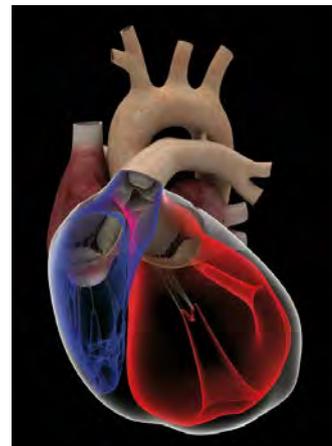
Jusqu'à 30% des patients dont l'insuffisance cardiaque gauche est traitée par un dispositif d'assistance ventriculaire gauche développent une insuffisance cardiaque droite^{6,7}.

Les complications les plus fréquentes sont les suivantes.

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

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

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



Ventricule dilaté

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ Boyle AJ, et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:S205

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

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

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

Le passage en classe III constitue un seuil déterminant¹⁰ :

- pour le patient, cela marque le passage entre une vie quasi normale et une activité fortement diminuée, impliquant très souvent la perte d'autonomie ;
- sur le plan clinique, cela signifie des thérapies plus agressives, la dépendance aux médicaments, et en classe IV le début des hospitalisations répétées ;
- pour la société, cela représente une explosion des coûts, en particulier en raison des hospitalisations : un patient en classe IV coûte à la collectivité jusqu'à 15 fois plus cher qu'un patient en classe II¹¹.

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

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

6.2.2 Épidémiologie, prévalence et incidence

La prévalence* de l'insuffisance cardiaque est en très forte augmentation dans les pays développés, touchant environ 2% de la population générale^{14,15} soit environ 15 millions d'Européens^{16,17}. La prévalence s'accroît fortement avec l'âge. Une étude épidémiologique française a démontré qu'elle peut atteindre près de 12% pour les patients âgés de plus de 60 ans¹⁸.

Plus de 5,8 millions de personnes sont atteintes d'insuffisance cardiaque aux États-Unis, avec une incidence* annuelle supérieure à 550 000 nouveaux patients chaque année. Selon une étude publiée par l'*American Heart Association* en février 2001, le taux de prévalence de l'insuffisance cardiaque aux États-Unis devrait s'accroître de 25% entre 2010 et 2030¹⁹.

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.

Paradoxalement, ces progrès contribuent à l'augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque et réduisent les possibilités de transplantation cardiaque, puisqu'ils retardent l'âge des décompensations itératives et donc celui auquel les patients atteignent la phase avancée, chronique, irréversible et touchant les deux ventricules à laquelle s'intéresse CARMAT - en sus des indications nombreuses de transplantation d'urgence à la suite d'un infarctus massif du myocarde en l'absence de greffon cardiaque compatible.

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

¹¹ Kulbertus HE et al. What has long-term medical treatment to offer and what does it cost. *Eur Heart J* 1987 (suppl F) 26-28

¹² Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé - Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque - Avril 2001.

¹³ Gorodeski, Chu, Reese, et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail.* 2:320-24, 2009.

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

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

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

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

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

¹⁹ Heidenreich PA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Mar 1;123(8):933-44

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.

6.2.3 Enjeu économique

L'insuffisance cardiaque constitue un véritable enjeu de santé publique appelée à s'amplifier dans les pays occidentaux, où le coût de l'insuffisance cardiaque est aujourd'hui le plus important de toutes les maladies chroniques.

Le coût total de l'insuffisance cardiaque est estimé à 44.5 milliards de dollars pour les États-Unis en 2015 et 97 milliards en 2030²¹. 12 à 15 millions de consultations par an et 6,5 millions de jours d'hospitalisations y sont attribuables²². Selon une étude publiée par l'*American Heart Association* en février 2011, les coûts directs (coûts médicaux) de traitement des patients devraient progresser de 215% au sein de la population américaine (et plus encore parmi les plus de 65 ans) et les coûts indirects (pertes de productivité) de 80% entre 2010 et 2030²³.

Le coût direct de l'insuffisance cardiaque chronique avancée en France était de l'ordre d'1,5 milliard d'euros²⁴ (3,3 milliards d'euros pour la classe d'affections de longue durée regroupant les pathologies cardiovasculaires graves - ALD 5 en 2009, uniquement pour le régime général de l'assurance maladie) et concernait plus de 730 000 personnes en 2011 (en augmentation de 9% par rapport à l'année précédente).

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

Au total, l'insuffisance cardiaque représente 2% à 2,5% des dépenses de santé globale dans les pays occidentaux, les dépenses liées à l'hospitalisation représentant, à elles seules, 70% du coût total de la pathologie²⁵. En raison des hospitalisations répétées, l'insuffisance cardiaque chronique de classe IV représente entre 61% et 92% du coût total de l'insuffisance cardiaque²⁶.

6.2.4 Traitements disponibles

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

Médicaments

En classe I et II, le traitement est essentiellement médicamenteux²⁷ et associe notamment en fonction de la gravité et des symptômes :

- des anticoagulants* et des antiagrégants plaquettaires* pour prévenir la formation de caillots ;
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion* pour réduire la résistance vasculaire ;
- des 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 mois.²⁸

Dispositifs

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

- stimulateurs cardiaques mono ou biventriculaires pour prévenir des arythmies ;
- défibrillateurs implantables pour traiter les tachycardies ventriculaires et prévenir la mort subite ;

²¹ *Heart Disease and Stroke Statistics* - American Heart Association 2012.

²² Hunt SA et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112:e154-e235

²³ *Heart Disease and Stroke Statistics* - American Heart Association 2010

²⁴ Régime général de l'Assurance Maladie - <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2011.php> - <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php>

²⁵ McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.

²⁶ Clegg AJ et al. Clinical and cost effectiveness of LVAD for end stage heart failure - Health Technology Assessment NHS - 2005.

²⁷ American Heart Association - Heart Failure Medications - http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/PreventionTreatmentofHeartFailure/Heart-Failure-Medications_UCM_306342_Article.jsp

²⁸ Benner JS, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288:455-61.

- 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 patients²⁹ ou d'exécution technique³⁰ qui ne permettent pas leur généralisation et elles n'empêchent pas la progression de la maladie.

Les systèmes d'assistance circulatoires mécaniques 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 détaillés au paragraphe 6.4.2. Technologies et acteurs du marché.

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 aigüe 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 demi.³¹

Transplantation

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

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

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

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

Les espoirs fondés sur ce traitement continuent à buter sur des problèmes majeurs qui limitent sa généralisation. En effet, si l'on compare une estimation très conservatrice d'environ 400 000 patients en insuffisance cardiaque terminale de classe IV (soit à peine 2% du nombre total de patients en insuffisance cardiaque toutes classes confondues en Europe et aux États-Unis c'est-à-dire plus de 20 millions) à une estimation optimiste d'environ 4 000 transplantations cardiaques réalisées dans la même zone géographique en 2010 (se référer au paragraphe 6.4.1 Chiffres du marché), on constate une différence considérable.

La première raison réside dans les critères très stricts d'éligibilité tant pour le prélèvement d'organes que pour la transplantation. Notamment, le donneur³³ 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 2010, seuls 376 cœurs ont pu être prélevés et 356 implantés.³⁴

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

³⁰ Marwick TH. Restrictive Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation Too Little or Too Much. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1702-1703.

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

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

³³ Latrémouille C., Jouan J. Transplantation cardiaque. EMC - ©Elsevier, Techniques chirurgicales - Thorax, 42-748, 2006.

³⁴ Agence de Biomédecine - Synthèse nationale de prélèvement et de greffe 2010 et annexe au bilan 2010.

Compte tenu de cette pénurie de greffons, les critères d'éligibilité du receveur sont encore plus stricts³⁵ afin d'assurer les plus grandes chances de succès à chaque greffe. Les groupes sanguins doivent être identiques, le poids et la taille équivalents. L'hypertension pulmonaire irréversible, une infection active ou un cancer sont des contre-indications formelles. D'autres contre-indications relatives sont aussi prises en compte telles que le diabète, une pathologie pulmonaire ou hépatique avancée, l'insuffisance rénale, l'obésité morbide... Une évaluation psychologique est prise en compte pour s'assurer que le patient comprend et s'engage à se plier à un traitement médicamenteux complexe à vie.

Les patients souffrant de troubles psychiatriques, ou de dépendance à l'alcool ou aux drogues ne sont donc pas considérés.

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

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.

	France ⁽¹⁾	États-Unis ⁽²⁾	Allemagne ⁽³⁾	Royaume-Uni ⁽⁴⁾
Transplantations	398	1853	341	92
Patients en liste d'attente	284	2668	992	130
Population ⁽⁵⁾	65 436 552	311 591 900	81 726 000	62 641 000
Patients en IC terminale ⁽⁶⁾	26 000	124 000	32 000	25 000

(1) 2011 - Agence de Biomédecine- Rapport annuel 2011

(2) 2009 - Organ Procurement and Transplantation Network - Scientific Registry of Transplant Recipients

(3) 2011 - Eurotransplant statistics

(4) Avril 2010 / Mars 2011 - NHS Organ Donation Annual Report

(5) Banque Mondiale 2011

(6) En l'absence de données épidémiologiques de référence, estimation prudente basée sur une prévalence de l'insuffisance cardiaque de 2% dans la population générale, 2% de ces 2% étant en insuffisance cardiaque terminale (se référer au paragraphe 6.4.1 Chiffres du marché).

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, and 33% souffrent d'insuffisance rénale chronique.³⁶

La transplantation cardiaque est un traitement lourd au coût très élevé. L'institut Milliman publie tous les trois ans un rapport détaillé³⁷ sur les estimations de coût de la transplantation d'organes aux États-Unis. En ce qui concerne la transplantation cardiaque, ses conclusions pour 2011 font ressortir un coût de 997 700 dollars, incluant 30 jours pré-transplantation et 180 jours post-transplantation et répartis comme suit (en dollars US) :

30 jours pré-transplantation	Prélèvement	Admission	Procédure	180 jours post-transplantation	Immuno-suppresseurs et autres traitements	Total
42 200	80 400	634 300	67 700	137 800	30 300	997 700

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

Par exemple la France utilise aujourd'hui, - depuis le passage à la T2A en 2008 -, un système de forfaits couvrant les activités transversales au prélèvement et à la greffe, en sus de remboursements par procédure variant du

³⁵ 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

³⁶ Lindenfeld JA et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Circulation.2005; 111: 113-117

³⁷ Milliman Report 2011 - Table 2 : Estimated U.S Average 2011 Billed Charges Per Transplant

simple au quadruple en fonction de la gravité et de la complexité, mais il n'existe pas de synthèse nationale annuelle du coût. A titre d'illustration, les forfaits et remboursement maximaux s'établissent comme suit (en euros)³⁸ :

2011	au forfait	par patient
Forfait annuel de coordination de prélèvement (au moins 10 prélèvements)	404 377	
Forfait annuel greffe (pour 10 greffes)	32 088	
Prélèvement		10 304
Procédure		58 626
Rejet		29 913

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

L'objectif de CARMAT est de proposer une alternative à la transplantation immédiatement disponible, à un coût global pré et post-opératoire inférieur, avec une survie équivalente et des complications réduites.

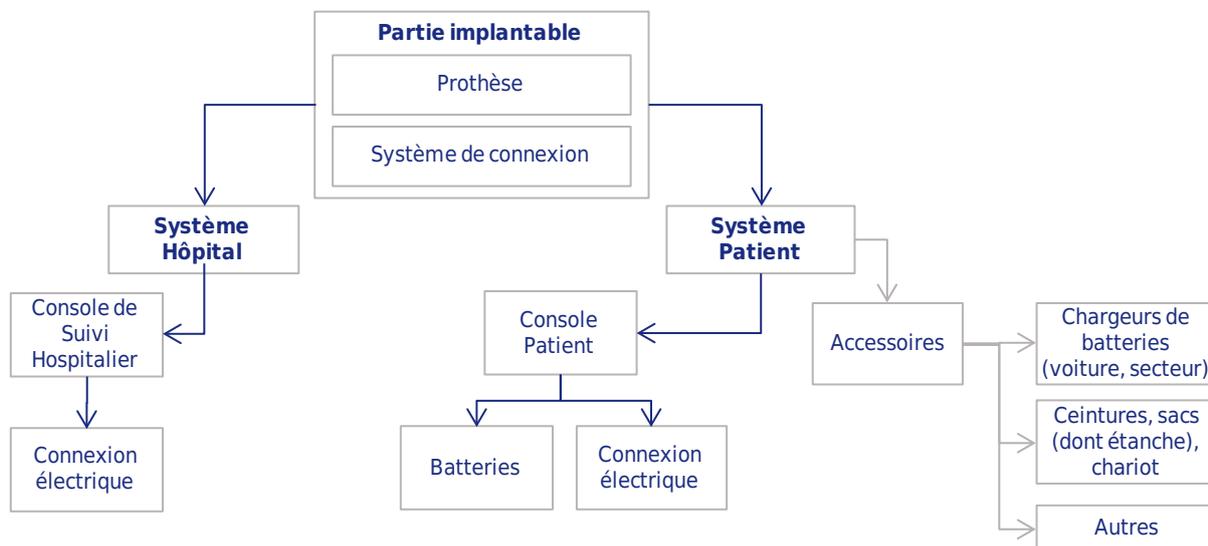
Le prix projeté du système CARMAT entre 140 000 et 180 000 € devrait permettre d'offrir une alternative économique attractive, dans la mesure où certains coûts très importants comme ceux des hospitalisations répétées en attente de greffe ou des traitements immunosuppresseurs seront évités.

6.3 CARMAT : LE PREMIER PROJET DE CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHETIQUE

6.3.1 Description du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT

Le système sera composé :

- d'une partie implantable, le cœur artificiel total en tant que tel,
- de systèmes Patient permettant le retour à domicile,
- d'un système Hôpital permettant le paramétrage complet de la prothèse et le suivi du patient.



Source CARMAT - Le projet de système CARMAT complet

6.3.1.1 La prothèse

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

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

³⁸ Agence de Biomédecine Rapport Annuel 2011 - Modalités de financement des activités de procréation, embryologie et génétique humaine, et de prélèvement et greffe d'organes.

La prothèse comprend 2 cavités ventriculaires, droite et gauche, chacune étant séparée en 2 volumes, un pour le sang, un pour le liquide d'actionnement, par une membrane souple hybride. Cette membrane reproduit le caractère viscoélastique du muscle cardiaque et agit de la même façon sur le sang, poussant celui-ci lors de la contraction.

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

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

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

Chaque cavité ventriculaire est séparée en deux parties

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

Liquide d'activation hydraulique

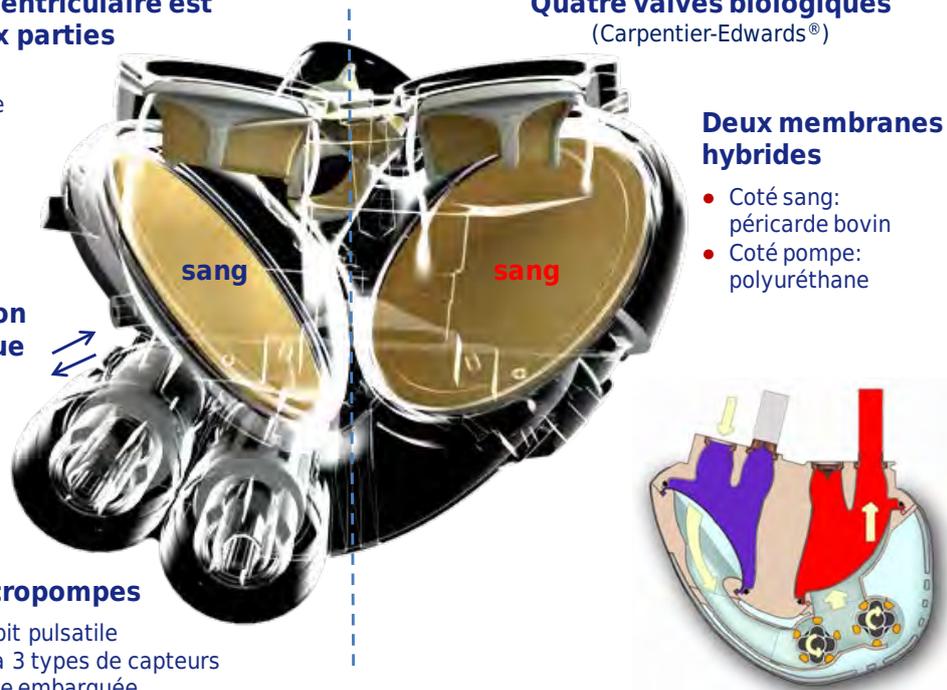
Deux micropompes

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

Quatre valves biologiques
(Carpentier-Edwards®)

Deux membranes hybrides

- Coté sang: péricarde bovin
- Coté pompe: polyuréthane



Source CARMAT - Fonctionnement du projet de cœur artificiel bioprothétique

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

Les ingénieurs se sont attelés à placer au mieux les différents sous-ensembles de la prothèse pour garder le volume ventriculaire le plus important, permettant ainsi d'obtenir un bon débit sanguin sans augmenter artificiellement la fréquence de fonctionnement (se référer au paragraphe 6.3.2. « Innovations et avantages compétitifs du projet de cœur artificiel total CARMAT »)

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

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

6.3.1.2 La connexion électrique

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

Néanmoins, le câble percutané représente une cause majeure d'infection et la Société étudie actuellement plusieurs technologies alternatives innovantes pour disposer d'un point de différenciation supplémentaire.

En 2011, des études de faisabilité sur un système d'alimentation par prise retro-auriculaire n'ont pas donné les résultats escomptés. Cette technologie a donc été mise en attente pour l'instant et d'autres voies prometteuses sont à l'étude permettant d'envisager leurs essais cliniques à partir de fin 2013.

6.3.1.3 Console de suivi hospitalier



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

Elle permet la mise en route de la prothèse durant l'implantation, l'alimentation électrique durant le séjour à l'hôpital ; le suivi et le paramétrage de la prothèse lors des visites de contrôle périodiques, et le téléchargement en fonctionnement de nouvelles fonctionnalités ou versions, comme par exemple, le logiciel permettant l'adaptation automatique aux besoins métaboliques du patient, sur la base des informations fournies par les capteurs, qui est téléchargé quand le patient quitte l'hôpital³⁹.

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

Source CARMAT - Console de suivi hospitalier (CSH)

6.3.1.4 Système Patient

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

La Société développe actuellement deux générations de systèmes :

- Un système transportable sur chariot, confortable et silencieux, fournissant
- de 4 à 6 heures d'autonomie : ce premier système est disponible et pourra être utilisé dès la sortie de l'hôpital des patients de la première phase clinique, pour permettre le retour à domicile dans de bonnes conditions.
- Un système porté beaucoup plus léger, permettant une mobilité accrue. La Société a entièrement spécifié ce système et identifié les partenaires pour son développement qui pourra débiter dès la fin de l'étude de faisabilité.



6.3.1.5 Batteries

- la première génération de batteries (Lithium-ion) offrira une autonomie de 4 à 6 heures ;
- la seconde génération, objet de recherches sur les piles à combustible avec la société PaxiTech permettra aux malades de ne plus avoir à se soucier du changement de batteries, l'autonomie étant alors 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 (épaisseur utile : 2mm). Les premiers prototypes opérationnels de cette pile à combustible pourront être testés dans le cadre du système porté évoqué ci-dessus.

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

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

³⁹ Lettre aux actionnaires n°3 - Janvier 2013 http://www.carmatsa.com/images/stories/pdf/LAA/03/Lettre_aux_actionnaires_FR_VF_N3.pdf

6.3.2 Innovations et avantages concurrentiels du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT

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

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

- concevoir une prothèse minimisant les risques de thromboses* (formation de caillots), problème auquel se sont heurtés tous les autres projets. (se référer au paragraphe 6.4.2 Technologies et acteurs du marché) ;
- développer un automate permettant de rendre autonome le fonctionnement de la prothèse et de mimer ainsi au plus près le fonctionnement du cœur naturel sans que le patient ou le clinicien ait à intervenir ;
- intégrer tous les éléments nécessaires au fonctionnement physiologique du cœur artificiel dans un poids et un volume compatible avec l'espace thoracique disponible de la majorité des patients ;
- optimiser la fiabilité et la durée de vie de la prothèse, caractéristiques essentielles d'un dispositif implantable vital pour obtenir une survie du patient équivalente à celle d'une transplantation.
- procurer au patient une autonomie et une mobilité aussi proche que possible de la vie normale ;
- enfin, s'assurer que la procédure d'implantation de ce cœur puisse être effectuée sans difficulté par toute équipe de chirurgie cardiaque.

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

6.3.2.1 Hémocompatibilité

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

Tous les implants et appareils d'assistance ou de substitution d'organes en contact avec le sang posent le problème essentiel de leur hémocompatibilité : ils ne doivent pas générer de destruction des hématies* (hémolyse*) ou activer la chaîne de coagulation*, favorisant ainsi la formation d'un caillot obturant un vaisseau sanguin pouvant entraîner une embolie pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral.

Les causes de ces altérations reposent sur deux points :

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

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

Le projet de cœur artificiel total de CARMAT a suivi la voie originale ouverte par les principes d'hémocompatibilité démontrés par les recherches réalisées sur les valves biologiques Carpentier-Edwards, conçues par le Professeur Alain Carpentier, bénéficiant d'un recul clinique éprouvé de 30 ans, avec une implantation sur plus d'un million de patients, sur des durées d'implantation de plus de 25 ans^{40,41}. Ces valves biologiques, à la différence des valves mécaniques, permettent de réduire considérablement, voire de supprimer dans certains cas, le traitement anticoagulant particulièrement contraignant pour le patient.

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

⁴⁰ Ayegnon KG, et la. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2011 Feb;19(1):14-9

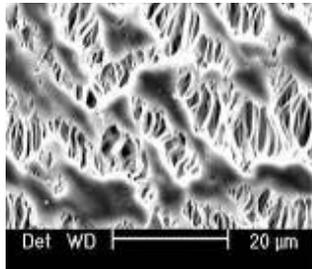
⁴¹ Aupart MR et al. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1133 patients. J Heart Valve Dis. 2006 Nov;15(6):768-75; discussion 775-6.



Membrane biosynthétique



Valve péricardique Carpentier-Edwards®



Ventricule en PTFE microporeux



Interface avec les oreillettes

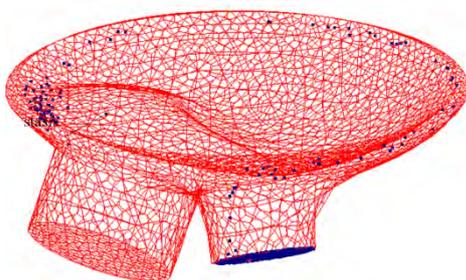
Source : CARMAT - Matériaux hémocompatibles

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

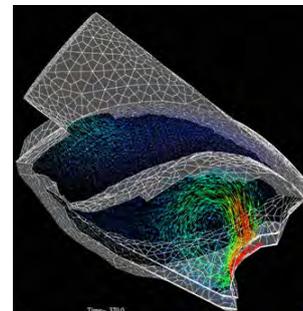
La mise au point et la caractérisation des matériaux microporeux innovants s'appuient sur l'expérience importante de partenaires clés de la Société tels que le Laboratoire de Recherches Biochirurgicales du Professeur Carpentier (Hôpital Broussais et Hôpital Européen Georges Pompidou) qui a développé les valves biologiques ainsi que leurs traitements et le FRK (Foundation of Cardiac Surgery Development en Pologne), expert dans la confection de pièces implantables en polyuréthane. Le développement de matériaux biosynthétiques de grande dimension en partant de ce principe, comme les membranes biosynthétiques et les habillages des interfaces avec les oreillettes, représente déjà une avancée notable dans l'histoire des matériaux implantables.

Dans le cadre de la préparation des essais cliniques et préalablement au dépôt du dossier technique auprès de l'ANSM dans l'optique d'obtenir l'autorisation de mise en place et de réalisation des premiers essais cliniques en France, des essais de résistance à la calcification et d'hémocompatibilité visant à démontrer l'aptitude à l'implantation du cœur bioprothétique CARMAT ont été effectués et publiés⁴². Les conclusions de ces études sont présentées au paragraphe 6.3.3 « Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel total ».

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



Détection de stases



Simulation hémodynamique intra ventriculaire

Source : CARMAT- Simulations numériques

⁴² Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthesis total artificial heart. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun;41(6):e166-72.

6.3.2.2 Autorégulation

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

Pour améliorer la qualité de vie des patients, le projet de cœur artificiel total 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 projet de cœur artificiel augmentera à l'instar de ce qui se serait produit avec un cœur naturel. S'il s'allonge pour dormir, le cœur ralentira pour assurer un sommeil confortable. De la même façon, le projet de cœur artificiel total CARMAT réagira à des situations pathologiques comme par exemple une hémorragie en reproduisant à l'aide d'algorithmes particuliers le comportement qu'aurait eu un cœur naturel dans les mêmes circonstances.

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

Ainsi, le débit du projet de cœur artificiel sera pulsatile*, tout comme l'est celui du cœur naturel, et son fonctionnement hémodynamique est basé 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 projet de 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 total 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 de résistances périphériques, elles mêmes dépendantes du système nerveux. L'analyse des pressions aortiques permet de corriger la fréquence cardiaque ;
- un algorithme utilisant des informations fournies par un inclinomètre 3D permettant d'identifier les évolutions de posture du patient et de gérer ces transitions dans le respect de la physiologie pour le confort du patient.

Le système de régulation a été développé en deux temps :

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

6.3.2.3 Miniaturisation

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

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

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

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

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

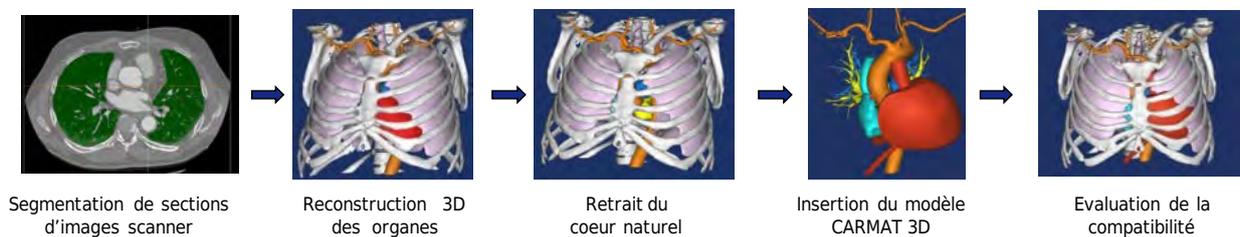
fonctionnement aurait du être augmentée, pour un même débit.

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

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

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

Une validation de ce modèle a été réalisée in silico* par une étude basée sur plus de 100 images scanner de thorax de patients souffrant de pathologies cardiaques, et confirmée par des tests ex-vivo sur 15 thorax. Cette étude visait à valider la conformité de la prothèse aux dimensions thoraciques moyennes, la faisabilité de la connexion aux gros vaisseaux, et l'absence de contact avec le diaphragme. Selon cette étude réalisée en collaboration avec le CHU de Nantes, le projet de cœur artificiel total CARMAT serait ainsi compatible avec 86% des thorax des hommes et 14% de ceux des femmes étudiés⁴³.

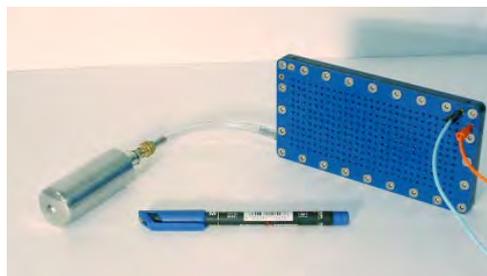


Source CARMAT - Simulateur d'implantation virtuelle 3D

6.3.2.4 Alimentation et autonomie *La première utilisation médicale d'une pile à combustible*

L'expérience des assistances ventriculaires est révélatrice des limites actuelles de la technologie en matière d'énergie électrique portable. Ces systèmes utilisent des batteries rechargeables de différentes technologies (Nickel métal 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, obsolescences des technologies utilisées, surpoids important...). Des progrès sont réalisés chaque année mais, ceux-ci ne permettant pas de percevoir d'améliorations très importantes à court terme, ce mode d'alimentation sera uniquement adopté pour les premières versions de systèmes destinés au patient.

C'est pourquoi, afin de pouvoir disposer d'une technologie industrialisable à partir de du marquage CE, CARMAT développe pour son projet de cœur artificiel total, 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 heures, pour un poids d'au maximum 3 kg, améliorant ainsi de façon significative sa qualité de vie.



Source : PaxiTech - pile à combustibles portable

Par ailleurs, le transfert d'énergie, au travers de la peau via une liaison filaire, pose des problèmes d'asepsie sur

⁴³ Informations présentées au 64^{ème} congrès de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) à Lyon, les 26 et 27 Mai 2011.

une utilisation à long terme hors de l'environnement hospitalier. Le taux d'infection du câble percutané est supérieur à 20% dans les utilisations d'assistance ventriculaire à long terme⁴⁴ (se référer au paragraphe 6.4.2 Technologies et acteurs du marché). Depuis septembre 2011, la Société a accéléré ses recherches dans ces deux domaines pour améliorer la qualité de vie et réduire le risque infectieux pour les patients.

6.3.2.5 Fiabilité

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

Le projet de cœur artificiel total bioprothétique CARMAT est un système de très haute technologie incorporant des matériaux et composants très divers, implanté dans le corps humain. La durée de vie d'un tel système représente une performance essentielle pour que ce cœur puisse devenir une vraie alternative à la transplantation. Le projet de cœur artificiel total CARMAT devra à terme assurer une durée de vie comparable à celle apportée par la transplantation cardiaque, soit 50% de taux de survie à un horizon de dix ans.

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

L'objectif des tests de durée de vie de la bioprothèse est de 5 ans, ce qui représente environ 230 millions de battements. La durée de vie est évaluée à partir de modèles mathématiques utilisés dans l'aéronautique pour les parties électroniques et d'essais d'endurance pour les parties électromécaniques ou mécaniques mobiles. Il convient toutefois de distinguer la durée des tests d'endurance sur bancs de la durabilité réelle d'un dispositif. La durée des tests correspond à des exigences minimum réglementaires (marquage CE ou FDA guidance) qui sont généralement de 5 ans, en temps réel ou avec un facteur d'accélération. La durabilité réelle peut être bien plus longue (se référer à la durabilité des valves cardiaques qui peut excéder 25 ans) et ne peut être établie que par l'expérience clinique. La performance réelle du projet de cœur CARMAT ne pourra donc être établie qu'après accumulation de données cliniques en temps réel. Par ailleurs, la durabilité d'un dispositif ne préjuge pas de la survie du patient, par exemple s'il entraîne directement ou indirectement des complications.



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

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

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

Les essais itératifs conduits depuis de nombreuses années ont permis d'optimiser la conception du produit en mettant en évidence les modes de défaillance possibles et en implémentant des solutions remédiant à ces faiblesses. En ce qui concerne la pompe hydraulique, les résultats montrent une amélioration continue dans sa conception avec une usure non encore visible après 4 ans d'essai sur la dernière génération alors que la première

⁴⁴ Zierer A. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg. 2007 Aug;84(2):515-20.

génération présentait des signes d'usure au bout de 3 mois. En outre, 22 pompes ont été testées sur des durées allant de 2 ans à 6,7 ans, avec une moyenne à 4,3 ans, sans qu'aucune perte de performance ne puisse être mesurée. De plus, 5 nouveaux groupes moto pompes sont en cours d'essais accumulant à ce jour plus de 6 mois d'endurance sans usure significative.

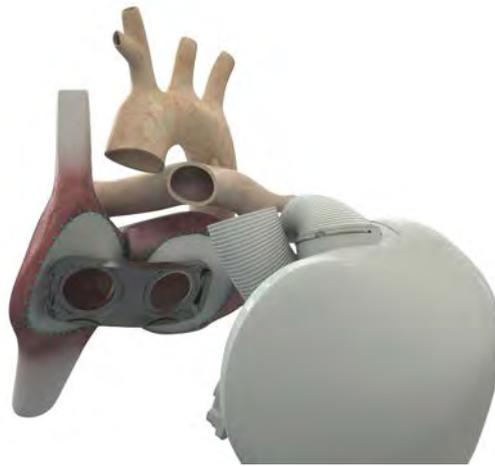
Par ailleurs, la membrane biosynthétique et le sac de polyuréthane ont été testés sur une durée de 5 ans sans altération des caractéristiques mécaniques attendues.

Dans le cadre de la préparation des essais cliniques et préalablement au dépôt du dossier technique auprès de l'ANSM en vue d'obtenir l'autorisation de mise en place et de réalisation des premiers essais cliniques en France, l'ensemble de ces résultats ont été versés en 2012 au dossier technique ouvert à l'ANSM (se référer au paragraphe 6.3.3 Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel total).

6.3.2.6 *Implantabilité* *Une procédure simple et reproductible par toute équipe chirurgicale*

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

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



Source CARMAT - Interface de connexion rapide aux oreillettes

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

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

6.3.3 Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT

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

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

Ce découpage vise à d'obtenir des données de validation clinique le plus rapidement possible, et ainsi de valider «

en temps réel » les choix techniques distinctifs du projet (hémocompatibilité, physiologie, auto-adaptation, anatomie, miniaturisation, fiabilité) ou de rétroagir avec la même réactivité sur la conception.

Ce plan de développement a été accepté par OSEO Innovation dans le contrat signé en 2009, et modifié par avenant en 2011 (se référer au paragraphe 22 Contrats importants). Les étapes clés de développement OSEO correspondent ainsi aux étapes de ce plan de développement. (Se référer au paragraphe 22. Contrats Importants). Ce plan a également été présenté à l'AFSSAPS dès 2004 et son principe développé lors du dépôt du dossier de pré-soumission en 2011 (se référer au paragraphe 6.4.5 Stratégie règlementaire).

6.3.3.1 Préparation

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

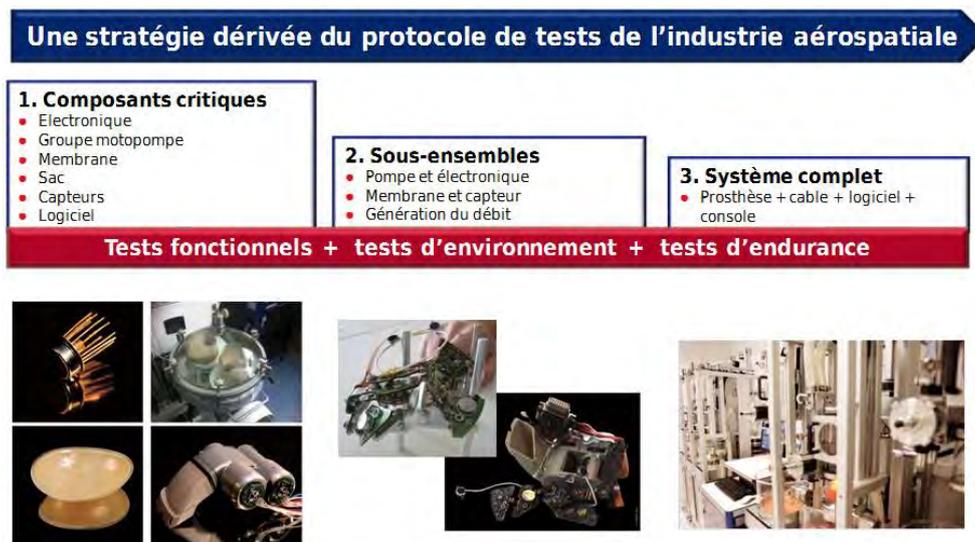
- Une prothèse biologisée implantable en longue durée sur l'homme ;
- Une liaison filaire intra-extra corporelle ;
- Un boîtier d'alimentation externe redondé ;
- Un module d'alarmes ;
- Une liaison filaire externe au dispositif d'alimentation et de stockage des données de télémétrie (console).

Une première étape a consisté à réaliser l'étude et la conception détaillée du système et de ses sous-ensembles. Cette étape a en particulier permis de passer d'un stade de maquettage réalisé lors des études de faisabilité à une définition d'un système implantable. A cette occasion, des recherches ont été menées notamment sur les points suivants :

- étude d'architecture du système et élaboration des spécifications ;
- études technologiques relatives aux modes d'obtention des surfaces hémocompatibles (membrane, revêtement ventriculaire, dispositif d'interface et de connexion aux oreillettes, forme des ventricules) ;
- études mécaniques de tenue des assemblages : étude de la fixation des groupes moto pompe sur le corps, étude du verrouillage de la lunette sur le corps, étude des adhésifs utilisables pour le collage du sac externe sur le corps ;
- étude d'intégration : étude des moyens de purge de la prothèse et de sa stérilisation.

La deuxième étape a permis le développement des différents sous-ensembles ainsi que leurs qualifications et l'intégration du système. Une vingtaine de systèmes ont ainsi été fabriqués afin de mener des tests in vitro en vue de conduire des essais d'endurance et des tests de qualification sur des bancs recréant le circuit sanguin et mimant l'activité humaine (cycle de repos, activité, sommeil).

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



Source CARMAT - Stratégie des tests précliniques

A. Tests de biocompatibilité

La prothèse utilise des matériaux hybrides constitutifs de la cavité ventriculaire et des collerettes de suture. Ces matériaux constituent l'une des originalités du système CARMAT. Outre la démonstration de leur stabilité physico-chimique in-vitro à long terme, la Société a choisi de démontrer leurs bonnes capacités à l'implantation de long-terme par l'intermédiaire de leur résistance à la calcification et leur bonne hémocompatibilité.

a. Essais de calcification

Grâce à l'expertise du Professeur Alain Carpentier, CARMAT a réalisé plusieurs essais de faisabilité visant à identifier le taux de calcium fixé dans le tissu après 1 mois d'implantation sous-cutanée chez le rat Wistar de douze jours⁴⁵. Plus de 500 rats ont été implantés avec quatre disques de 8 mm de diamètre en position dorsale (soit plus de 2000 disques) et explantés après 1 mois.

Un dosage du calcium a été réalisé. Les résultats obtenus pour les disques de matériau hybride polyuréthane - péricarde, correspondant à la membrane hybride CARMAT sont comparables à ceux du péricarde bovin seul, matériau utilisé dans les valves bioprothétiques. Le matériau hybride de la Société ne présente donc pas de calcification supérieure à celle rencontrée pour les matériaux déjà commercialisés.

b. Hémocompatibilité

Les revêtements microtexturés du péricarde de la membrane hybride et PTFE expansé imperméabilisés ont été mis en contact direct avec du sang humain total* afin de caractériser leur activation sanguine. L'ensemble des caractérisations sanguines reposent sur les recommandations de la norme ISO 10993-4 : 2009⁴⁶. Un témoin négatif (PVC revêtu d'héparine) et un témoin positif (silicone) font acte de référence.

Les premiers résultats montrent que les matériaux utilisés par la Société n'altèrent pas la numération globulaire et ne génèrent pas d'hémolyse. Une légère activation plaquettaire ainsi qu'une très faible inflammation sont cependant observées ce qui reste conforme aux attentes de la Société en termes de bioactivité des matériaux.

Cela pourra permettre une passivation des surfaces et ainsi réduire les traitements anticoagulants au long cours. Les analyses des images de microscopie électronique à balayage montrent l'effet non thrombogène des matériaux.

La démonstration de la biocompatibilité des matériaux utilisés par CARMAT au contact direct des tissus biologiques est à présent terminée et a été publiée dans une revue scientifique⁴⁷. 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

c. Biocompatibilité Hémodynamique

L'objectif de ce test est de vérifier que le risque d'hémolyse et de thrombose dans le dispositif est le plus faible possible. Des études ont montré que les dispositifs médicaux engendrant une circulation sanguine non naturelle entraînaient une activation plaquettaire propice à la formation de thrombose⁴⁸. Hémolyse et thrombose sont deux phénomènes causés par un trop fort taux de cisaillement des cellules sanguines.

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

B. Vérification des exigences techniques - Tests sur bancs d'essais

⁴⁵ Golomb et al. American journal of Pathology, 1987, vol 127, n°1, p. 122-130.

⁴⁶ Seyfert et al. Biomolecular Engineering, 2002, n°19, p. 91-96.

⁴⁷ Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthesis total artificial heart. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun;41(6):e166-72.

⁴⁸ Bluestein D. Research approaches for studying flow-induced thromboembolic complications in blood recirculating devices, Department of Biomedical Engineering, New York University at Stony Brook, 2004 Sep;1(1):65-80.

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. Ainsi les contraintes de fabrication ont-elles été prises en compte dès la phase de conception de la prothèse.

La stratégie de tests menée par CARMAT a été de spécifier les éléments critiques de son dispositif afin de les étudier indépendamment puis d'associer ces composants et de tester le système global pour obtenir un niveau de confiance suffisamment élevé pour son dispositif. Ainsi, la Société a mis en place un programme général d'essai de son dispositif et a spécifié les sous-éléments : groupe motopompe, membrane hybride et sac, capteurs, électronique et logiciels selon quatre grandes catégories de tests :

a. Tests fonctionnels

Ils reposent sur la démonstration de la performance des produits

• Groupe motopompe

Les pompes sont constituées d'un moteur et de deux engrenages concentriques.

Un premier banc de test est un banc pneumatique qui permet de mettre en rotation la partie tournante du moteur en induisant un couple de frottement négligeable pour réaliser des mesures très précises de performance. Ce banc d'essai a deux fonctions principales : (i) entraîner le moteur CARMAT pour en mesurer les performances électriques et (ii) exercer un couple de frottement précis afin de mesurer cette fois les performances mécaniques du moteur.

Un autre banc d'essai dédié aux mesures de performance des pompes a également été réalisé. Celui-ci est constitué d'un aquarium rempli d'huile silicone maintenu à 40°C, qui reproduit le milieu dans lequel fonctionne normalement l'équipement et d'un collecteur équipé d'un limiteur de section connecté à l'éjection de la pompe simulant la charge hydraulique.

• Membrane hybride et le sac de compliance*

La performance principale de ces deux éléments tient à leur compliance et à l'étanchéité à l'huile silicone et aux liquides physiologiques. Des mesures ont été réalisées sur un banc spécifique et à l'aide d'un système de contrôle sans contact basé sur une localisation par vidéo afin de vérifier la compliance des éléments ainsi que leur déploiement. La compliance de la membrane hybride est parfaitement en ligne avec les performances attendues. Le volume de déploiement du sac est également en conformité avec les exigences.

Pour évaluer la perméabilité du sac et de la membrane, des échantillons prélevés sur des produits fabriqués ont été placés en interface entre des milieux représentatifs de la configuration essai clinique, de l'huile silicone et un liquide salin à 40°C. Après 1 mois et 3 mois, les échantillons ont été analysés au microscope Raman afin de mesurer la pénétration de l'huile silicone dans l'épaisseur du matériau. Les résultats ont conclu à l'étanchéité des deux constituants.

• Électronique

Les simulations conduites ont eu pour but de vérifier les marges de conception des fonctions réalisées par l'électronique et de s'assurer que les composants sont correctement dimensionnés pour ne pas subir de stress susceptibles de réduire leur espérance de vie. Une étude thermique a également été réalisée afin de vérifier que les composants électroniques fonctionnent entre des bornes de température de fonctionnement compatibles avec leurs spécifications. L'ensemble des composants électroniques ont ainsi été évalués.

Des tests ont été réalisés sur des prototypes d'électronique afin de vérifier que l'ensemble des fonctions étaient opérationnelles à température ambiante. Ces tests sont réalisés en téléchargeant un logiciel de test dans la fonction microprocesseur de l'électronique. Celui-ci réalise des mesures, stimule les fonctions de l'électronique et communique avec une interface homme-machine qui indique le résultat du test ou des mesures.

La mesure de pression est calibrée et testée à l'aide d'un banc qui reproduit les gammes de pression auxquelles seront soumises les cartes. Ce test est réalisé en température.

• Tests Prothèse

Les grandes fonctions de la prothèse évaluées en couplant les différents constituants sont :

- *Le pilotage des pompes* : fonction essentielle qui gère le débit du liquide actionneur afin de déplacer la membrane chargée de mettre le sang en mouvement

La vérification de cette fonction est réalisée en couplant un groupe motopompe, une électronique et les modules logiciels en charge du pilotage des moteurs. Le logiciel transmet au moteur par l'intermédiaire de l'électronique une commande représentative du débit de la prothèse.

Les mesures réalisées vérifient la précision du pilotage des pompes ainsi que la consommation électrique de l'électronique et les éventuelles perturbations générées par les moteurs sur l'électronique. Les résultats sont

également comparés aux performances obtenues sur les versions de prothèse précédentes.

Les résultats sont conformes aux exigences de spécification. L'amélioration apportée d'une part, par les nouveaux capteurs chargés de repérer la position de l'élément tournant du moteur et d'autre part, par l'asservissement du courant traversant les moteurs, a réduit la consommation mais a également rendu robuste le pilotage des pompes aux variations de tension d'alimentation.

- *La détection de la membrane par ultrason* : fonction contribuant à déterminer précisément le volume de sang contenu dans le ventricule.

La vérification de cette fonction est réalisée en couplant un groupe motopompe, une membrane, une électronique équipée d'un capteur ultrason et les modules logiciels en charge du pilotage moteurs et de l'émission et détection du signal ultrason.

Les premiers essais réalisés en statique permettent de vérifier que la membrane est détectée par l'électronique même lorsque son inclinaison est maximum par rapport à l'axe du capteur. Ces essais sont reproduits en dynamique jusqu'à atteindre une vitesse de déplacement de la membrane équivalente au débit maximum de la prothèse.

Le logiciel transmet au groupe motopompe par l'intermédiaire de l'électronique une commande représentative du débit de la prothèse. La membrane se déplace alors à l'image du mouvement qu'elle aura dans la prothèse. Les informations provenant du module électronique ultrason permettent de contrôler que la position de la membrane reste détectable pendant le fonctionnement.

La dernière étape consiste à vérifier que la détection de la membrane est fonctionnelle lorsque tous les éléments sont intégrés à la prothèse et en particulier qu'il n'existe pas d'interaction entre la détection des membranes des deux ventricules. Ces essais ont été réalisés sur une prothèse complète

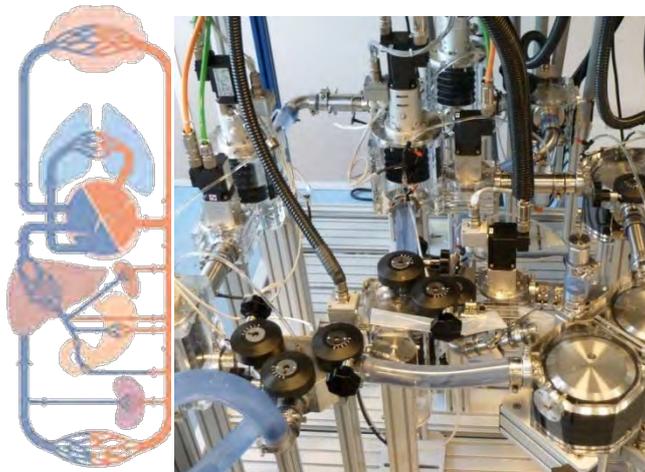
- *L'autorégulation médicale* : fonction permettant d'ajuster le débit aux besoins du patient.

La première version de cet algorithme qui adapte automatiquement le débit de la prothèse a été testée sur banc hydraulique. Pour ce faire, une prothèse de la précédente génération intégrant le nouveau principe de pompe équipant les prototypes actuels a été utilisée.

Un logiciel de test intégrant la régulation médicale a été développé pour activer ce prototype. La prothèse est connectée au banc et celui-ci est réglé de manière à obtenir un débit moyen de 6 l/min. On observe alors les variations de débit de la prothèse et l'évolution des pressions artérielles et pulmonaires en fonction du remplissage du banc caractérisé par la pression systémique.

Ces tests préliminaires statiques ont montré la capacité de la prothèse à adapter automatiquement son débit de 4 à plus de 9 l/min. Ils démontrent également que la prothèse peut faire face à des situations d'hypertension artérielle pulmonaire en assurant le débit malgré des pressions pulmonaires très élevées. Une adaptation de l'algorithme à l'architecture des prothèses destinées à l'essai clinique a été réalisée.

Cet algorithme après une évaluation en simulation numérique a été testé sur un nouveau banc d'essai. Ce banc permet de réaliser des scénarii dynamiques plus complexes tel que le passage couché debout qui permettent de valider l'ensemble des performances du système CARMAT.

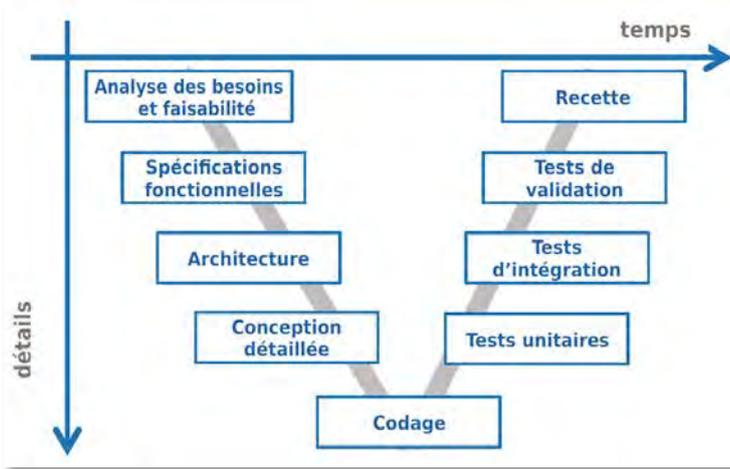


Source CARMAT – Banc hémodynamique évolué

b. Tests logiciels

Un logiciel destiné à être utilisé chez l'homme pour le diagnostic, le contrôle ou le traitement d'une maladie est

considéré comme un dispositif médical à part entière et doit être développé selon la norme IEC 62304, en classe C. C'est le niveau le plus élevé d'exigence destiné aux logiciels pouvant entraîner le décès du patient.



Source CARMAT
Cycle de développement en V de la norme IEC 62304

Chaque logiciel du système CARMAT, embarqué ou externe, soit plus d'une dizaine, a été développé et testé en suivant cette norme de manière formelle. Elle décrit les exigences réglementaires pour chaque étape du cycle de développement ainsi que chaque activité et tâche à effectuer pour produire un logiciel fiable et sûr. En particulier, les activités de développement et de vérification sont clairement séparées. Les équipes qui conçoivent ne développent pas et celles qui développent sont différentes de celles qui testent. Chaque logiciel est exécuté sur des composants électroniques embarqués, donc de taille très réduite pour limiter leur encombrement et leur consommation. Il faut donc optimiser au maximum pour respecter les contraintes en fonctionnement. De plus, la réponse des algorithmes de régulation

physiologique doit se faire en temps réel, moins d'une milliseconde. Le processus de vérification des logiciels s'inscrit dans le cycle de vie du logiciel, il a pour but de détecter et de rendre compte des erreurs qui peuvent avoir été introduites au cours du développement des logiciels de la prothèse.

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

c. Tests d'environnement

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

• Groupe motopompe :

Au niveau chimique, l'ensemble des colles et enrobages utilisés dans la fabrication des pompes a été évalué en vieillissement dans le liquide d'actionnement maintenu en température. Au niveau mécanique, des tests de vibration du groupe motopompe ont été réalisés. Le banc destiné à ce test est raccordé à la pompe et reproduit la charge représentée par le liquide d'actionnement.

• Membrane hybride et sac :

Les tests de vieillissement des matériaux composant le sac et la membrane hybride ont été passés avec succès. La durabilité attendue des matériaux biologiques devrait être équivalente à celle des valves biologiques.

• Électronique

L'ensemble de l'électronique est revêtu d'un enrobage. Des essais de vieillissement de cet enrobage plongé dans de l'huile silicone en température ont démontré la stabilité du produit. Les exigences liées au cycle de vie complet ont été vérifiées.

• Prothèse

La prothèse a subi plusieurs essais de type environnementaux : des essais thermiques, des essais électromagnétiques et des essais vibratoires. Les essais électromagnétiques ont été réalisés sur des prototypes de la dernière définition, en rayonné et en susceptibilité. Ceux-ci ont permis de compléter les exigences de fabrication des cartes électroniques.

• Système :

Les tests d'environnement système ont essentiellement consisté à vérifier le respect des exigences liées aux

environnements électromagnétiques et à la sécurité électrique. Ces tests ont été passés avec succès.

d. Tests de validation et de vérification du processus et d'intégration

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

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

En phase de développement et de préséries, les volumes ne sont pas suffisants pour justifier la mise en place de l'automatisation ou la robotisation de certaines tâches. De nombreuses opérations demeurent ainsi manuelles, avec la variabilité que cela implique. La Société a adopté dans le niveau d'exigence de ces tests une approche très stricte : chaque élément doit être absolument conforme.

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

e. Tests d'endurance

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

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

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

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

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

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

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

Ces bancs très sophistiqués permettent également une accélération, dans les limites de conditions physiologiques. Par exemple, on peut tester jusqu'à 150 battements par minute, ce qui correspond à un effort soutenu, mais pas en continu, et bien entendu pas à 300 battements par minute, ce qui correspondrait à une arythmie ventriculaire potentiellement létale.

L'ANSM a reçu en décembre 2012 un dernier complément de dossier relatif à ces essais d'endurance et clôturant l'ensemble des tests précliniques in-vitro préalables aux essais cliniques de faisabilité en France.

En 2012, l'ensemble des tests précliniques et des tests de validation a représenté un effort considérable pour la Société, ses partenaires et ses fournisseurs, dans un contexte d'innovation totale, non seulement technologique, mais aussi réglementaire (pas de précédent en France) et industrielle (procédés et méthodes d'intégration nouveaux, pas de filière industrielle existante).

Certains tests se sont révélés consommateurs de prothèses. Dans certains cas, il n'a pas été possible de paralléliser certains essais, ou de réutiliser une même prothèse pour des essais successifs, comme cela avait été prévu initialement. Ce besoin en prothèses de tests plus important a donné lieu à la production du double du nombre de prothèses initialement prévu pour les essais précliniques. Cette augmentation de charge considérable dans un contexte de mise en place d'un processus d'intégration novateur a entraîné des décalages de planning chez CARMAT comme chez ses partenaires et fournisseurs. De ce fait, un certain nombre de tests n'ont pu être effectués aux dates prévues dans le planning initial faute de prothèse disponible.

La séquence des tests doit impérativement être respectée, pour s'assurer notamment que toutes les prothèses

sont testées à la même définition de produit et au même niveau de validation, dans le respect des normes ISO et des exigences du marquage CE. Les tests d'endurance du système complet sont les derniers de cette séquence et leur démarrage a de ce fait subi l'accumulation des décalages de livraison de pièces et de sous-ensembles, de fabrication de prothèses supplémentaires et de finalisation des tests précédents.

A la date de publication de ce document, les validations précliniques in-vitro sont achevées. La Société a notamment versé au dossier déposé à l'ANSM les résultats des tests d'endurance préalables à une première phase d'essais cliniques en France.

L'avancement des tests précliniques à ce jour s'établit comme suit :

Critères ANSM/ Normes ISO	Stade d'avancement*
Composants et sous-ensembles	
Hémocompatibilité biomembrane & ePTFE in-vivo	
Biostabilité sac in-vitro	
Biostabilité biomembranes & habillages in-vivo	
Endurance biomembranes	
Endurance sac externe	
Endurance capteurs ultrasons	
Endurance capteurs pression	
Endurance groupe moto-pompe	
Prothèse et Système	
Environnement de production (salle blanche)	
Compatibilité anatomique in-silico	
Biocompatibilité du process d'intégration	
Logiciel (version essai de faisabilité)	
Fonctions (réponse à l'activité, sécurité, scénarios de vie)	
Endurance système complet	
Implantations in-vivo	

*A fin avril 2013

Source : CARMAT- Synthèse de l'avancement des tests précliniques

Entre la publication du document de référence précédent (12 septembre 2012) et la date d'enregistrement du présent document, les progrès suivants ont été notamment accomplis :

Production de prothèses : 10 prothèses de qualité clinique et 2 prothèses destinées uniquement aux validations logicielles ont été produites ou ont fait l'objet de reconditionnements multiples au profit des différents essais, in vitro et in vivo.

Développement des logiciels de la prothèse suivant la norme 62304 : le plan de développement logiciel prévoit deux logiciels pour la prothèse : un logiciel pour le support du patient à l'hôpital et un logiciel pour le retour à domicile. Le premier a été validé avec succès sur la prothèse en parallèle de la finalisation du cycle de test et vérifications purement logiciel. Il constitue le socle logiciel de la prothèse dans lequel sont gérées les surveillances du bon fonctionnement de la prothèse. Le logiciel « domicile » sera téléchargeable sur la prothèse en fonctionnement.

Finalisation des essais de qualification du système : une nouvelle campagne d'essais d'environnement, thermique, vibratoire et électromagnétique a été achevée. Ils confirment la bonne tenue du système à ces sollicitations.

Essais d'endurance : Fin des essais d'endurance sur 5 systèmes et versement des données ainsi recueillies au dossier ouvert auprès de l'ANSM.

Validation des process industriels chez les sous traitants et partenaires : la fiabilité du système dépendant principalement de la qualité des constituants de ce système, la Société a intensifié son implication dans les process de fabrication suivis par ses fournisseurs. Ainsi durant la période plus de 18 audits ont été menés pour vérifier que les pratiques des fournisseurs sont en accord avec les spécifications de Carmat et les exigences de son système de management de la qualité.

Renouvellement de l'autorisation du CPP : Le CPP a reconduit son autorisation en novembre 2012 et a approuvé le 8 janvier 2013 le nouveau protocole soumis par Carmat. Dans ce protocole les critères d'inclusion des patients ont été précisés.

Remise à l'AFSSAPS/ ANSM du dossier technique complet des essais précliniques : le dossier a fait l'objet de questions provenant des experts de l'AFSSAPS/ ANSM auxquelles CARMAT a fourni des réponses écrites. A ce jour, seule l'expérimentation animale se poursuit. (Se référer au sous paragraphe Tests ex-vivo et in-vivo ci-dessous).

Expérimentation animale : Une première campagne d'essais sur veaux a été menée pour former les équipes chirurgicales (3 équipes) au geste, à la procédure opératoire et au mécanisme de mise en marche de la prothèse. Une deuxième campagne se poursuit à l'ONIRIS (École Nationale Vétérinaire de Nantes) et au Laboratoire de Recherches Biochirurgicales de Paris. (Se référer au sous-paragraphe C. Tests ex-vivo et in-vivo ci-dessous).

Obtention de l'accord de procéder aux premières implantations sur l'homme auprès de 4 centres de chirurgie cardiaque de renommée mondiale en Belgique, Pologne, Slovénie et Arabie Saoudite.

C. Tests ex-vivo et in-vivo

La Société a procédé entre 2010 et 2011 à 15 implantations ex-vivo, aux fins de vérification de la compatibilité anatomique, de développement des outils ancillaires d'implantation, de mise au point de la procédure chirurgicale et de formation des équipes. Elle a également procédé à une vingtaine d'implantations sur animal en 2012 et en 2013, à la date d'enregistrement de ce document.

Limites du modèle animal

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

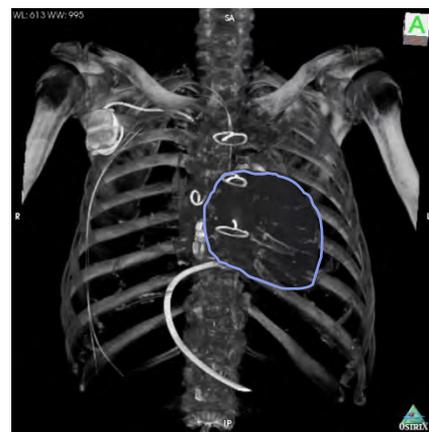
En effet, le seul modèle utilisable par sa taille, son poids et sa capacité thoracique est le veau, si l'on exclut les grands primates pour des raisons éthiques. Cependant, il n'est pas possible de tester sur un veau les variations de débit liées à la position debout, et donc la bonne perfusion d'organes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

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

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



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



Thorax humain, en bleu la position anatomique de la prothèse

Source CARMAT - Implantations in-vivo et ex-vivo

Il a été démontré que, les résultats du modèle animal ne préjugent pas des résultats sur l'homme en raison de trop nombreuses différences (physiologie, anatomie, et surtout facteurs sanguins). Par exemple, un projet de cœur artificiel américain avait effectué avec succès 14 implantations animales à 1 mois avant de passer à la

validation clinique humaine. Ce succès s'est transformé en échec sur l'homme avec 9 accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur les 14 premiers patients⁴⁹.

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

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

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

Utilisation du modèle animal

Malgré ces limites du modèle animal pour le projet de cœur artificiel de CARMAT, l'implantation sur animal est un outil de formation procédurale indispensable. CARMAT a donc procédé entre fin 2011 et fin 2012 à l'implantation de prothèses sur plusieurs animaux.

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

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

Ces implantations ont été réalisées dans le cadre d'un protocole rigoureux sur des veaux de 2 à 4 mois de race dite charolaise, d'une taille et d'un poids compatible avec la prothèse, et dans le respect des règles éthiques régissant l'expérimentation animale. En effet, toute expérimentation animale est soumise à l'accord de comités d'éthique vétérinaires qui s'assurent que le modèle animal utilisé est susceptible de fournir les informations recherchées pour la sécurité du dispositif, et qui imposent l'arrêt de l'expérimentation en cas de souffrance de l'animal.

Les résultats préliminaires des 5 premiers animaux ont été présentés le 24 avril 2013 au 33^{ème} congrès de la Société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) à Montréal, Canada.⁵¹ Ils correspondent aux objectifs du protocole: mise en route et bon fonctionnement des prothèses, maintien d'un débit sanguin en continu de 7 à 9 litres /minute, etc.

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

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

L'expérimentation animale se poursuit donc en France sur des durées plus longues depuis le 1^{er} trimestre 2013. Le nouveau protocole vise à confirmer le retour à la normale des indicateurs cliniques (station debout, alimentation spontanée, diurèse normale, transit) et des indicateurs hémodynamiques et biologiques, notamment l'absence d'hémolyse, sur la durée la plus longue possible sans souffrance de l'animal. L'examen post-mortem doit démontrer l'absence de thromboses dans le dispositif et dans les organes de l'animal.

Cet essai est en cours au jour d'enregistrement de ce document et se déroule selon les attentes de la Société.

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

⁵⁰ Acker MA et al . Statement regarding the pre and post market assessment of durable, implantable ventricular assist devices in the United States] Heart Lung Transplant 2012; 31: 1241-52

⁵¹ Sub-Acute Animal Implantation of a Novel Bioprosthetic Artificial Heart. Latremouille C. et al, The Journal of Heart and Lung Transplantation Vol. 32, Issue 4, Supplement, Pages S174-S175.



Source : CARMAT- Veau implanté au 1^{er} trimestre 2013, en position debout et s'alimentant normalement

Chacune des 3 équipes médico-chirurgicales retenues pour la première phase clinique du projet en France (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (Pr Latrémouille) - Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson (Pr Darteville et Dr Nottin) et Hôpital Laënnec, Nantes (Pr Duveau) a participé aux implantations, accompagnée d'équipes vétérinaires spécialisées.

D. Validation clinique humaine

a. **Autorisations nécessaires**

En France

Deux autorisations sont nécessaires pour débiter un essai clinique en France.

- l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP)
- l'Autorisation d'Essais Cliniques (AEC) de l'ANSM

L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (Île-de-France III, avis n° 2925) a été reçu le 28 novembre 2011 et porte sur les aspects éthiques du protocole d'étude et du consentement du patient. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes est valable au niveau national pour tous les centres français qui participeront à cette recherche biomédicale sur le projet de cœur artificiel de CARMAT. Cet avis favorable obtenu en novembre 2011 a été reconduit en novembre 2012.

La validation clinique humaine pourra débiter en France dès l'obtention de l'Autorisation d'Essais Cliniques (AEC) de l'ANSM. Elle sera basée sur l'analyse, du dossier des données de tests précliniques, notamment celles des essais sur animal en cours, et l'appréciation d'un ratio risques/ bénéfices favorable pour les patients considérés, par des experts de l'ANSM indépendants de l'industrie concernée.

La Société peut obtenir le marquage CE sans avoir obtenu l'accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques sur l'homme en France, dès lors que la Société aura procédé à des tests cliniques concluants sur l'homme dans d'autres pays (se référer au paragraphe suivant).

Néanmoins, l'obtention de cet accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques en France est nécessaire à la perception éventuelle des versements OSEO et notamment l'étape clé n°4, correspondant à une subvention de 2,9 M€, et à une avance remboursable de 3,8 M€, soit un encaissement maximum de 6,7 M€ (se référer au paragraphe 22.1.3 Étapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet - et suivants).

En conséquence la Société poursuit les tests précliniques requis et vise un dépôt formel de demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM en fin de 1^{er} semestre 2013. CARMAT espère obtenir cette autorisation au 1^{er} semestre 2013 à l'issue de l'expérimentation animale.

A l'étranger

Les processus réglementaires sont différents dans chaque pays. Lorsqu'il n'y a pas d'organisme centralisateur au niveau national, il faut solliciter une approbation hôpital par hôpital, et dans certains cas, patient par patient, et notifier l'autorité nationale. En parallèle des activités françaises, CARMAT a donc mis en place un plan d'essai

clinique dans d'autres pays et a ainsi obtenu l'accord de procéder à des implantations sur l'homme de quatre centres de chirurgie cardiaque de renommée mondiale en Belgique, Pologne, Slovénie et Arabie Saoudite (se référer au communiqué du 14 mai 2013). Des négociations sont en cours dans d'autres pays d'Europe.

b. Formation des centres d'investigation clinique

CARMAT a initié fin 2011 un programme de formation et de certification intensif avec 3 centres de transplantation cardiaque en France dans le but de conduire les premiers essais cliniques. Ces trois centres sont :

- l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris (Pr Latrémouille)
- le Centre Chirurgical Marie Lannelongue au Plessis-Robinson (Pr Darteville et Dr Nottin)
- l'Hôpital Laënnec du CHU de Nantes (Pr Duveau)

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

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

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

Cette formation très complète et très interactive comprend :

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

Les membres des équipes médico-chirurgicales françaises déjà formées assurent la formation des centres internationaux. Cette formation est en cours à la date d'enregistrement du présent document.

c. Plan d'investigation clinique

Les essais cliniques se dérouleront en deux étapes :

- une étude de faisabilité (First-in-Man) dont l'objectif est de vérifier la sécurité et l'exploration des principales performances (4 patients).

A titre indicatif, le protocole approuvé par le CPP comporte notamment les principaux critères suivants pour la sélection des patients (se référer au paragraphe 6.2 L'insuffisance cardiaque pour une bonne compréhension des termes et enjeux).

- Age ≥ 18 ans
- Statut fonctionnel du patient évalué par la classification NYHA IV, et la classification INTERMACS® 1 ou 2
- Fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 30\%$
- Traitement médical optimisé et dépendant de l'administration d'inotropes par voie intraveineuse depuis au moins 7 jours
- Pas d'accident vasculaire cérébral < 6 semaines, de troubles de la coagulation ou de septicémie
- Pas de cancer induisant une espérance de vie < 6 mois ;
- Pas de troubles psychiatriques ne permettant pas de respecter le protocole ou d'assurer la gestion du système CARMAT.

Cette indication compassionnelle concernerait des patients en choc cardiogénique critique dont le pronostic vital est engagé à très brève échéance, de quelques heures à quelques jours. Le protocole prévoit un suivi approfondi quotidien en milieu hospitalier pendant le premier mois puis mensuellement par la suite. Les critères de succès comportent notamment la survie du patient à un mois ou sa conduite éventuelle vers la transplantation.

A la date d'enregistrement du présent document, la finalisation du profil des patients et la formation sont en cours dans les quatre centres internationaux qui ont accepté de participer à l'étude.

- une étude pivot visant à valider la sécurité, l'efficacité et les performances du système et obtenir le Marquage CE (jusqu'à 22 patients prévus).

Sous réserve de résultats satisfaisants de l'étude de faisabilité, le protocole de l'étude pivot pourrait inclure des patients de meilleur pronostic.

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

CARMAT souhaite élargir la participation à son étude pivot à d'autres centres européens, notamment en Allemagne où le nombre de patients est important en raison d'une prévalence des maladies cardiovasculaires environ 1,5 fois supérieure à celle la France et où il existe des procédures établies de remboursement des innovations. La Société a d'ores et déjà identifié des centres en Europe qui sont intéressés par l'implantation du cœur artificiel CARMAT dans le cadre d'investigations cliniques.

L'extension du plan d'investigation clinique à des centres internationaux demande à la Société des efforts en matière de localisation de l'ensemble de la documentation destinée au médecins et aux patients et d'établissement de ressources cliniques locales et a nécessité, dès le premier semestre 2013, d'obtenir les autorisations légales pour la conduite des essais cliniques dans chacun des centres et notamment l'autorisation des comités d'éthique locaux.

Au total, un minimum de 22 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 sur le cœur artificiel total pourrait être soumis en 2014.

La Société entend par la suite réaliser des essais cliniques aux États-Unis afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT sur le territoire américain par la FDA. Ces essais cliniques pourraient débuter à compter de 2015 en vue d'une autorisation de commercialisation au plus tôt au quatrième trimestre 2016. (Se référer au paragraphe 6.4.5.2 Stratégie Réglementaire - Réglementation américaine)

d. Communication relative aux résultats des essais cliniques.

Le comité scientifique de CARMAT procèdera aux analyses préalables à toute communication des résultats des études cliniques et décidera de l'opportunité et de la communication éventuelle de résultats intermédiaires, dans le respect des considérations éthiques dues aux patients et à leurs familles.

Il est d'usage que la communication des résultats se fasse par l'intermédiaire d'un rapport de l'investigateur principal sur l'ensemble des sujets de l'étude, publié dans le journal d'une société scientifique après examen collégial par un comité de lecture composé de pairs (peer-reviewed publication).

6.3.3.2 Développement

Cette phase succédera immédiatement à l'essai clinique de faisabilité. Elle vise à compléter la définition du système et son dossier de validation in vitro et clinique en vue de la soumission d'un dossier de marquage CE.

Cette troisième phase se déroulera en parallèle de l'étude pivot et comprendra notamment :

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

combustible et un système de télédiagnostic. Certains de ces développements sont déjà en cours ou achevés, notamment leur phase de conception et de spécification.

6.4 MARCHE ET STRATEGIES

6.4.1 Chiffres du marché

CARMAT vise la commercialisation d'un cœur artificiel total bioprothétique pour les patients en état d'insuffisance cardiaque terminale de classe IV dans la classification NYHA, chronique ou consécutive à un infarctus aigu du myocarde, dans une indication de traitement définitif ou « *Destination Therapy* », par opposition à l'indication de « *Bridge To Transplant* » c'est-à-dire en attente de transplantation (se référer au paragraphe 6.4.2 Technologies et acteurs du marché).

L'*insuffisance cardiaque chronique* touche environ 15 millions de patients européens⁵² et 5,8 millions de patients aux États-Unis⁵³, soit un total d'environ 20,8 million de patients dans cette zone géographique.

Si l'on se réfère aux indications obtenues par des dispositifs semblables, ainsi qu'aux critères d'inclusion et d'exclusion envisagés actuellement dans les protocoles d'essais cliniques de CARMAT par les autorités réglementaires (se référer au paragraphe 6.3.3.2 Validation clinique humaine), ce cœur artificiel total bioprothétique serait indiqué, a minima, aux patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ou aiguë terminale, âgés de moins de 70 ans, ne pouvant être transplantés, ne souffrant pas d'un cancer réduisant leur espérance de vie à moins de 6 mois, dépendants aux inotropes et présentant une atteinte biventriculaire ou mono-ventriculaire avec risque de contamination de l'autre ventricule.

Considérant que :

- 2,3% de ces patients atteignent chaque année le stade terminal de la maladie - marqué par la première hospitalisation -, soit une population d'environ 475 000 patients⁵⁴.
- 38% de cette population est âgé de moins de 70 ans, soit une population adressable d'environ 180 000 patients⁵¹.
- environ 12 000 patients éligibles seront transplantés ou sur liste d'attente⁵⁵ ;
- 67%⁵⁶ des patients n'ont pas de risque de contamination au ventricule droit ; et
- la compatibilité anatomique respective pour les hommes et des femmes du cœur CARMAT est de 86 et 14% respectivement (se référer au paragraphe 6.3.2.3 Miniaturisation) ;

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

Par ailleurs, l'*infarctus aigu du myocarde*⁵⁷ constitue une source de besoin importante en substitut cardiaque.

En France, environ 100 000 patients sont atteints d'infarctus du myocarde chaque année. Chez ceux pris en charge, 7% décèdent dans le premier mois⁵⁸. L'infarctus du myocarde touche 935 000 patients par an aux États-Unis⁵⁹. Son incidence varie en fonction du sexe (plus faible chez les femmes) et en fonction des zones géographiques, notamment en raison des différences de régime alimentaire. L'incidence peut aller de 8‰ en Finlande à 0,75‰ au Japon.

Au total, en considérant une incidence moyenne de 2‰ en Europe et aux États-Unis⁶⁰ dont la population représentait en 2007 un total de 1,070 milliards d'habitants, le nombre annuel d'infarctus du myocarde peut être estimé de façon prudente à 2,14 millions⁶¹.

De 7,0%⁵⁵ à 18%⁶² des patients victimes d'un infarctus aigu du myocarde décèdent dans les 30 jours. A ce stade, la seule réponse du praticien est la transplantation cardiaque d'urgence, le cœur natif ne pouvant plus assurer la fonction de pompage.

⁵² 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)

⁵³ Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - American Heart Association and American Stroke Association

⁵⁴ Jhund PS et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation 2009;119:515-523.

⁵⁵ Purshouse K et al. Is There a Crisis in Heart Transplantation? Reflection over 10 Years. Open Journal of Organ Transplant Surgery, 2012, 2, 1-4

⁵⁶ Baumwol J. Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. J Heart Lung Transplant. 2011 Aug;30(8):888-95. Epub 2011 Apr 29.

⁵⁷ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 - European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847

⁵⁸ Site de la Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde - Mai 2007.

⁵⁹ Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update at a glance - American Heart Association and American Stroke Association.

⁶⁰ Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155-2165

⁶¹ Perspectives de la population mondiale - Révision de 2006, Organisation des Nations unies - Département des affaires économiques et sociales, 2007,

⁶² Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. Med Clin North Am. 2007 July; 91(4): 537-ix

En considérant une hypothèse moyenne de 12% (qui correspond au taux de mortalité à 30 jours aux États-Unis⁶³), ce sont ainsi plus de 250 000 personnes qui sont subissent chaque année un infarctus du myocarde fatal à très court terme.

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

Ainsi, considérant que :

- l'incidence moyenne est de 2‰ soit 2,14 millions de patients en Europe et aux États-Unis⁶⁴.
- 12% de ces patients décèdent à 30 jours faute d'une transplantation d'urgence⁶⁵ ;
- 65% de ces patients ont moins de 70 ans⁶⁶ ;
- plus des deux tiers de ces patients sont des hommes^{67,68} ;
- la compatibilité anatomique respective pour les hommes et des femmes du cœur CARMAT est de 86 et 14% respectivement (se référer au paragraphe 6.3.2.3 Miniaturisation) ;

Alors, le nombre de patients potentiels pour une indication dans l'infarctus aigu du myocarde lorsque le pronostic vital est engagé serait supérieur à 100 000.

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

A titre prospectif, on peut s'attendre dans les années à venir à ce que l'indication pour infarctus aigu du myocarde diminue, au profit de celle pour insuffisance cardiaque chronique, comme évoqué au paragraphe 6.2.1 Pathologie et étiologies de l'insuffisance cardiaque.

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

⁶³ http://www.cdc.gov/dhdsp/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16

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

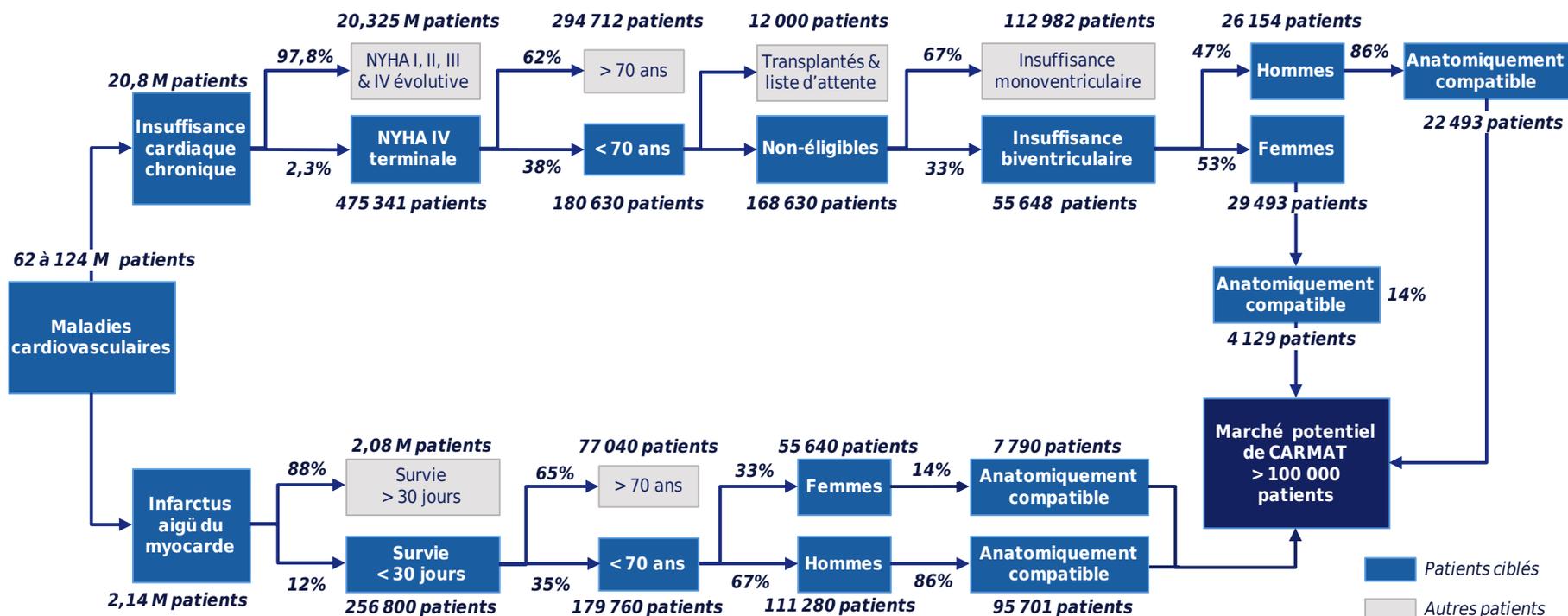
⁶⁵ http://www.cdc.gov/dhdsp/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16

⁶⁶ Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007 July; 91(4): 537-ix- Table 1

⁶⁷ Lundblad D et al. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: The Northern Sweden MONICA study 1985 - 2004. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008, 8:17

⁶⁸ Vaccarino V et al. Sex Differences in Mortality After Acute Myocardial Infarction Changes From 1994 to 2006. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1767-1774.

NOMBRE DE PATIENTS CIBLES DU CŒUR ARTIFICIEL TOTAL EN EUROPE⁶⁹ ET AUX ETATS-UNIS



Source CARMAT - Marché potentiel du cœur artificiel total

NOTE MÉTHODOLOGIQUE

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

⁶⁹ 51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie, incluant notamment l'Europe de l'Est, la Russie et les pays du Golfe.

6.4.2 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 6.2.4 Traitements disponibles). Des dispositifs médicaux alternatifs existent, – souvent regroupés sous le terme d'assistance circulatoire mécanique.

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 cas:

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

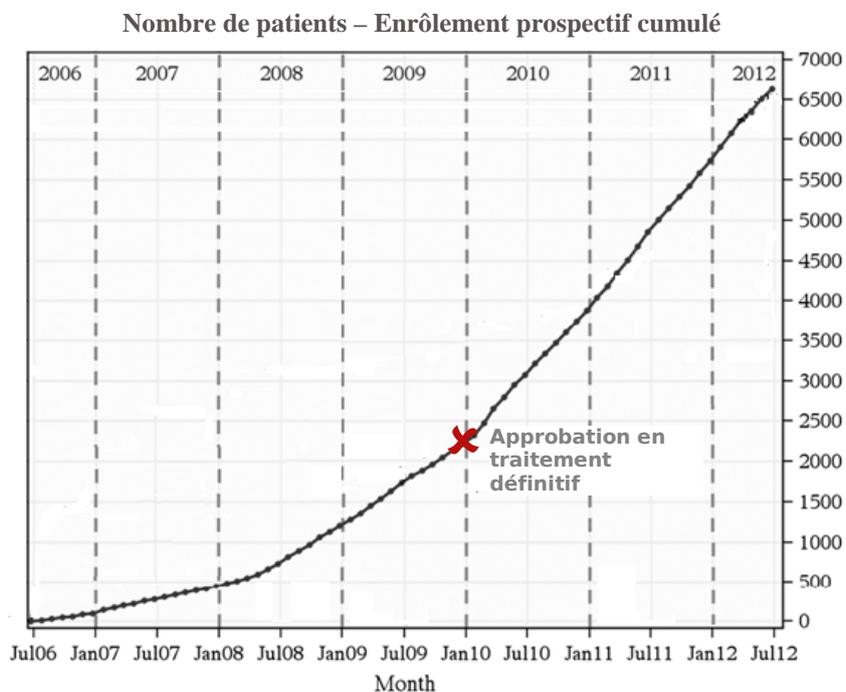
Le dispositif est implanté de manière temporaire jusqu'à ce qu'un greffon soit disponible ou que l'état du patient s'améliore suffisamment pour supporter l'opération. Compte tenu des complications thromboemboliques ou infectieuses des dispositifs disponibles, cette indication de court-terme était jusqu'à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

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

Cette indication était jusqu'à présent réservée à un très petit nombre de 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.

De plus, depuis la première approbation en 2010 par la FDA de cette indication pour le HeartMate® II, elle s'est considérablement développée, en Amérique du Nord mais aussi dans d'autres pays européens comme l'Allemagne. Depuis, la société HeartWare a entamé une étude clinique aux États-Unis pour obtenir cette indication et la société Syncardia a obtenu en mars 2012 la désignation de dispositif à usage compassionnel en traitement définitif de première intention (se référer au paragraphe 6.4.2.2 Cœurs artificiels orthotopiques totaux).

Compte tenu des bénéfices escomptés des nombreuses innovations du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT, et notamment ceux ayant pour objectif une utilisation de long-terme avec des complications réduites, CARMAT souhaite viser cette indication, en très forte croissance, et qui représente en 2012 44% des indications d'assistance circulatoire mécanique du registre nord-américain⁷⁰.



Source – adapté du Registre Interagences des Systèmes d'Assistance Circulatoire Mécanique (INTERMACS)⁷⁰

⁷⁰ Kirklin JK et al. The Fifth INTERMACS Annual Report. J Heart Lung Transplant 2012;32:141-56 - Février 2013
www.intermacs.org : 9 472 patients au 29 avril 2013
(Registre essentiellement nord-américain, un registre EUROMACS est en cours de création).

NB: 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 l / minute vs. 9 l 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.

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.

Les dispositifs peuvent ensuite être distingués en deux catégories :

6.4.2.1 Dispositifs d'Assistance Ventriculaire (DAV - Ventricular Assist Device : VAD)

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

Cependant, comme leur nom l'indique, ces dispositifs viennent en parallèle du cœur natif pour l'assister, compléter 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®, - et en challenger préminent la société HeartWare®. Thoratec® a annoncé avoir dépassé les 13.000 implants du HeartMate II® en 2012.

Ils peuvent en théorie assister le ventricule gauche (*Left Ventricular Assist Device - LVAD*) ou le droit (*Right Ventricular Assist Device - RVAD*) ou les deux. On parle dans ce dernier cas d'assistance biventriculaire (*BiVAD*). A 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 cœur gauche.

Néanmoins, la plus large diffusion des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche a entraîné une augmentation des besoins en assistance biventriculaire. En effet, le développement d'une insuffisance cardiaque droite est l'une des complications majeures des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. L'indication d'ajout d'un dispositif d'assistance ventriculaire droite (à la suite de l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche) représente jusqu'à 37% des cas⁷¹.

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 tardive⁷². Cela pourrait contribuer à une augmentation de l'utilisation de dispositifs biventriculaires, comme celui de CARMAT, en première intention.

Les dispositifs « miniatures » comme les pompes rotatives centrifuges se fixant sur les ventricules sont conceptuellement séduisants. Néanmoins, il reste de nombreux obstacles à leur utilisation définitive en indication biventriculaire.

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

Les pressions sanguines sont très différentes dans le cœur droit. Coté gauche, le sang doit irriguer tous les organes, le cerveau plus haut, les extrémités des membres, très loin. Coté 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.

A notre connaissance, aucun fabricant de dispositif d'assistance ventriculaire gauche implantable à pompe centrifuge ou axiale n'a soumis de dossier pour une approbation en tant que dispositif d'assistance ventriculaire

⁷¹ 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.

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.

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.

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

⁷² 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.

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.

droite⁷³.

Quelques dispositifs d'assistance ventriculaire gauche à pompe centrifuge et à débit constant ont été testés à titre expérimental pour l'assistance biventriculaire⁷⁴. 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.»⁷¹

Les options pour éviter cette complication majeure sont :

- la réduction de la vitesse de la pompe en dessous des valeurs recommandées, ce qui pourrait causer une thrombose de la pompe ou une instabilité du rotor⁷¹. Cette option doit donc être écartée car elle va à l'encontre de la conception même de la pompe.
- Le rétrécissement du conduit d'éjection, ce qui provoque l'augmentation de la résistance totale de la pompe et permet au volume nécessaire d'être pompé, tout en restant dans les limites de vitesse de rotation de la pompe.

Cependant, chez les patients avec une résistance vasculaire pulmonaire élevée, et en particulier non réversible, le rétrécissement devrait être moindre. [...] Un système de rétrécissement ajustable du conduit d'éjection serait donc souhaitable.⁷¹

Une étude animale présentée récemment concluait que « dans le cadre d'un support biventriculaire, l'ajustement du débit du dispositif d'assistance ventriculaire droit par réglage de la vitesse de rotation de la pompe est limité, même en utilisant un conduit d'éjection d'un diamètre réduit ».⁷⁵

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

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

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

De plus, les pompes à débit constant sont généralement réglées sur des vitesses de rotation basses permettant au ventricule gauche natif de créer une pression ventriculaire gauche, et de ce fait un débit pulsatile. Cependant, chez les patients très dégradés pour lesquels l'assistance biventriculaire est indiquée, le ventricule natif n'est plus en mesure de générer une pression ventriculaire gauche. Dans ce cas, la vitesse de rotation élevée requise de la pompe centrifuge engendre un débit non pulsatile. Chez ces patients, les fonctions rénales et hépatiques sont le plus souvent déjà compromises et les effets à long-terme d'un débit non pulsatile sur les organes n'ont pas été étudiés.

Aussi, dans le cadre de l'utilisation de deux systèmes, l'un à gauche et l'un à droite, la présence de 2 câbles percutanés augmente aussi sensiblement le risque d'infection, déjà élevé avec un seul système⁷⁶.

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

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

⁷³ HeartWare® Stockholder update – January 2010: <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MjYyMjF8Q2hpbGRJRDR0tMXxUeXBIPtM=&t=1>

⁷⁴ Hetzer R et al. Long-term biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump. J Heart Lung Transplant 2010;29:822-4.

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

⁷⁵ Meyer AL et al. Biventricular Implantation of the HeartWare HVAD in an Animal Study. 2011 Annual Meeting and Scientific Sessions, The International Society for Heart and Lung Transplantation <http://www.abstracts2view.com/ishlt/>

⁷⁶ Zierer A. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg. 2007 Aug;84(2):515-20.

L'assistance venant en parallèle du cœur natif, celui-ci continue à être soumis à une détérioration progressive. Notamment, l'expérience d'un support à long terme s'accumulant, il est constaté que des phénomènes de régurgitation de la valve aortique native⁷⁷ (jusqu'à 38% des patients) et d'arythmies ventriculaires graves⁷⁸ (jusqu'à 31% des patients) se manifestent rapidement à moyen terme. Ces complications peuvent nécessiter d'autres procédures, coûteuses ou risquées comme l'implantation d'une valve ou d'un défibrillateur. Elles n'existent évidemment pas dans le cas d'un remplacement. Elles peuvent en revanche conduire les patients souffrant de telles complications à la nécessité d'une transplantation urgente ou d'une implantation d'un dispositif de remplacement biventriculaire comme celui de CARMAT.

Aucun des dispositifs actuellement approuvés, conçus à l'origine pour une implantation de court-terme, en attente de transplantation, n'a encore développé de solutions efficaces permettant de prévenir les complications de l'implantation de matériaux thrombogènes.

Métaux et polymères, sauf si leur conception ou leur nature induit une protéinisation de surface, comme l'ePTFE et le péricarde bovin utilisés exclusivement par CARMAT pour toutes les surfaces en contact avec le sang, sont thrombogènes : ils activent la chaîne de coagulation et donc créent des caillots sanguins, pouvant potentiellement migrer dans des sites dangereux comme le cerveau - avec un risque d'AVC (jusqu'à 20% des patients⁷⁹) - ou les poumons, au risque d'embolies pulmonaires.

Pour limiter ces complications, ces dispositifs requièrent un traitement anticoagulant lourd et à vie (traitement de fluidification du sang). Ce traitement est contraignant, complexe et instable, et entraîne lui-même des complications⁸⁰ : trop, on risque des hémorragies sévères, pas assez, on risque une thrombose ou un AVC.

Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT est ainsi le seul dispositif conçu pour limiter les risques thromboemboliques par l'utilisation de matériaux - biologiques, hybrides ou synthétiques - à l'hémocompatibilité démontrée à long terme en usage clinique. Même si un traitement anticoagulant se révélait nécessaire, il serait limité en intensité et en contraintes, et pourrait plus facilement être interrompu temporairement en cas de nécessité.

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

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

A l'instar d'une procédure de transplantation cardiaque, ces dispositifs 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 Syncardia⁸¹.

Ce dispositif a été conçu dans les années 1970 et implanté pour la première fois en 1982, - sous le nom de Jarvik 7. Le patient a survécu 112 jours. En 1985, un patient atteint pour la première fois le stade de la transplantation après avoir survécu 9 jours avec ce cœur artificiel. En 1990, la FDA ferme la société Symbion, Inc., qui détenait les droits du Jarvik 7 et stoppe l'étude clinique en cours (IDE*) - en raison de violations de ses réglementations. La technologie est reprise par un centre universitaire en Arizona sous le nom de CardioWest™. Une nouvelle étude clinique redémarre en 1992 aux États-Unis, qui durera 10 ans et aboutira à l'approbation de la FDA en 2004 pour une indication d'attente de transplantation et au marquage CE en 2005. Entretemps, une nouvelle société à fonds privés, Syncardia Systems, Inc., est créée en 2001 pour préparer puis assurer la commercialisation. Syncardia a annoncé la 1000^{ème} implantation de son cœur artificiel en février 2012, soit 19 ans après le premier implant de décembre 1982. Le registre nord-américain Intermacs comptabilise 136 implants commercialisés (hors études)

⁷⁷ Toda K et al. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2011 Sep;92(3):929-34.

⁷⁸ Brenyo A et al. Risk of mortality for ventricular arrhythmia in ambulatory LVAD patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 May;23(5):515-20.

⁷⁹ Backes D et al. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg* (2012). doi: 10.1093/ejcts/ezs320.

⁸⁰ Rossi M et al. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*(2012)doi: 10.1093/icvts/ivs297.

⁸¹ www.syncardia.com - l'ensemble des informations concernant Syncardia sont tirées de leur site internet, sauf mention spécifique.

entre 2006 et 2012⁸².

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. Deux tuyaux percutanés en plastique d'environ 2 mètres de long (7 pieds) relie le dispositif au compresseur externe.

Jusqu'au marquage CE d'un premier compresseur portable sur chariot en 2006, tous les patients devaient rester connectés à l'hôpital sur un compresseur/ contrôleur de plusieurs mètres cubes, - familièrement appelé par les équipes soignantes « Big Blue », - et ce jusqu'à leur transplantation. Dans l'étude FDA (disponible sur le site de la Société), la durée moyenne d'attente était de 79 jours, avec un maximum de 411 jours et une survie à 48 semaines d'environ 50%. Cette première génération de compresseur portable a été approuvée au 2^{ème} semestre 2012 aux États-Unis, et la deuxième génération - le Freedom™ portable driver - y est en cours d'étude clinique, (marquage CE en 2010). La possibilité d'un retour à domicile pour attendre un greffon a eu un effet multiplicateur sur les ventes de Syncardia (400% de 2010 à 2012). Cela contribue bien entendu à la qualité de vie mais aussi à des économies substantielles pour les systèmes de santé.

Bien qu'il s'agisse d'implantations de relativement court-terme (79 jours en moyenne), le taux de complications⁸³ - notamment infectieuses (69,5% des 95 patients), hémorragiques (44%) et thromboemboliques (22%) est élevé - probablement pour les mêmes raisons que celles détaillées au paragraphe précédent concernant les systèmes d'assistance (conception et matériaux).

Par ailleurs, Syncardia a obtenu en 2012 et 2013 la désignation de *Humanitarian Use Device (HUD* : dispositif à usage compassionnel) pour l'indication de traitement définitif en première intention pour ses modèles de 70 cc et 50 cc, ainsi qu'une indication pédiatrique pour ce dernier, Cela pourrait lui permettre, après demande puis obtention de l'exemption correspondante (*HDE : Humanitarian Device Exemption*), de commercialiser un maximum de 4 000 dispositifs par an aux États-Unis pour chaque modèle dans ces indications.

CARMAT ne peut que se réjouir des succès réglementaires 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.

Par rapport à la transplantation, les avantages et inconvénients respectifs des systèmes actuels sont résumés dans le tableau suivant⁸⁴

	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 - Risque liés à l'immunosuppression : - Insuffisance rénale - Néoplasie (cancer) - Susceptibilité aux infections - Diabète - Hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépendance complète au dispositif - Autonomie dépendante d'une alimentation électrique continue - Infection du (des) câbles percutané(s) - Risque liés à l'anticoagulation - Hémorragies sévères - AVC <p><i>Dans le cas des assistances :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arythmies cardiaques graves - Régurgitation aortique.

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.

NB: Le cœur artificiel AbioCor® de la société Abiomed® n'est plus détaillé dans ce document. En effet, bien que le dispositif ait obtenu une autorisation compassionnelle (HDE) de la FDA en 2006, aucun implant ne semble avoir été effectué depuis 2009 et la société a depuis totalement réorienté sa stratégie vers l'indication d'attente de récupération (Bridge to Recovery : BTR) avec un système nommé Impella®. Les présentations aux investisseurs récentes disponibles sur le site de la société⁸⁵ ne mentionnent plus ni le produit AbioCor®, ni son marché. CARMAT considère donc qu'Abiomed® ne fait plus partie des acteurs du marché du

⁸² Kirklin JK et al. The Fifth INTERMACS Annual Report. J Heart Lung Transplant 2012;32:141-56 - Février 2013 (Registre essentiellement nord-américain, un registre EUROMACS est en cours de création).

⁸³ FDA (2004) - Summary of Safety and Effectiveness Data - PO30011 - disponible sur le site de la société ou sur celui de la FDA.

⁸⁴ 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

⁸⁵ www.abiomed.com - l'ensemble des informations concernant Abiomed® sont issues de leur site internet, sauf mention spécifique.

cœur artificiel ou de l'assistance à long terme. De même les autres projets – essentiellement universitaires – ne semblent pas avoir évolué depuis la précédente édition du présent document. Le lecteur est invité à se référer aux précédents documents de base ou de référence de la Société pour ces informations historiques, ainsi qu'au paragraphe 4.1.3 Risques liés à la concurrence.

6.4.3 Stratégie de commercialisation

La Société pourra commercialiser son produit dans toute l'Europe à compter de l'obtention du marquage CE. A ce jour, la Société envisage de procéder à cette commercialisation par l'intermédiaire d'une force de vente directe dans les principaux pays européens, au moins lors d'une première phase.

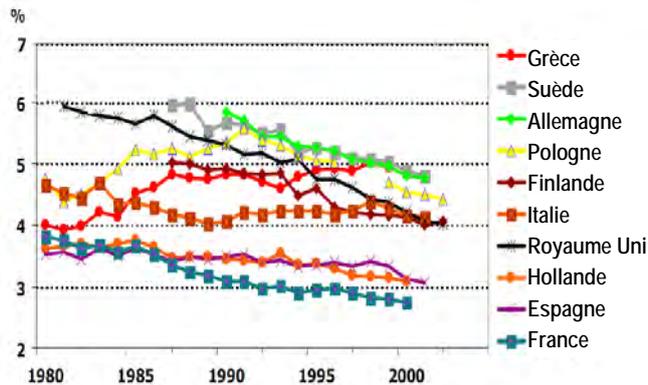
Le choix de cette option découle de deux facteurs :

- La nécessité d'un support technique et clinique 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 tout centre de chirurgie cardiaque.

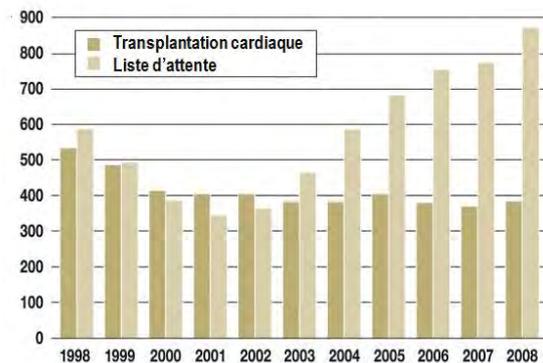
Cette approche devrait permettre des investissements progressifs. En effet, compte tenu du nombre très limité de greffons, le nombre de centres de transplantation cardiaque vraiment actifs – c'est-à-dire qui exploitent leur agrément et réalisent un volume suffisant de transplantations pour maintenir 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 (sur 79 centres de chirurgie cardiaque), 7 en France (sur 64 centres) 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.

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 procédures de remboursement pour l'innovation. L'Allemagne arrive en tête dans ces trois critères.



Mortalité des maladies cardiovasculaires (Europe)⁸⁶



Transplantation et liste d'attente - Allemagne⁸⁷

En 2012, pour une population 25% supérieure à celle de la France et une prévalence des maladies cardiovasculaires presque double, l'Allemagne⁸⁸ réalisait moins de transplantations cardiaques que la France⁸⁹ (324 vs. 398) et avait une liste d'attente de plus du triple (972 vs. 284).

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

En Allemagne, un patient ayant besoin d'une transplantation se voit d'emblée offrir le choix entre un greffon ou un dispositif, en pleine connaissance du fait que le choix d'un dispositif le retire de la liste prioritaire pour un greffon. Néanmoins, il a été démontré que choisir un dispositif, lorsqu'il ne s'agit pas d'un choix de toute dernière minute

⁸⁶ Adapté de : European Heart Network – Cardiovascular statistics 2008 - <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.

⁸⁷ Traduit 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):471-477.

⁸⁸ Eurotransplant (registre des dons d'organes et transplantations pour l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Autriche, la Croatie et la Slovaquie). <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Year-Statistics-20113.pdf>

⁸⁹ Activité de prélèvement et de greffe : organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2010 - Edition octobre 2011 - Extraction des données mars 2011 – Site de l'Agence de Biomédecine.

quand la situation est très dégradée, donne au patient la même espérance de vie qu'avec une transplantation^{90,91}.

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

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

Le développement d'une approche commerciale du marché américain est prématurée à ce stade, mais réclamerait probablement une association.

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

Il est à noter que l'absence de remboursement n'est pas synonyme d'absence de ventes et de revenu. En effet, les hôpitaux disposent de budgets propres pour financer l'innovation et des dispositifs de financement pré-remboursement existent dans de nombreux pays.

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 d'autre part, de spécialistes du remboursement et de la négociation avec les groupements d'hôpitaux ou les assureurs publics ou privés.

6.4.4 Stratégie industrielle

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

6.4.4.1 *Le choix d'un modèle d'intégration*

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

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

La Société a donc adopté un modèle d'intégration : elle conçoit et spécifie, mais confie la fabrication de la plupart des éléments à des sous-traitants spécialisés, reconnus dans leur domaine d'activité et sélectionnés à l'issue de consultations rigoureuses – éléments qu'elle intègre ensuite dans sa salle blanche.

CARMAT intègre des composants et sous-ensembles provenant de fournisseurs très différents par leur taille, leurs méthodes et leur domaine de compétences. 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 TPE 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,

⁹⁰ Komoda T et al. Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant J Heart Lung Transplant. 2008 Oct;27(10):1108-14.

⁹¹ Beyersdorf F. Heart Transplant and Artificial Heart Systems. Dtsch Arztebl Int. 2009 July; 106(28-29): 469-470.

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 bioprothétique total. 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, et comme annoncé lors de l'augmentation de capital en juillet 2011, la Société poursuit activement une stratégie de développement de deuxième source, 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.

6.4.4.2 *La production internalisée et les capacités de production*

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

La salle blanche dont dispose CARMAT est complètement achevée. Elle 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.

Plus de trente prothèses ont été produites ou reconditionnées pour les besoins des tests précliniques, une dizaine de prothèses supplémentaires sont en cours de fabrication pour réaliser les essais cliniques. Il est à noter que l'implantation de chaque patient requière que deux prothèses soient présentes dans le centre d'implantation pour une procédure, au cas où un problème – par exemple de dé-stérilisation accidentelle – se produirait.

La Société a comme objectif de produire environ 25 systèmes en 2013, et d'atteindre un rythme de production de l'ordre de 40 systèmes par mois en 2017. La capacité de production maximum au sein de la salle blanche de CARMAT est de 200 prothèses par an. Des capacités de production supplémentaires devront être considérées pour des volumes plus importants.

6.4.4.3 *Les principaux partenaires*

Dans le cadre du financement OSEO Innovation (se référer au paragraphe 22 Contrats importants), le projet de cœur artificiel total 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 SANTE 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 total, DEDIENNE SANTE 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.
- IREIS (anciennement dénommé HEF R&D) est une filiale du groupe HEF, spécialisé dans l'ingénierie des surfaces et à l'origine de l'invention de nombreux traitements et revêtements de surface à usage tribologique ou anti-corrosion. Dans le cadre du projet de cœur artificiel total, IREIS réalise la qualification du groupe moto-pompes, qui représente une partie sensible 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 total, PAXITECH développe une pile à combustible qui serait utilisée à terme comme source d'énergie externe portable et qui apportera une autonomie de plus de douze heures au patient. PAXITECH réalise également l'intégration de la pile à combustible avec le réservoir d'hydrogène de façon à obtenir une solution alternative aux batteries portables.
- Forte d'une expérience de presque 50 ans (société créée en 1959), VIGNAL ARTRU INDUSTRIES (« VAI – groupe Pack'Aero») est une PME spécialisée dans la réalisation de microsystèmes mécaniques de haute précision. Dans le cadre du projet de cœur artificiel total, VAI produit les ensembles « groupe moto-pompes » (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 groupes moto pompes.

6.4.5 Stratégie réglementaire

6.4.5.1 Contexte 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. L'audit annuel de re-certification a lui aussi été franchi avec succès en mai 2012.

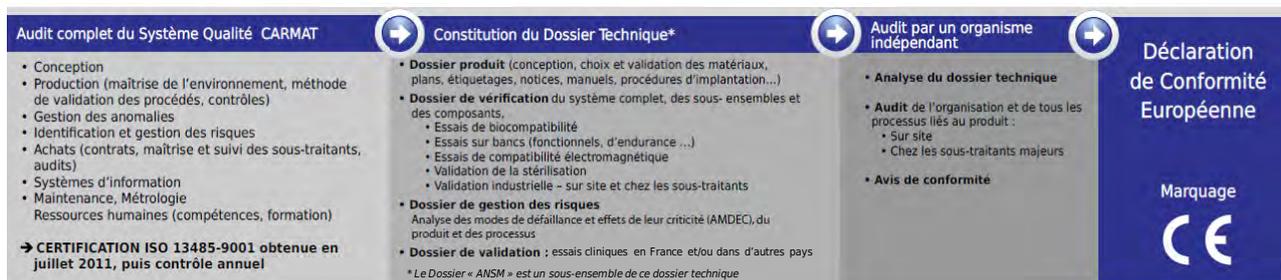
Les Exigences Essentielles mentionnées dans les diverses directives applicables aux dispositifs médicaux, sont les suivantes. Les dispositifs médicaux ne doivent pas compromettre l'état clinique ni la sécurité des patients. Ils ne doivent en outre pas présenter de risques pour les personnes qui les implantent, 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 le 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 le rythme de recrutement des patients, le dossier de marquage CE sur le projet de cœur artificiel total pourrait être soumis en 2014. Le processus de validation prend alors en général de six semaines à trois mois. Ce processus est résumé dans l'illustration ci-après.



Source CARMAT - Procédure de marquage CE (adapté de la Lettre aux Actionnaires CARMAT n°1 - Janvier 2012)

6.4.5.2 Réglementation américaine

La mise sur le marché du cœur CARMAT aux États Unis d'Amérique est conditionnée par l'obtention d'un PMA (« Pre-Market Approval ») délivré par la FDA (« Food & Drug Administration »). Avant le dépôt de demande d'obtention de ce PMA auprès de la FDA, CARMAT devra compléter le dossier clinique existant avec les données issues d'une nouvelle étude clinique portant sur une plus large population.

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, basée, entre autre, sur l'ensemble des données précliniques (essais techniques, essais animaux, etc.) et des données cliniques recueillies dans d'autres pays.

Dans une optique de prudence et pour ne pas disperser ses efforts au moment du lancement commercial en Europe, la Société a pour l'instant prévu d'attendre une année après le lancement commercial européen pour débiter des activités d'ordre réglementaire aux États-Unis.

Cette stratégie prudente pourrait permettre d'une part, d'intégrer certaines données cliniques acquises en Europe dans le dossier FDA (l'ensemble des centres européens retenus pour les études sont en effet agréés) et d'autre part d'autofinancer – au moins en partie – ce nouvel effort réglementaire.

6.4.6 Stratégie d'innovation - applications des savoir-faire

CARMAT est une jeune entreprise qui a à peine cinq ans d'existence, mais elle bénéficie déjà, grâce à son historique sur le projet de cœur artificiel total bioprothétique et grâce à ses équipes, d'un double savoir-faire exceptionnel et unique issu 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 total.

Son mode de fonctionnement, ses méthodologies et ses processus de développement sont identiques à celui d'un grand groupe dans la gestion d'un projet aussi complexe que celui du cœur artificiel total bioprothétique.

L'apport médical, au travers notamment du Professeur Alain Carpentier, a permis à la Société d'établir une expérience et un savoir-faire dans les domaines de la connaissance de la physiologie du corps humain, du développement d'une bioprothèse complexe, de la simulation du circuit vasculaire humain et de la mise au point de matériaux hémocompatibles.

L'apport de l'aéronautique et du spatial du Groupe EADS et son expérience acquise dans les satellites notamment, s'est concrétisé par la mise en œuvre d'une expertise de haute technicité acquise en informatique et électronique embarquée. Les systèmes miniaturisés de contrôle et de traitement de l'information ont permis à la Société de mettre en place des outils de mesure et de détection d'anomalies fiables visant à s'assurer du bon fonctionnement de la bioprothèse CARMAT.

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 eue 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 ainsi, au-delà du domaine du cœur artificiel total, s'atteler dans le futur au développement de nouvelles bioprothèses complexes à régulation physiologique autonome implantables pour d'autres organes du corps humain. Des dispositifs originaux simples dérivés de la recherche déjà réalisée par CARMAT et des brevets détenus, notamment en ce qui concerne les matériaux hémocompatibles pourraient aussi être développés. Des produits dérivés de brevets déjà déposés – notamment dans les domaines de la simulation numérique et les ancillaires d'implantation – pourraient donner également lieu à une exploitation commerciale ou à la cession de droits. Des services originaux pourraient être commercialisés.

Toutefois, la Société ne prévoit pas de consacrer de ressources à ces applications potentielles tant que le projet de cœur artificiel n'a pas abouti. En revanche, elle poursuit une politique agressive de protection de sa propriété intellectuelle (se référer au paragraphe 11 Recherche et développement, brevets et licences) et assure une veille technologique permanente des technologies et méthodes correspondant à ses domaines d'activité.

6.4.7 Calendrier prévisionnel du projet

Au jour d'enregistrement du présent document, le calendrier prévisionnel du projet est ainsi le suivant :

Période	1 ^{er} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	2014	2015
Activités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activités précliniques ▪ Mise en place d'un plan d'essais cliniques international ▪ Obtention d'autorisations d'essai clinique en France ou dans d'autres pays ▪ Formation des centres internationaux 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de faisabilité ▪ Activités requises pour l'obtention des autorisations nécessaires à l'étude pivot en France ou dans d'autres pays. ▪ Introduction de nouveaux systèmes externes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soumission du dossier de marquage CE ▪ Recrutement de la force de vente ▪ Lancement commercial en Europe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Montée en puissance de l'outil industriel ▪ Initiation des activités réglementaires aux États-Unis

La Société peut obtenir le marquage CE sans avoir obtenu l'accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques sur l'homme en France, dès lors que la Société aura procédé à des tests cliniques concluants sur l'homme dans d'autres pays.

Néanmoins, l'obtention de cet accord de l'ANSM de procéder à des essais cliniques en France est nécessaire à la perception éventuelle des versements OSEO et notamment l'étape clé n°4, correspondant à une subvention de 2,9 M€, et à une avance remboursable de 3,8 M€, soit un encaissement maximum de 6,7 M€ (se référer au paragraphe 22.1.3 Étapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet – et suivants).

En conséquence la Société poursuit les tests précliniques requis et vise un dépôt formel de demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM en fin de 1^{er} semestre 2013. La poursuite de l'expérimentation animale requise par l'ANSM au 1^{er} trimestre 2013 (se référer au paragraphe 6.3.3.1 en page 59 et suivantes) explique l'essentiel du décalage entre le calendrier présenté ci-dessus et celui publié dans le document de référence précédent, enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 12 septembre 2012 sous le numéro R.12-044.

Ce calendrier est basé sur l'ensemble des éléments dont la Société a connaissance à ce jour. Toutefois, dans un contexte d'innovation technologique, industrielle et réglementaire, des éléments peuvent se révéler postérieurement à la publication de ce document, qui pourrait influencer ce calendrier de manière positive ou négative. Le lecteur est invité à se référer au paragraphe 4. Facteurs de risques, pour une appréciation éclairée de ce calendrier, ainsi qu'aux communiqués réguliers de la Société sur l'avancement du projet.

7 ORGANIGRAMME

7.1 ORGANISATION DU GROUPE

La Société ne fait pas partie d'un groupe.

7.2 FILIALES ET PARTICIPATIONS

La Société ne détient ni filiale, ni participation.

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES

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

Société titulaire du bail	Adresse	Nature des locaux	Surface	Date d'entrée en vigueur	Échéance	Loyers 2011 (charges incluses)
CARMAT	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy Villacoublay	Locaux d'activité	1053 m ²	1/02/2009	31/01/2018	266 655,35 €
CARMAT	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	01/10/2010	30/09/2019	135 614,84€
CARMAT	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	01/07/2011	31/03/2013 ⁽¹⁾	103 102,33 €

⁽¹⁾ Un nouveau bail, prenant effet le 1^{er} avril 2013, a été signé par la Société pour ces locaux, portant l'échéance au 31/03/2022

La Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et de ses effectifs à court et à moyen terme.

8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

Dans la conception du cœur artificiel total bioprothétique, la Société est soumise à des risques chimiques et biologiques (en utilisant notamment du péricarde animal traité chimiquement) la contraignant à mettre en place des mesures de préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation et la mise au rebut de matières dangereuses. La Société se conforme à ces réglementations.

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

Le présent chapitre est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de CARMAT pour ses quatre premiers exercices. Les exercices, d'une longueur de 19 mois, 12 mois, 12 mois et 12 mois se sont clos, respectivement, le 31 décembre 2009, 31 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 31 décembre 2012. La Société ne possède pas de filiale et n'établit, par conséquent, pas de comptes consolidés mais seulement des comptes sociaux en normes françaises.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du présent document de référence.

Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 « Aperçu des activités de la Société » du présent document de référence. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des états financiers de l'exercice clos au 31 décembre 2012, dont l'annexe fait partie intégrante, et qui sont présentés au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

9.1 PRINCIPAUX PRODUITS ET CHARGES DE LA SOCIÉTÉ CARMAT

Créée en juin 2008, CARMAT est une société de recherche et développement visant à développer un cœur artificiel orthotopique et bioprothétique totalement implantable équipé de son système d'alimentation en énergie électrique et de son système de diagnostic à distance.

La Société qui a pour objectif de traiter une maladie dont l'issue est fatale, pourrait ainsi apporter une réponse à un besoin de santé publique aux implications socio-économiques majeures pour lequel aucune thérapie n'existe à ce jour.

L'activité de la Société, qui bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis 2008, est exclusivement consacrée, à ce jour, au développement du cœur artificiel total, qui se décompose en trois phases :

- une phase de préparation comprenant l'étude, de développement des sous-ensembles et d'intégration et qualification de prototypes ;
- une phase de mise au point, de qualification et de validation ;
- une phase de validation clinique humaine, en parallèle des activités complémentaires de validation requises par le dossier technique de marquage CE.

Si la Société a été créée en juin 2008, son activité opérationnelle n'a démarré effectivement qu'à compter du quatrième trimestre 2008 à l'issue :

- des opérations d'apports en nature d'actifs incorporels (brevets) et corporels réalisés par Matra Défense (Groupe EADS) et l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier, pour lesquels un commissaire aux apports a établi un rapport, concluant sur le fait que « *la valeur des apports s'élevant à 960 000 euros, n'est pas surévaluée et qu'en conséquence, la valeur de l'apport est au moins égale au montant de l'augmentation de capital de la société bénéficiaire de l'apport, la société CARMAT SAS, majorée de la prime d'apport* » ; et
- de l'arrivée des premiers salariés, anciens salariés du Groupe EADS où ils travaillaient sur le projet de cœur artificiel total.

Les comptes de CARMAT ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la Réglementation Comptable).

9.1.1 Produits d'exploitation

Depuis sa création, la Société a été en phase de recherche et développement et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires. Aucune commercialisation n'est prévue en 2013. Le financement du programme a été assuré par les fonds propres de la Société, provenant de levées de fonds réalisées auprès de ses principaux actionnaires (Matra Défense (Groupe EADS), l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier et les fonds gérés par Truffle Capital), par des subventions pour la recherche et des avances remboursables accordées, par des fonds levés au moment de l'introduction en bourse et par des augmentations de capital.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2012, les produits d'exploitation ont décliné de 99,7% pour représenter 17 989 euros exclusivement constitués :

- d'une subvention de l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie pour l'emploi d'un doctorant pour un montant de 10 500 euros ;
- de reprises sur provisions pour un montant de 7 489 euros.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2011, les produits d'exploitation se sont accrus de 20,9 % pour représenter 6 101 753 euros exclusivement constitués :

- de subventions d'exploitation pour un montant de 6 051 177 euros
- de reprises sur provisions pour un montant de 50 576 euros.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2010, les produits d'exploitation se sont accrus de 4,7% pour représenter 5 048 697 euros exclusivement constitués de subventions d'exploitation :

- une subvention d'un montant de 4 297 697 euros accordée par OSEO Innovation, au titre des dépenses couvrant la période du 1er janvier au 31 octobre 2010, pour un montant net 3 090 110 euros et à la quote-part de subvention encaissée le 3 janvier 2011 et correspondant aux dépenses engagées pour la période du 1er novembre au 31 décembre 2010, soit 1 207 587 euros, figurant à l'actif en produits à recevoir au 31 décembre 2010 ;
- une subvention d'un montant de 750 000 euros correspondant au solde de la subvention octroyée par le Conseil Général des Yvelines à la Société, dont 450 000 euros ont été reçus sur l'exercice clos le 31 décembre 2010 et 300 000 euros le 4 février 2011. L'ensemble des dépenses de recherche ayant été engagé au 31 décembre 2010, l'intégralité de la subvention a été reconnue en résultat sur l'exercice 2010;
- des subventions diverses reçues pour 1 000 euros.

Au cours de son premier exercice de 19 mois clos le 31 décembre 2009, la totalité des produits d'exploitation réalisée (4 822 638 euros) se décomposait en :

- une subvention d'un montant de 4 072 638 euros accordée par OSEO Innovation ;
- une subvention d'un montant de 750 000 euros octroyée par le Conseil Général des Yvelines.

9.1.2 Charges d'exploitation

Au cours de l'exercice 2012, les charges d'exploitation se sont élevées à 22 403 502 euros contre 22 192 807 euros pour l'exercice précédent (+0,9%%), correspondant pour l'essentiel aux frais de recherche de Société qui sont comptabilisés en charges de l'exercice.

Ces activités de recherche se sont concentrées autour de trois axes principaux :

- les achats (autres que matières premières) et charges externes pour un montant de 16 467 584 euros contre 16 276 476 euros pour l'exercice précédent.
- les frais de personnel pour un montant de 4 183 804 euros contre 4 156 960 euros pour l'exercice précédent ;
- les charges d'amortissement des immobilisations acquises pour la phase de recherche et développement pour un montant de 1 473 858 euros contre 1 496 234 euros pour l'exercice précédent.

Le résultat d'exploitation ressort pour l'exercice à -22 385 513 euros au 31 décembre 2012 contre -16 091 054 euros pour l'exercice précédent.

9.1.3 Résultat financier

Le résultat financier correspond principalement à la rémunération des différentes valeurs mobilières de placement (certificats de dépôt) et instruments financiers (comptes à terme) déduction faite des intérêts courus sur les avances remboursables accordées par OSEO Innovation dans le cadre du financement des activités de recherche de la Société. En 2012, le résultat financier a été positif avec un gain de 110 099 euros contre un gain de 97 271 euros en 2011, une perte de 20 807 euros en 2010 et un gain de 77 636 euros en 2009.

9.1.4 Résultat de l'exercice

La Société a opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre des années civiles 2009, 2010 et 2011. Cette option est maintenue pour l'exercice 2012. Le dispositif CIR consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les consommables, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le compte de résultat de la période fait apparaître un Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 5 015 433 euros, décomposé comme suit :

- 5 022 922 euros au titre du Crédit d'Impôt Recherche pour la période du 01/01/2012 au 31/12/2012 contre 2 566 103 euros enregistrés au titre de 2011
- -7 489 euros au titre de la régularisation du Crédit d'Impôt Recherche de l'année 2011, par comparaison entre le montant comptabilisé à la clôture de l'exercice 2011 (2 566 103 euros) et le montant remboursé par l'administration fiscale en juillet 2012 (2 558 614 euros)

Après prise en compte du résultat exceptionnel de 70 290 euros et du Crédit d'Impôt Recherche de -5 015 433 euros, l'exercice clos le 31 décembre 2012 se solde par une perte de 17 189 691 euros, en augmentation de 27,9%% comparée à la perte de l'exercice 2011 qui élevait à 13 441 022 euros. La perte de l'exercice clos au 31 décembre 2010 s'élevait à 7 736 485 euros. La perte du premier exercice clos au 31 décembre 2009 s'élevait à 4 722 004 euros.

9.2 PRINCIPAUX ÉLÉMENTS BILANTIELS DE LA SOCIÉTÉ CARMAT

9.2.1 Principaux éléments de l'actif

Au 31 décembre 2012, le total de bilan de la Société s'élevait à 19 696 896 euros contre 37 426 083 euros au 31 décembre 2011 contre 21 047 688 euros au 31 décembre 2010 et 6 051 723 euros au 31 décembre 2009.

L'actif immobilisé d'un montant de 2 266 763 euros (contre 3 147 942 au 31 décembre 2011) correspondait à :

- des immobilisations corporelles (1 556 204 euros) : installations techniques, matériels, outillages de mesure et spécifiques, salle blanche, agencements salle grise et bureaux... nécessaires pour la préparation des essais cliniques décrite précédemment ;
- des immobilisations incorporelles (168 468 euros) composées de brevets, licences et logiciels,
- des immobilisations financières (542 090 euros) correspondant aux actifs du contrat de liquidité portant sur les actions de la société et aux dépôts de garantie liés aux contrats de location des locaux de la Société..

Les 17 430 133 euros restants représentaient principalement :

- des créances (6 092 119 euros) sur l'État : principalement le CIR 2012 (5 022 922 euros) et la TVA déductible ou remboursable (1 028 677 euros) ;
- de la trésorerie et des valeurs mobilières de placement (11 134 438 euros).

Au cours de l'exercice 2012, le total de bilan a été divisé par 1,9 fois pour s'établir à 19 696 896 euros.

L'actif immobilisé décroît de 28%, notamment en raison de la réduction du poste des immobilisations en cours (184 621 euros en 2012 contre 476 583 euros en 2011) et de la baisse du poste Installations techniques, matériels, outillages de mesure et spécifiques (725 017 euros en 2012 contre 1 262 724 euros en 2011).

L'actif circulant a été divisé par 2 pour s'établir à 17 430 133 euros au 31 décembre 2012 (contre 34 278 141 euros à la clôture précédente).

9.2.2 Principaux éléments du passif

Sur les 6 051 723 euros de total de bilan au 31 décembre 2009, les capitaux propres représentaient 3 527 996 euros se décomposant en :

- 8 250 000 euros de capital et de primes d'émission consécutifs aux trois augmentations de capital réalisées les 28 juin, 30 septembre et 1^{er} octobre 2008 :
 - 40 000 euros d'augmentation de capital en numéraire lors de la constitution de la Société au 28 juin 2008 (20 000 euros par Matra Défense (Groupe EADS) et 20 000 euros par le Professeur Alain Carpentier) ;
 - 960 000 euros d'augmentation de capital par apport en nature, le 30 septembre 2008, d'actifs incorporels et corporels par Matra Défense (Groupe EADS) et l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier ;
 - 7 250 000 euros d'augmentation de capital en numéraire le 1^{er} octobre 2008 (5 millions d'euros par les fonds gérés par Truffle Capital et 2,25 millions par Matra Défense (Groupe EADS) et le Professeur Alain Carpentier).
- et une perte pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 de 4 722 004 euros.

S'ajoutaient à ces capitaux propres, essentiellement :

- 546 304 euros d'avances remboursables consenties par OSEO Innovation, et
- 1 960 704 euros de dettes d'exploitation (fournisseurs, fiscales et sociales, sur immobilisations).

Au 31 décembre 2010, le total du passif de bilan de la Société s'élevait à 21 047 688 euros, soit une multiplication par 3,5 par rapport à 2009. Ce total se compose principalement de :

- 25 932 563 euros de capital et de prime d'émission consécutifs aux sept augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice 2010 dont 14 187 621 euros levés lors de l'introduction en bourse de la Société en juillet 2010 (se référer au chapitre 20 « Trésorerie et Capitaux ») ;
- -12 458 489 euros de pertes 2010 et de report à nouveau négatif ;
- 2 018 892 euros d'avances remboursables consenties par OSEO Innovation ;
- 4 186 770 euros de dettes aux fournisseurs et comptes rattachés.

Au 31 décembre 2011, le total du passif de bilan de la Société s'élevait à 37 426 083 euros, soit une multiplication par 1.8 par rapport à 2010. Ce total se compose principalement de :

- 52 790 430 euros de capital et de prime d'émission dont 26 669 533 euros levés lors de l'augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription effectuée par la Société en août 2011 sur le marché Alternext de Nyse-Euronext Paris (se référer au chapitre 10 « Trésorerie et Capitaux ») ;
- -25 899 510 euros de pertes 2011 et de report à nouveau négatif ;
- 3 743 141 euros d'avances remboursables consenties par OSEO Innovation ;

- 4 992 835 euros de dettes aux fournisseurs et comptes rattachés.

Au 31 décembre 2012, le total du passif de bilan de la Société s'élevait à 19 696 896 euros, soit une division par 1,9 par rapport à 2011. Ce total se compose principalement de:

- 53 030 430 euros de capital et de prime d'émission dont 178 400 euros par exercice de 892 BCE-2009-2 et 61 600 euros par exercice de 308 BCE-2009-1 au cours de l'exercice 2012 (se référer au chapitre 10 « Trésorerie et Capitaux ») (se référer au chapitre 10 « Trésorerie et Capitaux ») ;
- -43 089 202 euros de pertes 2012 et de report à nouveau négatif ;
- 3 743 141 euros d'avances remboursables consenties par OSEO Innovation ;
- 4 012 870 euros de dettes aux fournisseurs et comptes rattachés.
-

10 TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ

Données en euros	31 décembre 2012	31 décembre 2011	31 décembre 2010	31 décembre 2009 ⁽¹⁾
Capitaux propres	9 941 228	26 890 919	13 474 075	3 527 996
Autres Fonds Propres - Avances conditionnées	3 743 141	3 743 141	2 018 892	546 304
Dette financière brute	460 054	217 066	78 096	12 219
Trésorerie et équivalents de trésorerie	11 134 438 ⁽²⁾	29 369 693	11 415 823	712 837
Endettement financier net	- 10 674 384	- 29 152 627	-11 337 727	-700 618
Endettement financier net sur capitaux propres	N/A	N/A	N/A	N/A

⁽¹⁾ Exercice de 19 mois

⁽²⁾ La trésorerie est constituée :

- des instruments de trésorerie correspondant à des comptes à terme d'un montant total de 5 006 854 euros.
- des liquidités disponibles en caisse ou en banque enregistrées à leur valeur nominale (6 127 584 euros).

Depuis la clôture de l'exercice clos au 31 décembre 2012, aucun évènement significatif n'a affecté les capitaux propres de la Société, ni le faible niveau de risque attaché aux placements de trésorerie.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Président compte tenu, notamment, des éléments suivants :

- Le niveau de la trésorerie, des instruments de trésorerie et des valeurs mobilières de placement mobilisables au 31 décembre 2012, soit un montant total de 11 134 438 euros ;
- Le versement des subventions (3 033K euros) et avances remboursables (10 764K euros) restant à percevoir d'ici à la fin du projet dans le cadre du programme d'aide OSEO signé en 2009 ;
- Le remboursement attendu en juillet 2013 du Crédit Impôt recherche pour un montant de 5 022 922 euros.

10.2 FLUX DE TRESORERIE

Se référer à la section 5.2 « Investissements » et au paragraphe 20 « Informations financières concernant le Patrimoine, la Situation financière et les Résultats de la Société » du présent document de référence.

10.3 CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

10.3.1 Dettes bancaires et avances remboursables

Jusqu'à présent, la Société a financé ses investissements grâce à ses fonds propres ou quasi-fonds propres provenant de levées de capitaux successives réalisées auprès de ses actionnaires, des subventions et d'avances remboursables accordées par OSEO Innovation (se référer au chapitre 22 « Contrats importants ») et le Conseil Général des Yvelines et des augmentations de capital réalisées dans le cadre de l'introduction de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext en juillet 2010 (augmentation de capital d'un montant net de 14,2 millions d'euros (option de surallocation incluse) et de l'augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext en août 2011 pour un montant de 26,7 millions d'euros (primes nettes comprises).

Par conséquent, la Société ne dispose pas de ressources financières de type bancaire compte tenu de la nature même de ses activités, les emprunts et dettes financières divers figurant au bilan à la clôture 2012 correspondant principalement aux intérêts courus sur avances remboursables. Ces avances remboursables, d'un montant de 3 743 141 euros au 31 décembre 2012 (inchangé par rapport au 31 décembre 2011), sont classées au passif du bilan en Autres fonds propres conformément aux dispositions du code de commerce et du plan comptable général. Comme le précise la note 6.1.1 de l'annexe des comptes annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2012, ces avances deviendront remboursables en cas de succès du projet. Les intérêts courant sur ces avances sont provisionnés prorata temporis.

État des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers	460 054		460 054	
Fournisseurs et comptes rattachés	4 012 870	4 012 870		
Personnel et comptes rattachés	722 240	722 240		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	575 416	575 416		
Autres impôts et taxes et assimilés	16 246	16 246		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	148 669	148 669		
Autres dettes	3 698	3 698		
Total	5 939 193	5 479 139	460 054	

10.3.2 Dettes de crédit-bail

Néant.

10.3.3 Obligations convertibles

Les obligations d'un montant total de 2 000 000 euros émises sur décision de l'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 7 mai 2010, ont été converties de manière automatique en actions ordinaires nouvelles de la Société à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext.

Aucun autre emprunt obligataire émis par la Société n'existe à la date du présent document de référence.

10.3.4 Autres moyens de financement

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2012 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a été en phase de recherche et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires. Le financement du programme a été assuré :

- par l'augmentation des capitaux propres de la Société, provenant essentiellement de la seconde levée de fonds effectuée en août 2011 sur le marché Alternext Paris de NYSE - avec droit préférentiel de souscription et par l'exercice de BCE-2009-1 et de BCE 2009-2 au cours de l'exercice 2012 :
 - L'exercice de 892 BCE-2009-2 en 2012 a permis la réalisation d'une augmentation de capital globale d'un montant de 892 euros, pour le porter de 165 111,80 euros à 166 003,80 euros, par émission de 22 300 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 52 625 318 euros à 52 802 826 euros.
 - L'exercice de 308 BCE-2009-1 en 2012 a permis la réalisation d'une augmentation de capital, d'un montant de 308 euros, pour le porter de 166 003,80 euros à 166 311,80 euros, par émission de 7 700 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. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 52 802 826 euros à 52 864 118 euros ;
 - L'exercice de 116 BCE-2009-2 en 2013 a permis la réalisation d'une augmentation de capital, d'un montant de 116 euros, pour le porter de 166 311,80 à 166 427,80 euros, par émission de 2 900 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 52 864 118 euros à 52 887 202 euros ;
- Et par une subvention de l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie pour l'emploi d'un doctorant pour un montant de 10 500 euros.

10.4 RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUÉ SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIÈRE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPÉRATIONS DE L'ÉMETTEUR

Néant.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES

Le contrat OSEO Innovation prévoit le versement d'une somme totale de 17 442 639 euros au titre de subventions, dont 3 032 793 millions d'euros restaient à percevoir au 31 décembre 2012 d'ici à la fin du projet. Il prévoit en outre le versement d'une somme totale de 14 507 324 euros au titre d'avances remboursables, dont 10 764 169 euros restaient à percevoir au 31 décembre 2012 d'ici à la fin du projet (se référer au chapitre 22 Contrats importants).

La Société a en outre opté pour le Crédit d'Impôt Recherche au titre de l'année 2012. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée en 2010 et en 2011. Le Crédit d'Impôt Recherche afférent à l'exercice 2012 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat et figure sur la ligne « autres créances » du bilan. Le compte de résultat de la période fait apparaître un Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de -5 015 433 euros, décomposé comme suit :

- 5 022 922 euros au titre du Crédit d'Impôt Recherche pour la période du 01/01/2012 au 31/12/2012 contre 2 566 103 euros enregistrés au titre de 2011
- -7 489 euros au titre de la régularisation du Crédit d'Impôt Recherche de l'année 2011, par comparaison entre le montant comptabilisé à la clôture de l'exercice 2011 (2 566 103 euros) et le montant remboursé par l'administration fiscale en juillet 2012 (2 558 614 euros).

11 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Se référer aux paragraphes 6.3.3 Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel total, 6.4.6 Stratégie d'innovation - applications des savoir-faire, et à la note 5.2 de l'annexe comptable au paragraphe 20.1.1 Comptes sociaux de CARMAT au 31 décembre 2011 en normes françaises du présent document de référence.

11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur des dispositifs médicaux. CARMAT dépose régulièrement des demandes de brevets afin de protéger ses innovations.

11.2.1 Brevets

Le portefeuille de brevets de CARMAT se compose de dix brevets détenus en nom propre, classés en deux catégories, d'une part les brevets liés à l'architecture du projet de cœur artificiel total et d'autre part les brevets liés aux matériaux hémocompatibles et aux sous ensembles de la prothèse.

Ces brevets sont détaillés ci-dessous :

Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt/publication	Date de dépôt	Statut
« Prothèse cardiaque implantable à chambres ventriculaires indépendantes »	France	FR9812941 FR2784585	15/10/1998	Délivré le 26/01/2001 Expiration prévue : 15/10/2018
« Prothèse cardiaque monobloc implantable en position anatomique »	France	FR0605333 FR2902345	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290725.6 EP1867352	11/06/2007	Délivré le 15/07/2009 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000962 WO2007/144497	11/06/2007	Publié le 21/12/2007

Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt/publication	Date de dépôt	Statut
« Prothèse cardiaque monobloc implantable »	France	FR200800184 FR2926223	14/01/2008	Délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 14/01/2028
	Europe	EP09290009.1 EP2078533	07/01/2009	Délivré le 12/01/2011 Expiration prévue : 07/01/2029
	International	WO2009FR00008 WO2009/112662	07/01/2009	Publié le 17/09/2009
« Matériau hémocompatible composite et son procédé d'obtention »	France	FR0511430 FR2892939	10/11/2005	Délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 10/11/2025
	Europe	EP06291657.2 EP1785154	25/10/2006	Délivré le 23/09/2009 Expiration prévue : 25/10/2026
	International	PCT/FR2006/002471 WO2007/054637	07/11/2006	Publié le 18/05/2007
« Pompe volumétrique rotative à encombrement radial réduit »	France	FR060004206 FR2900988	12/05/2006	Délivré le 01/01/2010 Expiration prévue : 12/05/2026
	Europe	EP7290571.4 EP1855005	07/05/2007	Délivré le 28/01/2009 (aucune opposition dans le délai imparti) Expiration prévue : 07/05/2027
	International	PCT/FR2007/000778 WO2007/135261	07/05/2007	Publié le 29/11/2007
« Dispositif de connexion rapide entre une prothèse cardiaque totalement implantable et des oreillettes naturelles »	France	FR0605331 FR2902343	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290723.1 EP1867350	11/06/2007	Délivré le 24/09/2008 (aucune opposition dans le délai imparti) Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000959 WO2007/144495	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
« Dispositif de raccordement entre une prothèse cardiaque et les oreillettes naturelles »	France	FR0605332 FR2902344	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290724.9 EP1867351	11/06/2007	Délivré le 24/09/2008 (aucune opposition dans le délai imparti) Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000960 WO2007/144496	11/06/2007	Publié le 21/12/2007

Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt/publication	Date de dépôt	Statut
« Procédé pour la réalisation d'un objet hémocompatible de configuration complexe et objet ainsi obtenu »	France	FR0703339 FR2915903	10/05/2007	Délivré le 4/06/2010 Expiration prévue : 10/05/2027
	Europe	EP08290405.3 EP1992369	28/04/2008	Publié le 19/11/2008
	International	PCT/FR2008/000607 WO2008/1145870	28/04/2008	Publié le 04/12/2008
« Procédé pour l'obtention d'un matériau hémocompatible composite et matériau obtenu »	France	FR1001724	22/04/2010	Délivré le 13/07/2012 Expiration prévue 22/04/2030
	Europe	EP11161291.7 EP2380608	06/04/2011	Publié le 26/10/2011
	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	Publié le 28/09/2012
	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

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

Pays / Zones Géographiques	Brevets accordés	Demandes de brevets en instance
Brevets nationaux	127	52
Afrique du sud	6	2
Allemagne	7	0
Australie	3	5
Autriche	7	0
Belgique	7	0
Canada	0	8
Chine (République populaire de)	4	4
Corée du Sud	0	8
Danemark	5	0
Espagne	7	0
États-Unis d'Amérique (USA)	4	4
Fédération de Russie	7	1
France	9	1
Grèce	5	0
Inde	0	8
Irlande	5	0
Italie	7	0
Japon	2	6
Norvège	2	5
Pays-Bas	7	0

Pays / Zones Géographiques	Brevets accordés	Demandes de brevets en instance
Pologne	7	0
Royaume-Uni	7	0
Suède	7	0
Suisse	7	0
Turquie	5	0
Brevets Européens (E.P.O)	7	2
International (O.M.P.I.)	0	9
Total	134	63

11.2.2 Accords de licence exclusive

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

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

Si initialement Matra Défense a utilisé les droits de propriété industrielle ainsi consentis, CARMAT a repris le bénéfice de cette licence, ce que l'Université Pierre et Marie Curie a accepté par le biais d'un protocole d'accord dûment signé entre l'Université Pierre et Marie Curie, Matra Défense, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier et CARMAT. Dans le cadre de ce protocole, (i) l'Université Pierre et Marie Curie a renoncé expressément au bénéfice éventuel de tous droits de propriété intellectuelle liés ou résultant directement ou indirectement des travaux concernant le projet de cœur artificiel total 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.

11.2.2.2 Contrat de licence exclusive avec le Centre Technique des Industries Mécanique :

Aux termes d'un accord cadre en date du 30 octobre 2001, modifié par un premier avenant en date du 28 août 2002, le Centre Technique des Industries Mécaniques (le « **CETIM** ») a concédé au Professeur Carpentier un droit exclusif de mise en œuvre du brevet français n°2760973 portant sur le projet de cœur artificiel totalement implantable pour la durée de sa protection restant à courir à la date de signature (le brevet concerné expirant le 25 septembre 2018) et ce, en contrepartie du paiement des frais se rapportant à l'entretien du brevet concerné.

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

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

11.2.3 Marques

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

Marque	Numéro d'enregistrement	Statut	Date de dépôt	Date de renouvellement	Territoires	Classes
CARMAT	023184827	Couverture complète	23/09/2002	30/09/2022	France	9, 10, 42
CARMAT	007374821	Couverture complète	29/10/2008	29/10/2018	Communautaire (Union Européenne)	10, 42

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

⁽¹⁾ Numéro de Dépôt

11.2.4 Nom de domaines

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Date de réservation	Échéance de renouvellement
carmatsas.com	29/10/2008	29/10/2013
carmatsas.fr	29/10/2008	29/10/2013
carmatsas.eu	29/10/2008	29/10/2013
carmat.tel	23/03/2009	23/03/2014
carmatsa.fr	29/04/2010	29/04/2014
carmatsa.com	29/04/2010	29/04/2014
carmatsa.eu	29/04/2010	29/04/2014
carmatsa.tel	29/04/2010	29/04/2014

12 INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Se référer au paragraphe 20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale.

La Société se consacre exclusivement au développement et à la mise au point du projet de cœur artificiel total.

Durant l'année 2012, la Société a achevé les essais précliniques sur bancs d'essai préalables à l'obtention d'une Autorisation d'Essai Clinique (AEC) par les autorités réglementaires compétentes. Cette autorisation permettra d'initier des essais cliniques en vue du dépôt d'un dossier de marquage CE au plus tôt en 2014, le marquage CE étant le préalable requis pour un lancement commercial.

La Société a obtenu l'accord de quatre centres de chirurgie cardiaque de renommée mondiale dans quatre pays pour procéder aux premières implantations sur l'homme (se référer au communiqué du 14 mai 2013). Au jour d'enregistrement de ce document, la formation de ces centres se poursuit en parallèle des activités précliniques requises par l'ANSM. Les implantations pourraient débuter rapidement après la finalisation du processus de formation dans ces centres internationaux, ou dès l'obtention d'un accord de l'ANSM dans les trois centres français déjà formés.

La trésorerie de la Société ainsi que les subventions prévues devraient permettre à la Société d'assurer l'avancement des activités ci-dessus mentionnées en 2013 (se référer au paragraphe 4.4.2 Risque de liquidité).

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

Se référer aux paragraphes 4 Facteurs de risques, ainsi qu'aux paragraphes 6.2 L'insuffisance cardiaque, 6.3.3 Processus et stade de développement du projet de cœur artificiel total et 6.4 Marché et Stratégies.

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

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

La Société est organisée sous forme d'une société anonyme à conseil d'administration. Les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées.

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

14.1.1 Composition du Conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les administrateurs sont les suivants :

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 d'enregistrement du document de référence
M. Jean-Claude Cadudal	1 ^{ère} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Président du Conseil d'administration	- Président de KARDIOZIS SAS - Président de HOLDING INCUBRATRICE MEDICAL DEVICES - Président de ZETAVACS SAS	- Président Directeur Général de Matra Défense - Directeur des opérations internationales du Groupe EADS
Pr. Alain Carpentier	1 ^{ère} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	- Président honoraire de l'ACADÉMIE des Sciences - 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 (Fondation de France)	- Président de l'ACADEMIE DES SCIENCES
M. Marcello Conviti	1 ^{ère} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur Directeur Général	Néant	- Administrateur d'EUCOMED - Administrateur EDWARDS LIFESCENCES ITALY - Senior Vice President Strategy and New Business Development EDWARDS LIFESCENCES

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 d'enregistrement du document de référence
Truffle Capital représenté par Dr. Philippe Pouletty	1 ^{ère} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	<ul style="list-style-type: none"> - Président du Conseil d'Administration de DEINOVE SA (Philippe Pouletty) - Membre du Conseil de Surveillance d'INNATE PHARMA SA (Philippe Pouletty) - Directeur Général et Administrateur de TRUFFLE CAPITAL SAS - Président et Administrateur de SPLICOS SAS (Philippe Pouletty) - Gérant de NAKOSTECH SARL (Philippe Pouletty) - Administrateur de FRANCE BIOTECH (Association Loi 1901) - Administrateur de THERADIAG SA (Truffle Capital) - Administrateur de THERACLION SA (Truffle Capital) - Administrateur de NEOVACS SA (Truffle Capital) - Administrateur de VEXIM SA (Truffle Capital) - Administrateur de MYOPOWERS SA (Suisse) (Truffle Capital) - Administrateur de PHARNEXT SAS (Truffle Capital) - Administrateur de PLASMAPRIME SAS (Truffle Capital) - Administrateur de WITTYCELL SAS (Truffle Capital) - Administrateur de IMMUNE TARGETING SYSTEMS LTD (Royaume-Uni) (Truffle Capital) - Administrateur de SYMETIS (Suisse) (Truffle Capital) 	<ul style="list-style-type: none"> - Président Directeur Général d'octobre 2009 à novembre 2010: THERADIAG SA - Président du Conseil d'administration de novembre 2010 à mai 2012 ; THERADIAG SA - Administrateur jusqu'en 2008 : CONJUCHEM BIOTECHNOLOGIES Inc. (Canada) - Administrateur jusqu'en 2007 : DRUGABUSE SCIENCES SAS - Président de 2001 à 2009 : FRANCE BIOTECH - Membre du Conseil de Surveillance de CYTOMICS SA jusqu'en décembre 2010 (en liquidation judiciaire)
M. André-Michel Ballester	1 ^{ère} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur indépendant	<ul style="list-style-type: none"> - Administratore Delegato (CEO) Sorin Spa - Milan (Italie) - Administrateur indépendant de MAUNA KEA TECHNOLOGIES SA - Administrateur indépendant de PIXIUM VISION SA 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur Indépendant de NEXWAY SAS - Administrateur Indépendant d'IMI GmbH

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 d'enregistrement du document de référence
M. Michel Finance	<p>1^{ère} nomination (sous forme de SA) : 7 mai 2010</p> <p>Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015</p>	Administrateur indépendant	<ul style="list-style-type: none"> - Président Directeur Général de HOLDING INCUBATRICE BIOTECHNOLOGIE SA - Administrateur de NEOVACS SA - Directeur Général et administrateur de THERADIAG SA - Président de ZOPHIS SAS - Président de BOKINESIS SAS - Président de PRESTIZIA SAS - Administrateur de France Biotech (Association Loi de 1901) 	Néant
M. Henri Lachmann	<p>1^{ère} nomination (sous forme de SA) : 23 décembre 2010</p> <p>Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015</p>	Administrateur indépendant	<ul style="list-style-type: none"> - Membre du Conseil de Surveillance de SCHNEIDER ELECTRIC SA - Membre du Conseil de Surveillance de VIVENDI SA - Membre du Conseil de Surveillance de NORBERT DENTRESSANGLE SA - Président du Conseil d'administration du CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANNELONGUE (Association Loi de 1901) - Président de L'INSTITUT TELEMAQUE (Association Loi de 1901) - Administrateur de la FONDATION ENTREPRENDRE - Vice-président et trésorier de l'INSTITUT MONTAIGNE (Association Loi de 1901) 	<ul style="list-style-type: none"> - Membre du Conseil de Surveillance d'AXA - Administrateur d'AXA ASSURANCES IARD MUTUELLE - Administrateur de diverses sociétés du Groupe SCHNEIDER ELECTRIC - Membre du CONSEIL DES PRELEVEMENTS OBLIGATOIRES

A 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.

14.1.2 Biographies des membres du Conseil d'administration

Jean-Claude Cadudal est président du Conseil d'administration de CARMAT. Il a précédemment été directeur des opérations internationales du groupe EADS jusque début 2008, ancien président de Matra Défense, ancien « *Group Finance Controller* » de MBDA, il a été administrateur du programme CARMAT. Il 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.

Pr Alain Carpentier est administrateur de CARMAT. 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 Président de l'Académie des sciences (2010), 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.

Dr Philippe Pouletty est le représentant permanent de Truffle 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 fondateur et directeur général de Truffle Capital, fonds totalisant 520 millions d'euros de capital investissement sous gestion. 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 douze entreprises de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord (Theradiag, Conjuchem, Cytomics, Deinove, Innate Pharma, ITS, Neovacs, Pharnext, Splicos, Theraclion, Vexim, WittyCell). 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, le statut de la Jeune Entreprise Innovante qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises technologiques.

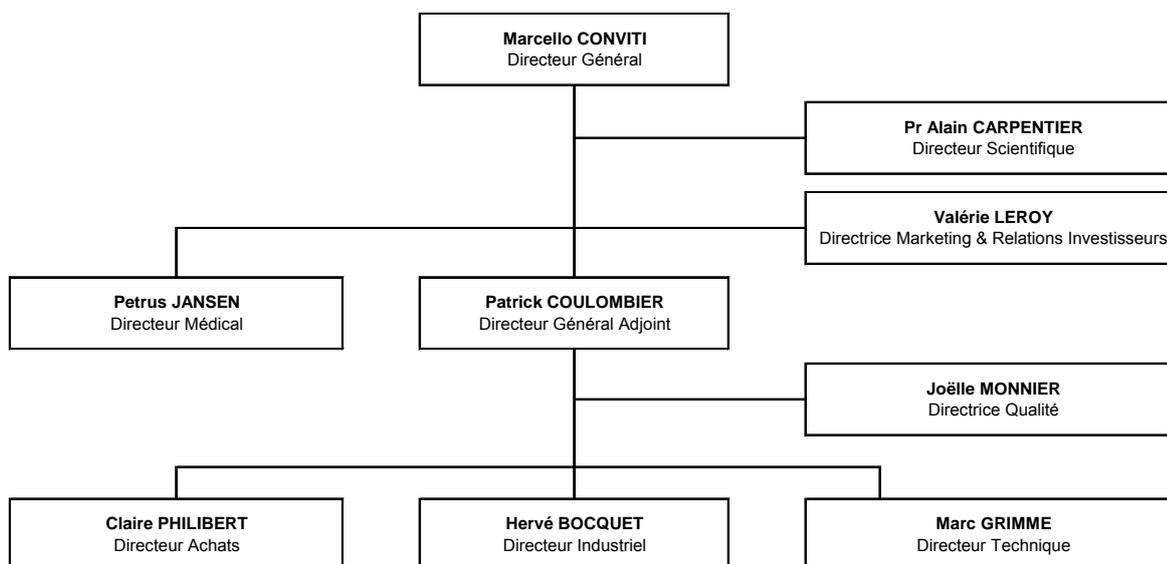
Marcello Conviti est directeur général et administrateur de CARMAT. Il a débuté sa carrière en Italie chez IBM en 1978. Après quelques années au sein de sociétés italiennes comme FIAT, Marcello Conviti s'est très vite orienté dans des fonctions européennes dans l'industrie des sciences de la vie. Il a occupé pendant douze ans plusieurs fonctions stratégiques au sein de SORIN BIOMEDICA, société italienne de conception de dispositifs médicaux cardiaques. Avant de rejoindre CARMAT, Marcello Conviti a pris en charge, durant plus de 17 ans, différentes hautes fonctions internationales chez EDWARDS LIFESCIENCES (dernièrement *Senior Vice President Strategy and New Business Development*), le leader mondial des valves cardiaques dont le produit phare, les valves Edwards-Carpentier, ont révolutionné la chirurgie cardiaque. Marcello Conviti est également membre du Conseil d'administration d'EUCOMED, la Confédération européenne des associations de fabricants de dispositifs médicaux. Marcello Conviti parle 5 langues, il est diplômé d'un MBA de l'Université de Turin et d'un PH.D en technologies informatiques de l'Université de Pise.

André-Michel Ballester est administrateur indépendant de CARMAT. Il est actuellement Directeur Général de Sorin S.P.A, l'un des leaders mondiaux dans la fabrication de dispositifs pour les maladies cardio-vasculaires et possède une excellente connaissance du fonctionnement et des enjeux internationaux de cette industrie. André-Michel Ballester est un spécialiste de la chirurgie cardiaque et a débuté sa carrière dans l'industrie médicale chez Travenol SA, il y a plus de 25 ans. Il a ensuite occupé différentes fonctions de direction dans l'instrumentalisation médicale cardiaque et les sciences de la vie dans plusieurs pays d'Europe et aux États-Unis. André-Michel Ballester est diplômé de l'INSEAD et de l'École Centrale de Lille.

Michel Finance est administrateur de CARMAT, dont il a été directeur général par interim de juin 2008 à septembre 2009. Il possède une double expérience de dirigeant et de financier. Il est actuellement Directeur général et administrateur de Theradiag, Il a débuté sa carrière en tant qu'auditeur financier chez PricewaterhouseCoopers et, depuis 25 ans, il a occupé différents postes de Directeur Général et de Directeur Financier dans l'industrie pharmaceutique et celle des biotechnologies pour des multinationales telles que Sanofi Aventis. Avant de rejoindre CARMAT, Michel Finance était Directeur Général Adjoint de Flamel Technologies (de 2005 à 2008). Michel Finance est diplômé de l'EM Lyon, Expert comptable, il est également administrateur de Neovacs depuis 2010, où il a occupé la fonction de Directeur général adjoint de 2009 à 2010 et conduit l'introduction en bourse de la Société sur le marché Alternext Paris, ainsi qu'administrateur de France Biotech (l'association française des entrepreneurs des Sciences de la Vie) depuis 2006.

Henri Lachmann est administrateur indépendant de CARMAT. Henri Lachmann a débuté sa carrière en 1963 chez Arthur Andersen, cabinet d'audit international. En 1970, il rejoint Strafor Facom, dont il devient le Président en 1981. Administrateur de Schneider Electric depuis 1996, Henri Lachmann est nommé Président-Directeur Général du Groupe en 1999. Depuis 2006, il préside le Conseil de Surveillance de Schneider Electric. Henri Lachmann occupe d'autres fonctions importantes : Vice-Président du Conseil de Surveillance de Vivendi, Membre du Conseil de Surveillance de Norbert Dentressangle, Administrateur des mutuelles du Groupe 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), Vice-Président et trésorier de l'Institut Montaigne 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.

14.1.3 Autres membres de la Direction



Marcello Conviti - Directeur Général. Se référer au paragraphe 14.1.2 « Biographies des membres du Conseil d'administration ».

Pr Alain Carpentier, Directeur Scientifique. Se référer au paragraphe 14.1.2 « Biographies des membres du Conseil d'administration ».

Patrick Coulombier, Directeur Général Adjoint. Patrick Coulombier a dirigé l'équipe-projet du cœur artificiel total CARMAT depuis juillet 2001 au sein du Groupe EADS, après avoir été au sein de MBDA France directeur de deux programmes internationaux dans le domaine de la défense, l'un concernant un système d'entraînement au combat aérien britannique et l'autre relatif à un système de drone franco-allemand. Entre 1978 et 1990, avant de rejoindre MBDA France, Patrick Coulombier a occupé différents postes de recherche et développement dans le cadre de nombreux projets aéronautiques et spatiaux chez THALES AVIONIQUE (Airbus A310, A320, Avion de combat Rafale, Hélicoptère Super Puma, Navette spatiale Hermès). Patrick Coulombier possède un diplôme d'ingénieur en électronique.

Dr Petrus Jansen, Directeur Médical. Petrus Jansen a débuté sa carrière aux Pays-Bas chez EDWARDS LIFESCIENCES 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, Petrus Jansen a occupé des fonctions similaires en Europe et aux États-Unis aux seins de JARVIK HEART en charge de la gestion des essais cliniques et de l'obtention du Marquage CE des produits. Avant de rejoindre CARMAT en décembre 2009, Petrus

Jansen a occupé pendant près de cinq ans la fonction de Directeur Médical au sein de WORLD HEART USA. Petrus Jansen est docteur en médecine de l'Université Catholique de Nijmegen et diplômé d'un PH.D en médecine de l'Université d'Amsterdam et a été chercheur à l'Université de Rotterdam.

Valérie Leroy, Directrice du Marketing et des Relations Investisseurs. Valérie Leroy débute sa carrière dans les technologies de l'information en 1984, où elle occupe différentes fonctions commerciales jusqu'en 1996. Elle a notamment été en charge des comptes-clés pour TOSHIBA SYSTEMES de 1988 à 1994. En 1996, elle rejoint les équipes marketing de MEDTRONIC pour la gamme des stimulateurs cardiaques. En 2001, Valérie Leroy intègre EDWARDS LIFESCIENCES, où elle occupera pendant plus de 9 ans différents postes de responsabilité commerciale et marketing au siège européen en Suisse et au siège mondial en Californie. De 2008 à 2010, elle est Directrice du Marketing Europe pour la gamme des thérapies valvulaires cardiaques chirurgicales (réparation et bioprothèses). Valérie Leroy est titulaire d'un Master en Marketing (IAE de Paris - Panthéon -Sorbonne, 1996).

Marc Grimmé, Directeur Technique. Marc Grimmé a piloté depuis 1996, en tant que chef de projet, les études techniques du programme cœur artificiel total 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, Directrice 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 SANTE. Depuis 2009 en tant que Directrice Qualité au sein de CARMAT, Joëlle Monnier est notamment en charge de la formalisation et de la mise en place du système de management de la qualité, de l'accompagnement au suivi des sous-traitants, de la préparation de la certification ISO 13485 et de la préparation du marquage CE du projet de cœur artificiel total CARMAT. 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.

Claire Philibert, Directrice Achats. Claire Philibert a débuté sa carrière au marketing de GRANDOPTICAL, lors du lancement de la chaîne. Par la suite elle a occupé une fonction de responsable achat pendant plus de 10 ans dans différentes sociétés dont NYCOMED AMERSHAM MEDICAL SYSTEMS (fabricant de produits cardiologie, radiologie et neuroradiologie interventionnelle) et DIAGNOSTICA STAGO spécialiste mondial de l'hémostase. Claire Philibert est diplômée de l'École d'Administration et de Direction des Affaires.

Hervé Bocquet, Directeur Industriel. Hervé Bocquet a occupé successivement depuis septembre 2001 les postes d'ingénieur en chef sur un programme de drones développé en coopération internationale puis celui de responsable de la production UAV au sein de CASSIDIAN, branche de défense et de sécurité du groupe EADS. Auparavant, il avait assuré des tâches d'industrialisation amont et de mise en série de matériels embarqués et de systèmes de drones auprès de MBDA après avoir été responsable technique d'équipements missiles et systèmes à aérospatiale division engins de 1985 à 1990. Hervé Bocquet possède un diplôme d'ingénieur mécanicien et de travaux aéronautiques.

14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE

14.2.1 Conflits d'intérêts potentiels

A la date d'enregistrement 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.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts 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.

14.2.2 Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas d'engagement de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale.

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

15.1.1 Rémunérations des Administrateurs au titre des exercices clos les 31 décembre 2009, 31 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 31 décembre 2012

Il est rappelé que la Société a été immatriculée le 30 juin 2008 et a effectués quatre exercices clos respectivement le 31 décembre 2009 (19 mois), le 31 décembre 2010 (12 mois), le 31 décembre 2011 (12 mois) et le 31 décembre 2012 (12 mois).

Toutes les informations requises aux termes de la recommandation AMF du 22 décembre 2008 sur la rémunération des mandataires sociaux sont présentées ci-après.

Rémunérations des administrateurs au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009 :

<i>En euros</i>	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jetons de présence	Avantages en nature
M. Jean-Claude Cadudal ⁽¹⁾	Président du Conseil d'administration	0	0	0	60 000	0
Pr. Alain Carpentier	Administrateur	0	0	0	0	0
Dr. Philippe Pouletty représentant de Truffle Capital	Administrateur	0	0	0	0	0
M. André-Michel Ballester ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	5 000	0
M. Peter Steinmann ^{(2) (3)}	Administrateur	0	0	0	5 000	0
M. Michel Finance ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	5 000	0

(1) Lors du Conseil d'administration du 17 février 2009, il a été décidé d'allouer aux administrateurs la somme de 100 000 euros par an à titres de jetons de présence, en rémunération de leur activité, cette somme totale pouvant être répartie librement entre ses membres. Lors du Conseil d'administration du 22 avril 2009, il a été décidé d'attribuer la somme de 60 000 euros à Monsieur Jean-Claude Cadudal en sa qualité de Président du Conseil d'administration, payable par semestre et pour une période courant du 1^{er} juillet 2008 au 31 décembre 2009.

Il a été décidé également d'allouer à Monsieur Jean-Claude Cadudal une somme forfaitaire de 40 000 euros à titre de rémunération brute complémentaire qui sera versée dans l'hypothèse où il obtient, au bénéfice de la Société, un financement supérieur à 2 millions d'euros (voir ci-après).

(2) Lors du Conseil d'administration du 8 juillet 2009, il a été décidé d'accorder 10 000 euros annuels de jetons de présence à Messieurs Ballester, Steinmann et Finance (soit 30 000 euros au total), soit 5 000 euros pour l'année 2009, versés au cours du deuxième semestre.

(3) M. Peter Steinmann a démissionné le 16 décembre 2009 de ses fonctions d'administrateur de la Société en raison d'une évolution professionnelle rendant incompatible ses nouvelles fonctions avec son poste d'administrateur de CARMAT.

Rémunérations des administrateurs au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010 :

<i>En euros</i>	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jetons de présence	Avantages en nature
M. Jean-Claude Cadudal ⁽¹⁾	Président du Conseil d'administration	0	0	0	60 000	0
Pr. Alain Carpentier	Administrateur	0	0	0	0	0
Dr. Philippe Pouletty représentant de Truffle Capital	Administrateur	0	0	0	0	0
M. André-Michel Ballester ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0
M. Michel Finance ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0
M. Henri Lachmann	Administrateur	0	0	0	0	0

(1) Lors du Conseil d'administration du 7 mai 2010 il a été décidé d'attribuer la somme de 60 000 euros à Monsieur Jean-Claude Cadudal en sa qualité de Président du Conseil d'administration, payable par semestre et pour l'exercice 2010.

(2) Lors du Conseil d'administration du 7 mai 2010, il a été décidé d'accorder à Messieurs Ballester et Finance des jetons de présence à hauteur de 2 000 euros chacun par séance du Conseil à laquelle ils assistent en personne, plafonnés à 10.000 euros chacun pour l'année 2010.

Rémunérations des administrateurs au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011 :

<i>En euros</i>	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jetons de présence	Avantages en nature
M. Jean-Claude Cadudal ⁽¹⁾	Président du Conseil d'administration	0	0	40 000	60 000	0
Pr. Alain Carpentier ⁽³⁾	Administrateur	0	0	0	5000	0
Dr. Philippe Pouletty représentant de Truffle Capital ⁽³⁾	Administrateur	0	0	0	5000	0
M. André-Michel Ballester ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0
M. Michel Finance ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0
M. Henri Lachmann ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0

(1) Lors du Conseil d'administration du 6 juin 2011 il a été décidé d'attribuer la somme de 60 000 euros à Monsieur Jean-Claude Cadudal en sa qualité de Président du Conseil d'administration, payable par semestre et pour l'exercice 2011 ainsi qu'une rémunération exceptionnelle de 40 000 euros au titre de la mission qui lui avait été confiée dans le cadre du processus d'introduction en bourse de la Société, dans la mesure où il a obtenu, au bénéfice de la Société un financement supérieur à 2 millions d'euros

(2) Lors du Conseil d'administration du 6 juin 2011, il a été décidé d'accorder à Messieurs Ballester, Finance et Lachmann des jetons de présence à hauteur de 2 000 euros chacun par séance du Conseil à laquelle ils assistent en personne, plafonnés à 10 000 euros chacun pour l'année 2011.

(3) Lors du Conseil d'administration du 6 juin 2011, il a été décidé d'accorder à Monsieur Carpentier et à Truffle Capital des jetons de présence à hauteur de 1 000 euros chacun par séance du Conseil à laquelle ils assistent en personne (pour Truffle Capital, son représentant légal), plafonnés à 5 000 euros chacun pour l'année 2011.

Rémunérations des administrateurs au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012 :

<i>En euros</i>	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jetons de présence	Avantages en nature
M. Jean-Claude Cadudal ⁽¹⁾	Président du Conseil d'administration	0	0	0	60 000	0
Pr. Alain Carpentier ⁽³⁾	Administrateur	0	0	0	5 000	0
Dr. Philippe Pouletty représentant de Truffle Capital ⁽³⁾	Administrateur	0	0	0	5 000	0
M. André-Michel Ballester ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0
M. Michel Finance ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0
M. Henri Lachmann ⁽²⁾	Administrateur	0	0	0	10 000	0

(1) Lors du Conseil d'administration du 28 février 2013, la rémunération de Monsieur Jean-Claude Cadudal, en sa qualité de Président du Conseil d'administration, équivalente à celle de l'exercice 2011, a été confirmée pour l'exercice 2012 et est maintenue pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire du Conseil d'administration.

(2) Lors du Conseil d'administration du 28 février 2013, la rémunération de Messieurs Ballester, Finance et Lachmann, équivalente à celle de l'exercice 2011, a été confirmée pour l'exercice 2012 et est maintenue pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire du Conseil d'administration.

(3) Lors du Conseil d'administration du 28 février 2013, la rémunération de Monsieur 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.

Les administrateurs 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.

15.1.2 Rémunération du Directeur général

<i>En euros</i>	Fonction	Année	Rémunération fixe perçue	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jetons de présence	Avantages en nature
M. Marcello Conviti ⁽¹⁾	Directeur général	2009	96 023	0	0	0	9 800
		2010	337 582	123 965	0	0	23 211
		2011	326 625	23 729	0	0	6 612
		2012	332 749	52 260	0	0	6 612

(1) M. Marcello Conviti exerce les fonctions de Directeur général non salarié de CARMAT depuis le 1^{er} septembre 2009. Il perçoit une rémunération fixe annuelle, à laquelle s'ajoute une rémunération variable pouvant aller jusqu'à 40% de cette rémunération sous réserve de conditions de performance. Pour l'exercice 2013, les conditions de performance fixées par le Comité des Rémunérations et conditionnant le montant de sa rémunération variable concernent notamment la réalisation des premiers essais cliniques et le respect du budget annuel. M. Marcello Conviti bénéficie également d'une voiture de fonction pour un montant mensuel de 1 350 euros.

Le Directeur général ne bénéficie 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.

15.2 SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

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 2012.

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 3% par an (contre 4,6% au 31/12/2011 et 3,38% au 30/06/2012) ;

Le montant global de la provision s'élève à 73 334 euros à la clôture de la période, en hausse de 37 674 euros sur l'exercice.

15.3 BSA OU BCE ATTRIBUÉS AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Le tableau suivant présente à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de créateur d'entreprise (BCE) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants et souscrits par les bénéficiaires, étant précisé qu'à la date d'enregistrement du document de référence, 308 BCE-2009-1 et 150 BCE-2009-2 ont été exercés :

Titulaires		BSA-2009-1	BCE-2009-1	BCE-2009-2	BCE-2012-1
Jean-Claude CADUDAL	Président du Conseil d'administration	1 554			
Michel FINANCE	Administrateur	518			
André-Michel BALLESTER	Administrateur	518			
Marcello CONVITI	Directeur Général / Administrateur		2 800		4 000
Patrick COULOMBIER	Directeur Général Adjoint / Salarié			1 176	

L'exercice de chaque BSA-2009-1 ou BCE-2009-1 et BCE-2009-2 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, BCE-2009-2 et BCE-2012-1, il convient de se référer au paragraphe 17.2 « Participations et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ».

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 ECHÉANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS

Se référer au paragraphe 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration ».

16.2 CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE A LA SOCIÉTÉ

A la date d'enregistrement 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.

16.3 COMITÉS

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a mis en place les comités suivants :

16.3.1 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. A la date du présent document de référence, le Comité d'audit est composé de trois membres :

- Monsieur Michel Finance, administrateur et Président du Comité d'audit ;
- Monsieur Jean-Claude Cadudal, Président du Conseil d'administration et membre du Comité d'audit ;
- Monsieur Christian Pierret, membre indépendant du Comité d'audit.

Conformément aux intentions de la Société, indiquées lors de l'inscription de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext, la Société a complété son comité d'audit avec deux membres supplémentaires : Jean-Claude Cadudal, nommé lors du Conseil d'administration du 7 mai 2010 et Christian Pierret, nommé lors du Conseil d'administration du 15 décembre 2010.

Michel Finance - Président du Comité d'audit. Se référer au paragraphe 14.1.2 « Biographies des membres du Conseil d'administration ».

Jean-Claude Cadudal - Membre du Comité d'audit. Se référer au paragraphe 14.1.2 « Biographies des membres du Conseil d'administration ».

Christian Pierret - Membre indépendant du Comité d'audit. Christian Pierret est ancien Ministre délégué à l'Industrie, les PME, le Commerce et l'Artisanat, fonction qu'il a occupée de juin 1997 à mai 2002. Christian Pierret a effectué une double carrière, politique et dans le secteur privé : Rapporteur général du budget à l'Assemblée Nationale (1981-1986), Président de la commission de surveillance de la Caisse des Dépôts (1988-1993). Vice-président du groupe Accor (1993-1996). Député des Vosges de 1978 à 1993 et maire de Saint-Dié des Vosges depuis 1989. Christian Pierret est un spécialiste de la réglementation des sociétés publiques, du droit des sociétés et des affaires, de l'interface public-privé (dans l'environnement par exemple) ainsi que du droit européen (concentration, concurrence, aides d'état). Il est à l'origine de la « loi Pierret » en février 2002, sur l'ouverture des marchés français de l'électricité et des télécommunications à la concurrence. Christian Pierret est diplômé d'un D.E.S. de Sciences Économiques (IEP Paris, 1970) et de l'ENA (1972).

La mission du Comité d'audit est, avec indépendance par rapport aux dirigeants de la Société, d'assister le Conseil d'administration à veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la qualité et de la pertinence de l'information fournie ainsi qu'au bon exercice par les commissaires aux comptes de leur mission.

A ce titre, le Comité d'audit émet des avis, propositions et recommandations au Conseil d'administration.

Le Comité d'audit a ainsi vocation à :

- évaluer l'existence et la pertinence des procédures de contrôle financier et d'audit interne ;
- apprécier la pertinence de la politique comptable de la Société ;
- examiner les comptes sociaux de la Société ainsi que l'information délivrée avant leur présentation au Conseil d'administration ;
- examiner les changements et adaptations des principes et règles comptables utilisés dans le cadre de l'établissement des comptes sociaux ainsi que leur pertinence ;
- examiner les candidats proposés aux fonctions de commissaire aux comptes titulaire ou commissaire aux comptes suppléant ;
- s'assurer de l'indépendance et de la compétence des commissaires aux comptes ;
- examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan.

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

Le Comité d'audit s'est réuni :

- trois fois au cours de l'exercice 2012, une fois pour l'examen du budget 2012, l'autre fois pour approuver les comptes annuels 2011 et la dernière fois pour l'examen du budget 2013.
- et une fois en 2013 à ce jour, pour approuver les comptes annuels 2012 et effectuer une revue des facteurs de risque.

16.3.2 Comité des rémunérations

La Société s'est dotée d'un Comité des rémunérations qui est, à la date du présent document de référence, composé de deux membres, nommés par le Conseil d'administration du 22 avril 2009 pour une durée non limitée :

- Monsieur Philippe Pouletty, administrateur et Président du Comité des rémunérations ;
- Monsieur Jean-Claude Cadudal, Président du Conseil d'administration et membre du Comité des rémunérations.

Le Comité des rémunérations présente des recommandations au Conseil d'administration en matière de rémunération (fixe et variable) des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, ainsi qu'en matière de politique d'actionariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés, en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées.

Il participe également à la mise en place des organes de gouvernement d'entreprise de la Société.

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

Le Comité des rémunérations s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2012 :

- une première fois afin de décider de l'attribution des primes sur objectifs 2011 ;
- une deuxième fois pour approuver le plan de BSPCE 2012 et revoir la clause de performance du plan 2009-2011 et,
- une dernière fois pour statuer sur le reliquat des primes sur objectif 2011.

16.3.3 Comités Médical et Scientifique

Le Conseil d'administration de la Société du 16 décembre 2009 a approuvé la mise en place de deux comités scientifiques pour une durée illimitée.

16.3.3.1 Comité Médical – Medical Advisory Board

Les attributions du Comité Médical sont relatives à la préparation des essais cliniques. Le Comité Médical est composé du :

Professeur Christian Latrémoille : Chirurgien cardiaque en charge de la transplantation à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Ancien élève du Professeur Alain Carpentier, il a effectué une partie de son internat aux États-Unis, à Washington, DC et Philadelphie. Il est aussi Professeur d'Anatomie Clinique à la faculté de Médecine de l'université Paris V – René Descartes. Il a publié de nombreux ouvrages scientifiques tels que *L'organisation des appareils et des systèmes* (2011), et de nombreuses publications académiques dans des revues scientifiques réputées comme le *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* ou le *Journal of Thorac Cardiovascular Surgery*.

Professeur Daniel Dureau : Professeur en chirurgie thoracique et cardiovasculaire, à l'hôpital Guillaume et René Laënnec. Il est membre titulaire de plusieurs associations dont notamment la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire, l'Association Internationale pour la Transplantation Cardiaque et Pulmonaire ou encore la Société Européenne de Chirurgie Cardio-vasculaire. Il exerce également des activités administratives au sein du Conseil Scientifique de la Faculté de Médecine de Nantes et de la Commission Médicale d'Établissement. Il est aussi Directeur Médical de l'Institut du Thorax ainsi que Vice-président de la Commission Nationale de Matériorigilance (AFSSAPS). Lauréat du premier Prix du Conseil Général en 1966 et 1967, Il reçoit la médaille d'Or des Hôpitaux en 1967.

Docteur Rémi Nottin : Chirurgien cardiaque et Chef de service à l'Hôpital Marie Lannelongue où il se consacre aux domaines de la chirurgie cardiaque des adultes et de la chirurgie vasculaire périphérique. Il est également spécialisé dans le pontage artériel aorto-coronarien, la dissection aortique, la transplantation cardiaque, la réparation de la valve mitrale, la réparation de la racine aortique et l'anévrisme de l'aorte.

Professeur Alain Carpentier : Se référer au paragraphe 14.1.2 « Biographies des membres du Conseil d'administration ».

16.3.3.2 Comité Scientifique – Scientific Advisory Board

Les attributions du Comité Scientifique sont relatives à l'accompagnement du développement à l'international du projet de cœur artificiel total.

Le Comité Scientifique est composé du :

Professeur Günther Laufer : Professeur et chef du département de chirurgie cardiaque à l'université de médecine de Vienne, il est spécialisé dans le domaine de la chirurgie coronarienne mini-invasive. Il est actuellement président de l'association autrichienne de chirurgie cardio-thoracique. Il est en outre membre de l'association européenne de chirurgie cardio-thoracique.

Professeur Paul Mohaci : Responsable du département Insuffisance cardiaque et Transplantation de la Clinique et Polyclinique de cardiologie à Berne (Inselspital).

Professeur Frederick Mohr : Professeur de chirurgie cardiaque et directeur médical du centre de cardiologie à l'université de Leipzig ainsi que professeur de chirurgie cardiovasculaire à l'université de Goettingen en Allemagne, Frederick Mohr conduit des recherches dans plusieurs domaines dont notamment la chirurgie cardiaque des adultes, la chirurgie vasculaire périphérique et la réparation valvulaire. Il est également membre de plusieurs associations telles que l'association allemande de la chirurgie vasculaire, l'association américaine de la chirurgie thoracique et l'association internationale de la transplantation cardiaque et pulmonaire.

Docteur Edoardo Gronda : Diplômé en médecine et en chirurgie, le Docteur Edoardo Gronda exerce la fonction de directeur du département de cardiologie clinique et d'insuffisance cardiaque de l'institut clinique Humanitas en Italie. Il a aussi été professeur à la Faculté de Médecine Interne de l'Université de Milan jusqu'en 2000. Il est également Président de groupe de travail de l'association internationale des transplantations cardiaques et pulmonaires. Il a participé à *'European Journal of Congestive Heart Failure*, et au *Journal of Heart and Lung Transplant*. Il est aussi médecin consultant auprès de la *Precision Reports* en collaboration avec *'Amercian Heart Association*.

Professeur Gilles Dreyfus : Professeur en chirurgie cardio-vasculaire à l'Imperial College School of Medicine (Grande Bretagne), le Professeur Gilles Dreyfus a exercé les fonctions de consultant en chirurgie cardio-thoracique et Directeur de recherche au sein de l'hôpital Royal Brompton & Harefield Trust où il a concentré ses études sur la valvulopathie cardiaque, l'insuffisance cardiaque, la transplantation ainsi que les dispositifs d'assistance du ventricule gauche. Il a dirigé jusqu'en 2001 le service de chirurgie cardiovasculaire de l'hôpital Foch. Reconnu mondialement en tant qu'expert de la réparation de la valve mitrale, il est rédacteur en chef du journal de l'insuffisance cardiaque et a publié de nombreux articles sur ce sujet dans de nombreuses revues scientifiques. Il est depuis janvier 2010 Directeur Médico-chirurgical du Centre Cardio-thoracique de Monaco (CCM).

Docteur Mark Slaughter : Professeur en chirurgie et chef de la division de la chirurgie thoracique et cardiovasculaire à l'université de Louisville au Kentucky, le Docteur Mark Slaughter exerce aussi la fonction de directeur du programme de la transplantation cardiaque et des dispositifs d'assistance mécaniques. Il est également membre du comité scientifique de Cardiology Online Inc. et membre du conseil de l'association des organes artificiels.

Professeur Alain Carpentier : Se référer au paragraphe 14.1.2 « Biographies des membres du Conseil d'administration ».

Les membres des Comités Scientifique et Médical se sont réunis à plusieurs reprises au cours de l'exercice 2012, au complet, individuellement ou en petits groupes, afin d'analyser les développements du cœur artificiel total CARMAT et préparer les essais cliniques.

Notamment le Comité Médical s'est réuni à de nombreuses reprises pour discuter les protocoles d'étude, pour valider des dossiers techniques et après chaque session d'essai ex-vivo ou in-vivo pour partager les enseignements de ces expérimentations.

Le Comité Scientifique s'est notamment réuni le 4 juillet 2012 et durant le 26ème congrès de la Société Européenne de Chirurgie Cardio-thoracique à Barcelone en octobre 2012 pour évaluer la méthodologie des essais précliniques, notamment celle concernant les résultats des implantations expérimentales sur l'animal. Ses membres effectuent régulièrement des visites individuelles au siège de la Société pour des points d'avancement du projet et la revue de résultats de tests.

16.3.4 Collèges de censeurs

L'article 17-VI des statuts prévoit la faculté pour l'Assemblée Générale Ordinaire de nommer, à sa discrétion, 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 expire 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.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

16.4 DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

16.4.1 Gouvernement d'entreprise

La Société a pour objectif de suivre les principales recommandations du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par l'AFEP-MEDEF en décembre 2008, dans la mesure où ces principes seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

A ce titre, la Société a procédé à une revue de sa gouvernance d'entreprise par rapport aux 22 recommandations du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par AFEP/MEDEF. Les principales recommandations non appliquées sont les suivantes :

- compte tenu de la taille de la Société et du fait qu'elle n'est cotée sur le marché Alternext Paris que depuis récemment, il n'a pas encore été procédé à une évaluation du Conseil d'administration ;
- 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 ;
- compte tenu de la taille de la Société, il n'a pas été mis en place de comité des nominations et aucun administrateur indépendant n'est membre du comité des rémunérations.

Outre la constitution des Comités d'audit, de rémunérations ainsi que des Comités scientifiques détaillés au paragraphe 16.3 « Comités » 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.

16.4.2 Règlement intérieur

Le Conseil d'administration s'est doté d'un Règlement intérieur dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

Le Règlement intérieur prévoit notamment que le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle, par ses délibérations, les affaires qui la concernent. Dans ce cadre, le Conseil d'Administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre les opérations significatives de la Société, et notamment :

- les orientations stratégiques, économiques, sociales, financières et scientifiques de la Société ;
- les opérations se situant hors de la stratégie annoncée par la Société ;
- la souscription de tous prêts ou avances afin d'acquérir des actions ou des valeurs mobilières d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale l'est à 100% ;
- l'octroi de garanties au profit d'une filiale ou pour garantir des comptes bancaires ;
- tous investissements supérieurs à 250.000 euros ;
- tous engagements supérieurs à 100.000 euros et non prévus dans le budget annuel ;
- l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail des employés ayant une fonction de direction ;
- le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;
- la cession, le transfert, la mise sous licence ou le nantissement de toute propriété industrielle ou intellectuelle ou de tout actif substantiel ;
- toute décision portant sur une offre secondaire.

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

16.4.3 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.

A l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le Directeur Général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du Conseil d'Administration :

- la souscription de tous prêts ou avances afin d'acquérir des actions ou des valeurs mobilières d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale l'est à 100% ;
- l'octroi de garanties au profit d'une filiale ou pour garantir des comptes bancaires ;
- tous investissements supérieurs à 250 000 euros ;
- tous engagements supérieurs à 100 000 euros et non prévus dans le budget annuel ;
- l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail des employés ayant une fonction de direction ;
- le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;
- la cession, le transfert, la mise sous licence ou le nantissement de toute propriété industrielle ou intellectuelle ou de tout actif substantiel ;
- l'approbation du budget et du plan stratégique.

Par ailleurs, le Directeur Général ne pourra décider sans décision préalable du Conseil d'Administration statuant à la majorité qualifiée des trois-quarts des administrateurs composant le Conseil à la date où la décision est prise :

- toute décision de procéder à un transfert de tout actif ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision de prise de participation dans une société cotée ou non.

Pour une description détaillée des dispositions statutaires du fonctionnement du Conseil d'administration et de la Direction générale, il est renvoyé au paragraphe 20.2.2 « 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 »

16.4.4 Administrateur indépendant

La Société dispose trois administrateurs indépendants : Messieurs André-Michel Ballester, Michel Finance et Henri Lachmann, dont elle considère qu'ils répondent depuis leur nomination au code AFEP-MEDEF de décembre 2008 à savoir :

- ne pas être salarié ou mandataire social de la Société, salarié ou administrateur de sa société mère ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes ;
- ne pas être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaire, banquier de financement, significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq années précédentes ; et
- ne pas être administrateur de la Société depuis plus de douze ans.

Monsieur André-Michel Ballester s'est vu attribuer 506 BSA 2009-1 lors du Conseil d'administration du 8 juillet 2009 portés à 518 BSA 2009-1 et a reçu 10 000 euros à titre de jetons de présence au titre de l'année 2012.

Monsieur Michel Finance s'est vu attribuer 506 BSA 2009-1 lors du Conseil d'administration du 8 juillet 2009 portés à 518 BSA 2009-1 et a reçu 10 000 euros à titre de jetons de présence au titre de l'année 2012.

Monsieur Henri Lachmann a reçu 10 000 euros à titre de jetons de présence au titre de l'année 2012.

16.4.5 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.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines administratif, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques. Le comité d'audit de la Société revoit annuellement l'ensemble des procédures. Les procédures de contrôle interne en vigueur sont résumées ci-après.

A. Organisation administrative et financière (se référer au paragraphe 17.1.1 Organigramme fonctionnel)

Les fonctions administratives et financières sont assurées par 3 salariés et 4 prestataires, sous la supervision, directe ou déléguée, du directeur général adjoint. Sont notamment en poste une directrice des achats, une responsable Finances, et une contrôleuse de gestion. La Société fait appel à un cabinet d'expertise comptable pour le traitement de l'ensemble de sa comptabilité.

La Société a aussi mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour la signature des bons de commande et le paiement des factures. Ainsi, à partir de 20 000 €, les bons de commande doivent être signés par l'une des personnes suivantes : le directeur général, le directeur général adjoint ou le président du conseil d'administration. A partir de 100 000 €, les bons de commande doivent être signés soit par le directeur général, soit par le président du conseil d'administration et le directeur général adjoint. A partir de 250 000 €, au moins deux d'entre eux doivent signer les bons de commandes.

B. Achats externes

Les achats stratégiques font l'objet d'appels d'offre et de contrats. Toute commande, quel qu'en soit le montant, la nature ou le demandeur, doit préalablement faire l'objet :

- d'une demande informatisée d'achat à la Direction des achats, cette demande devant faire référence à la prévision budgétaire correspondante pour déduction et comporter le cas échéant, les conditions particulières d'achat.
- de l'approbation du directeur général adjoint ou des approbations définies ci-dessus en fonction des montants

- Seule la Direction des achats est ensuite habilitée à émettre un bon de commande, accompagné des conditions générales d'achat ou le cas échéant, des conditions particulières et spécifiant les interlocuteurs du fournisseur en matière d'achat, de contenu et livraison, et de règlement.

C. Règlements

A réception d'une facture, le service Finance fait valider la bonne exécution de la commande par le demandeur. Les paiements effectués par la Société au profit des tiers (fournisseurs, État, salariés...) sont préparés, sur instruction de la Société, par le cabinet d'expertise comptable. Les règlements sont exécutés, sauf exception, par virement bancaire. Les ordres de virement sont générés exclusivement sous format informatique et sont contrôlés par le service Finance puis systématiquement validés par la Direction de la Société.

D. Procédures de « contrôle interne financier »

Le contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable est dénommé ci-après "contrôle interne financier".

Comptabilité et déclaration fiscales

La Société confie à un cabinet d'expertise comptable la tenue de l'ensemble de la comptabilité ainsi que l'élaboration des déclarations fiscales. L'ensemble des éléments produits par le cabinet d'expertise comptable respecte les obligations déontologiques fixées par l'Ordre des Experts Comptables et notamment fait l'objet d'une revue et validation systématique par l'Expert comptable associé responsable du dossier.

- Comptabilité

La comptabilité est assurée par le cabinet d'expertise comptable, sur la base des informations transmises par la Société. Le cabinet rend compte mensuellement de l'avancement de l'état de la comptabilité à travers divers tableaux de bord présentés à la Direction de la Société et s'insérant dans le cadre du contrôle budgétaire mis en place.

- Déclarations fiscales

L'ensemble des déclarations fiscales est établie par le cabinet d'expertise comptable et validée par l'Expert comptable associé responsable du dossier. Le cabinet respecte les obligations en matière de télé-déclaration.

Le Crédit d'Impôt Recherche fait l'objet du dépôt d'un dossier justificatif complet accompagnant la déclaration et mis à disposition de l'administration fiscale.

Arrêté des comptes

- Informations financières publiées

Les comptes semestriels et annuels, faisant l'objet d'une publication auprès de l'AMF, sont établis par le cabinet d'expertise comptable, en lien avec la Direction de la Société et les responsables des services concernés (contrôle de gestion, finance et ressources humaines, achats). Les procédures mises en place afin de s'assurer de la fiabilité des informations financières ont été rédigées et diffusées auprès des intervenants concernés.

La méthodologie d'appréhension des dépenses de la Société est appliquée de manière systématique et générale. Elle s'appuie principalement sur le principe d'avancement des commandes en cours, lequel est déterminé, pour chaque commande, par le responsable technique concerné et fait l'objet d'un contrôle mensuel par le service Contrôle de gestion.

- Reporting informatisé

Le pilotage du suivi des dépenses de la Société est assuré par une double procédure :

- L'élaboration d'un budget annuel, révisé périodiquement, construit d'après les prévisions des responsables de service et confrontées aux objectifs généraux de la Société ;
- L'élaboration d'un reporting mensuel, sur la base des données comptables, permettant notamment un suivi budgétaire des dépenses.

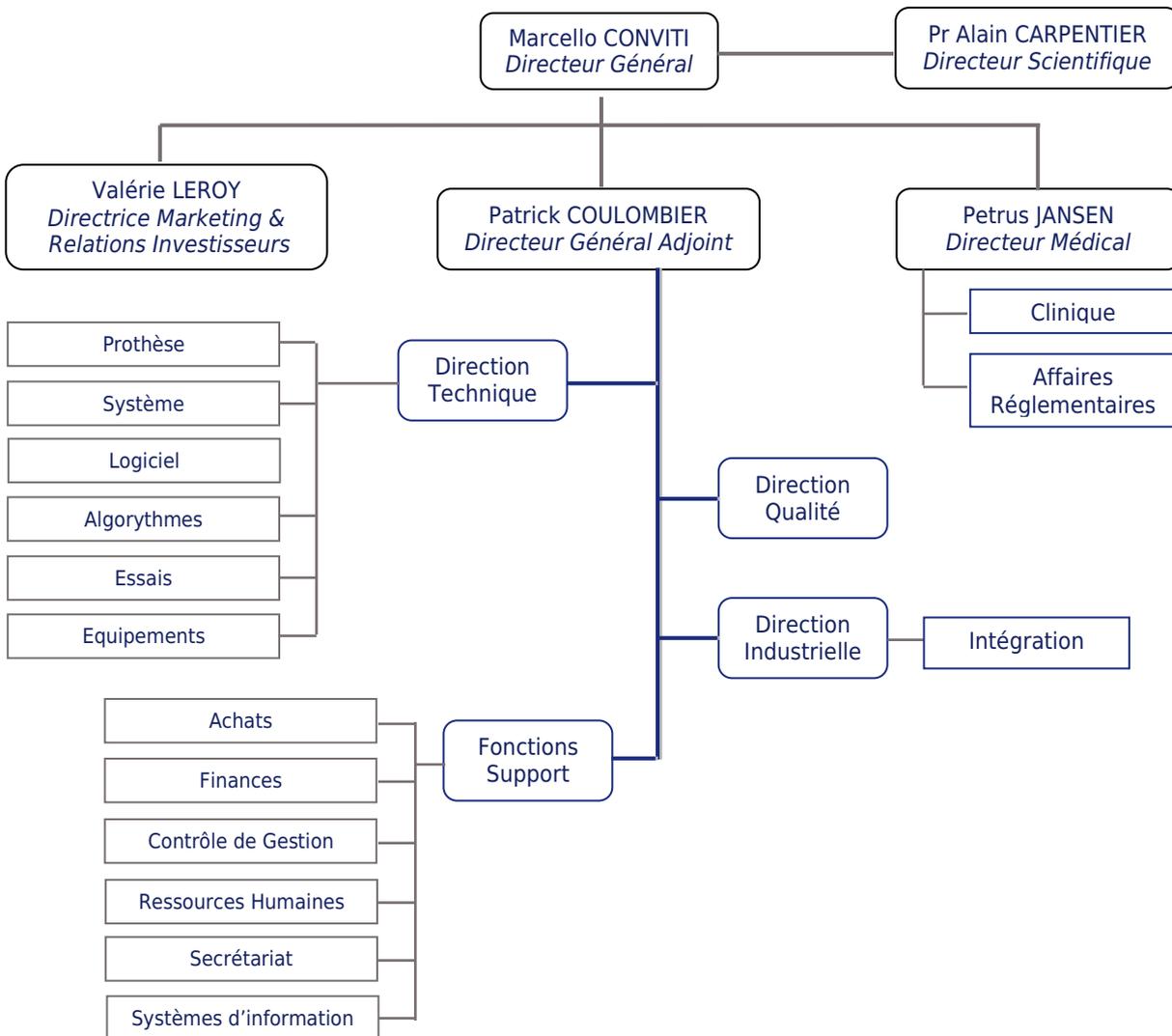
La Société estime que les procédures en vigueur sont adaptées à sa taille, son organisation et ses objectifs actuels.

17 SALARIES

17.1 RESSOURCES HUMAINES

17.1.1 Organigramme fonctionnel

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



Pour une description de l'expérience et des fonctions des principaux membres de la Direction, se référer au paragraphe 14.1.3 « Autres membres de la Direction ».

Pour des prestations spécifiques dans le cadre de certaines étapes du développement du projet de cœur artificiel total, la Société a recours à différents prestataires extérieurs. A la date d'enregistrement du document de référence, 44 prestataires extérieurs travaillent pour CARMAT et se répartissent de la façon suivante :

- Technique : 32 prestataires dont :
 - Pôle Prothèse : 5 prestataires
 - Pôle Système : 4 prestataires
 - Pôle Logiciel : 11 prestataires
 - Pôle Essais : 5 prestataires
 - Pôle Algorithmes : 4 prestataires
 - Pôle Équipement : 3 prestataires
- Affaires Réglementaires et Cliniques : 2 prestataires
- Intégration : 3 prestataires
- Qualité : 4 prestataires
- Achats : 1 prestataire
- Systèmes d'information : 2 prestataires

17.1.2 Nombre et répartition des salariés

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'effectif de la Société est de 37 personnes et 2 intérimaires.

17.1.2.1 Évolution des effectifs

Évolution des effectifs au	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008
Cadres	30	29	25	17	11
Non Cadres	7	7	7	8	3
Intérimaires	5	0	0	0	0
Total	42	36	32	25	14

Au 31 décembre 2012, tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée indéterminée, excepté 2 salariés sous contrat à durée déterminée et 5 intérimaires. Un salarié est employé à temps partiel.

17.1.2.2 Statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI)

CARMAT a opté pour le statut de Jeune Entreprise Innovante en septembre 2008. Le 8 juillet 2009, la Direction des services fiscaux des Yvelines a rendu un avis favorable (« rescrit ») à la demande de la Société au titre de la JEI. Cet avis est opposable à l'URSSAF.

Le statut de JEI est un statut fiscal pour les jeunes entreprises réalisant des projets de recherche et développement et dont l'effectif est inférieur à 250 salariés. Si les conditions de son bénéficiaire sont remplies, l'employeur bénéficie d'une exonération des cotisations patronales au titre des assurances sociales et des allocations familiales. La durée du bénéfice de ces exonérations est de 8 années au maximum suivant la date de création de l'entreprise, soit, pour la société CARMAT, jusqu'à 2015 (se référer au paragraphe 4.2.10 « Risques liés à la perte de statut de Jeune Entreprise Innovante »).

Le Parlement a voté deux modifications du dispositif du statut de JEI, la première dans le cadre de l'article 78 de la Loi de Finances 2011 et la seconde dans le cadre l'article 37 de la Loi de Finances rectificative pour 2011 du 28 décembre 2011. Ces modifications visent à plafonner et à rendre dégressives le dispositif d'exonération de cotisations sociales à la charge de l'employeur des JEI.

Carmat a bénéficié de l'exonération JEI au taux réduit de 80% en 2012, cinquième année d'application du statut (date de création 30 juin 2008. Cette réforme du statut, effective depuis le 1^{er} janvier 2011, a induit un cout supplémentaire de charges sociales de 380 K€ en 2012.

17.1.3 Politique de ressources humaines

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité de CARMAT reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs. La Société estime avoir un bon relationnel avec son personnel.

L'effectif au 31 décembre 2012 se composait de 12 femmes et 25 hommes et comprenait 2 médecins, 24 ingénieurs, et 7 techniciens supérieurs diplômés. L'âge moyen de l'effectif salarié était de 38.5 ans. Environ un quart des salariés ont moins de 30 ans. En 2012, la Société a financé environ 560 heures de formation.

La Société applique les Conventions Collectives Nationales des « Industries Métallurgiques : ouvriers, employés, techniciens et agents de maîtrise » et des « Industries Métallurgiques : ingénieurs et cadres », ainsi que la Convention Collective Régionale des « Industries Métallurgiques : ouvriers, employés, techniciens et agents de maîtrise de la Région Parisienne ». Il n'existe pas d'accords d'entreprise en dehors du Règlement intérieur.

Les contrats de travail types ne comportent pas de clauses relatives à la rupture du contrat de travail ou à une obligation de non concurrence et de non sollicitation (de personnel et/ou de clientèle).

Tous les salariés de la Société bénéficient, en plus de leur salaire de base, d'un bonus annuel potentiel reposant sur l'atteinte d'objectifs quantitatifs et qualitatifs préalablement définis par le Conseil d'administration de la Société et d'objectifs individuels préalablement définis avec le responsable hiérarchique. Le montant de ce bonus est limité à un certain pourcentage du salaire annuel brut (allant de 5% à 40% du salaire annuel brut selon les salariés ou dirigeants concernés).

La durée du travail dans l'entreprise est de 35 heures pour les Non Cadres et sur la base d'un forfait de 218 jours de travail par an pour les Cadres. Il n'existe pas d'accord relatif à la durée du travail au sein de la Société, mais une note intérieure du 16 janvier 2009 relative aux horaires et à l'aménagement du temps de travail a été établie (en sus des dispositions de la Convention Collective applicable au sein de l'entreprise). Cette note prévoit notamment l'amplitude journalière de travail (7h à 20h), ainsi qu'une plage commune de travail (10h à 15h30).

17.2 PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE, AINSI QUE LES SALARIES

Le tableau suivant présente à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de créateur d'entreprise (BCE) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et salariés, et non encore exercés.

Le nombre de BSA-2009-1, BCE-2009-1, BCE-2009-2, BCE-2012-1 et BCE-2012-2 attribués à chacun des mandataires sociaux ou salariés résulte des décisions du Comité des Rémunérations, puis d'une décision d'émission par le Conseil d'administration de la Société.

Faisant usage d'une délégation consentie par les actionnaires le 8 juillet 2009, le Conseil d'administration réuni le 27 juin 2012 a décidé, sur proposition du Comité des Rémunérations et sous réserve (i) de l'accord des titulaires des BCE-2009-2 et (ii) de la ratification rétroactive de sa décision par la plus prochaine assemblée générale des actionnaires, de modifier les délais et modalités d'exercice des BCE-2009-2 figurant à l'article 4 du Règlement de plan de ces BCE-2009-2 comme suit :

Ancienne rédaction :

« Conditions spécifiques

Les Bénéficiaires peuvent exercer les BCE-2009-2 qui leur sont attribués dans les conditions suivantes :

- 20 % des BCE-2009-2, pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du Bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;
- 40 % des BCE-2009-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, à hauteur d'un nombre X de BCE-2009-2 calculé selon la règle suivante et, pour la première fois, à compter de 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 :
- $X = (40 \% \text{ des BCE-2009-2 détenus par le bénéficiaire}) \text{ multiplié par } ((\text{nombre de mois écoulés depuis la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire}) / 48)$
- 40 % des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la finalisation et de la réussite des premiers essais cliniques portant sur le projet de cœur artificiel total CARMAT avant la fin du deuxième trimestre 2012 (rapport médical de fin d'étude comprenant les aspects de sécurité et d'efficacité (*safety and efficiency*)), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. »

Nouvelle rédaction :

« Conditions spécifiques

Les Bénéficiaires peuvent exercer les BCE-2009-2 qui leur sont attribués dans les conditions suivantes :

- 20 % des BCE-2009-2, pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du Bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;
- 40 % des BCE-2009-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, à hauteur d'un nombre X de BCE-2009-2 calculé selon la règle suivante et, pour la première fois, à compter de 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 :
- $X = (40 \% \text{ des BCE-2009-2 détenus par le bénéficiaire}) \text{ multiplié par } ((\text{nombre de mois écoulés depuis la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire}) / 48)$
- 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 ;
- 10% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la première implantation clinique portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du mois de novembre 2012 (rapport d'une tierce partie), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;
- 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;
- 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ;
- 7% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT , constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. »

La caducité de 10 % des BCE-2009-2 dont l'exercice dépend 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 a été constatée par le Conseil d'administration du 8 novembre 2012 et lesdits BCE-2009-2 ont été annulés.

La caducité de 10% des BCE-2009-2 dont l'exercice dépend de la réussite de la première implantation clinique portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du mois de novembre 2012 a été constatée par le Conseil d'administration du 28 février 2013 et lesdits BCE-2009-2 ont été annulés.

Titulaires		BSA-2009-1	BCE-2009-1	BCE-2009-2	BCE-2012-1	BCE-2012-2
Jean-Claude CADUDAL	Président du Conseil d'administration	1 554				
Michel FINANCE	Administrateur	518				
André-Michel BALLESTER	Administrateur	518				
Marcello CONVITI	Directeur Général / Administrateur		2 800		4 000	
Patrick COULOMBIER	Directeur Général Adjoint / Salarié			1 176		
Marc GRIMME	Salarié			583		
Petrus JANSEN	Salarié			351		
Jean-Marc PARQUET	Salarié			343		
Paul KOHLER	Salarié			330		
Fabien BOUSQUET	Salarié			121		
Antoine CAPEL	Salarié			185		
Marion MELOT	Salarié			190		
Joëlle MONNIER	Salarié			182		
Pierre DA CRUZ	Salarié			152		
Hélène LEBRETON	Salarié			57		
Clément DUCROS	Salarié			68		
Karima DJABELLA	Salarié			121		
Nathalie BOTTEREAU	Salarié			67		
Rekia BENMERRAH	Salarié			29		
Yann MERY	Salarié			67		
Gregory MINGOT	Salarié			67		
Hervé BOCQUET	Salarié				15 000	
Valérie LEROY	Salarié				10 000	
Claire PHILIBERT	Salarié				5 000	
Emmanuel LECLERC DE HAUTECLOCQUE	Salarié				2 500	
Mohammed ZAGDOUD	Salarié				3 500	
Jean-Christophe PERLES	Salarié				2 500	
Nicolas GRAS	Salarié				2 500	
Alexandre MENDES	Salarié				2 000	
Aurélien CORBEL	Salarié				2 000	
Marine BONNENFANT	Salarié				2 000	
Pierre Emeric DESTORS	Salarié				2 000	
Sylvie CLAQUIN	Salarié				1 500	
Foulques PARRA D'ANDERT	Salarié					2 000
Raouia BOUYANZER	Salarié					1 200
Frédéric PENE	Salarié					1 500
Philippe MARTEL	Salarié					2 000
TOTAL ATTRIBUE		2 590	2 800	4 090	54 500	6 700
NON ATTRIBUE		0	0	0	0	
TOTAL		2 590	2 800	4 090	54 500	6 700
NOMBRE D' ACTIONS SUSCEPTIBLES D'ETRE CREES PAR EXERCICE DES BSA OU BCE		64 750	70 000	102 250	54 500	6 700

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des BSA consentis aux membres du Conseil d'administration et des BCE consentis aux membres de la direction et aux salariés :

Type de titres	BSA-2009-1	BCE-2009-1
Bénéficiaires	3 membres du Conseil d'administration : M. Jean-Claude Cadudal, M. Michel Finance et M. André-Michel Ballester	M. Marcello Conviti - Directeur général et administrateur
Date de l'Assemblée générale	8 juillet 2009	8 juillet 2009
Date du Conseil d'administration	8 juillet 2009	9 septembre 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros	8 euros
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution des BSA	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BSA-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT	1 BCE-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> - 25 % des BSA-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 75% des BSA-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36^{ème} à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé à l'issue d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société, si le bénéficiaire a eu la qualité de Président de la Société au cours d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société.</p> <p>Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE-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>	<ul style="list-style-type: none"> - 25 % des BCE-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 75% des BCE-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36^{ème} à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé en cas de conclusion d'un contrat de cession de titres, avec ou sans conditions suspensives, ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société au profit du cessionnaire sur la base d'une valorisation supérieure à 100 millions d'euros.</p> <p>Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE-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	64 750 actions pour les BSA-2009-1 attribués	70 000 actions

Type de titres	BCE-2009-2	BCE-2012-1
Bénéficiaires	M. Patrick Coulombier – Directeur général adjoint – salarié et 17 salariés	M. Marcello Conviti – Directeur Général et 12 salariés
Date de l'Assemblée générale	8 juillet 2009	26 avril 2012
Date du Conseil d'administration	8 juillet 2009	27 juin 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros	108,483 euros
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2009-2 pour 25 actions nouvelles CARMAT	1 BCE-2012-1 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice ⁽³⁾	<ul style="list-style-type: none"> - 20 % des BCE-2009-2, pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du Bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 40 % des BCE-2009-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/36^{ème} 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. - 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⁽¹⁾ ; - 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⁽²⁾ ; - 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 Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 7% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. 	<ul style="list-style-type: none"> - 50 % des BCE-2012-1 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^{ème} à compter de la date d'attribution des BCE-2012-1 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. - 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 17,5% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	102 250 actions ⁽⁴⁾	54 500 actions ⁽⁵⁾

(1) Cette tranche de BCE-2009-2 est devenue caduque depuis le 1er juillet 2012. La caducité de ces BCE-2009-2 a été constatée par le Conseil d'administration du 8 novembre 2012 et lesdits BCE-2009-2 ont été annulés.

(2) Cette tranche de BCE-2009-2 est devenue caduque depuis le 1er décembre 2012. La caducité de ces BCE-2009-2 a été constatée par le Conseil d'administration du 28 février 2013 et lesdits BCE-2009-2 ont été annulés.

(3) Se référer au paragraphe 17.2 pour les conditions de la modification des délais et modalités d'exercice des BCE-2009-2.

(4) Tenant compte de la caducité de 20 % des BCE-2009-2

(5) Tenant compte de la caducité de 2 000 BCE-2012-1

Type de titres	BCE-2012-2
Bénéficiaires	4 salariés
Date de l'Assemblée générale	26 avril 2012
Date du Conseil d'administration	8 novembre 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	122,00 euros
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-1 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - 50 % des BCE-2012-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^{ème} à compter de la date d'attribution des BCE-2012-2 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. - 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 17,5% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	6 700 actions

Si l'intégralité des BSA-2009-1, des BCE-2009-1, des BCE-2009-2, des BCE-2012-1 et des BCE-2012-2 attribués étaient exercés, 298 200 actions nouvelles, représentant 7,10% du capital et 4,28% des droits de vote à la date du présent document de référence seraient ainsi créées.

17.3 INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL

La Société n'a mis en place aucun contrat d'intéressement ou de participation des salariés à la date d'enregistrement du présent document de référence.

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

18.1.1 Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote (se référer au paragraphe 18.2 du présent Document de référence « Droits de vote ») précisant les conditions d'obtention de droits de vote double de la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence :

Actionnaire	Nombre d'actions (capital non dilué)	Nombre de droits de vote	% de capital	% de droits de vote
MATRA DEFENSE (Groupe EADS)	1 265 382	2 246 782	30,41	32,60
Professeur Alain CARPENTIER	548 583	1 097 166	13,19	15,92
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain CARPENTIER	115 000	230 000	2,76	3,34
FCPI UFF INNOVATION 5	526 008	1 052 016	12,64	15,27
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	213 607	427 214	5,14	6,20
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	194 014	388 028	4,66	5,63
FCPI FORTUNE	72 496	144 992	1,74	2,10
FCPI UFF INNOVATION 7	73 886	147 772	1,78	2,14
FCPI INNOVATION PLURIEL	5 488	5 488	0,13	0,08
Sous-total Fonds gérés par Truffle Capital ⁽¹⁾	1 085 499	2 165 510	26,09	31,42
Autodétention ⁽²⁾	2 010	0	0,05	0,00
Flottant	1 144 221	1 152 028	27,50	16,72
TOTAL	4 160 695	6 891 486	100,00	100,00

⁽¹⁾ Ce sous-total prend en compte l'ensemble des opérations effectuées par Truffle Capital jusqu'au 27 mai 2013 inclus.

⁽²⁾ Au 30 avril 2013.

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

Truffle Capital

Fondée en 2001 à Paris, Truffle Capital est un acteur européen reconnu du capital investissement, qui investit et se consacre au développement de PME innovantes et à la construction de leaders technologiques dans les domaines des Sciences de la Vie, des Technologies de l'Information et de l'Énergie.

Fort de 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 soucieux de l'investissement socialement responsable par la nature de ses secteurs d'investissement, notamment la santé et les économies d'énergie.

L'unicité de l'équipe de Truffle Capital, des « entrepreneurs investisseurs », réside dans sa capacité à identifier les innovations qui répondent à des marchés nouveaux ; à promouvoir des innovations de rupture, au-delà du simple financement, avec l'objectif de construire et de développer des sociétés technologiques à forte valeur potentielle, leaders potentiels de demain. Truffle Capital est co-fondateur et actionnaire de CARMAT.

Groupe EADS :

Le Groupe 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. En 2009, le Groupe EADS comprenant notamment Airbus, Eurocopter, EADS Astrium et EADS Défense & Sécurité, a dégagé en 2011 un chiffre d'affaires de 49,1 milliards d'euros et employé près de 133 000 personnes. Le Groupe EADS 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 :

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. La Fondation Alain Carpentier est hébergée par la Fondation de France

18.1.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2012, 2011, 2010, 2009 et 2008 :

Actionnaires	Au 31/12/2012			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
MATRA DEFENSE (Groupe EADS)	1 265 382	2 246 782	30,43	32,46
Professeur Alain CARPENTIER	548 583	1 097 166	13,19	15,85
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain CARPENTIER	115 000	230 000	2,76	3,32
FCPI UFF INNOVATION 5	542 546	1 085 092	13,05	15,68
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	220 497	440 994	5,30	6,37
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	199 872	399 744	4,81	5,78
FCPI FORTUNE	74 909	149 818	1,80	2,16
FCPI UFF INNOVATION 7	76 298	152 596	1,84	2,21
FCPI INNOVATION PLURIEL	5 833	5 833	0,14	0,08
Sous-total fonds gérés par Truffle Capital	1 119 955	2 234 077	26,94	32,28
Autodétention	1 260	0	0,03	0,00
Flottant	1 107 615	1 113 350	26,65	16,09
TOTAL	4 157 795	6 921 375	100,00	100,00

Actionnaires	Au 31/12/2011			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
MATRA DEFENSE (Groupe EADS)	1.265.382	2.140.382	30,66	34,06
M. Alain CARPENTIER et l'association Alain CARPENTIER	663.583	1.309.833	16,07	20,84
FCPI UFF INNOVATION 5	565 326	865 576	13,70	13,78
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	238 022	400 522	5,77	6,38
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	234 916	365 916	5,69	5,82
FCPI FORTUNE	81 043	112 293	1,96	1,79
FCPI UFF INNOVATION 7	81 553	81 553	1,98	1,30
FCPI INNOVATION PLURIEL	6 715	6 715	0,16	0,11
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	1.207.575	1.832.575	29,25	29,18
Université Pierre et Marie Curie	10 000	20 000	0,24	0,32
Autodétention	1 395	0	0,03	0,00
Flottant	979 860	979 860	23,74	15,60
TOTAL	4 127 795	6 282 650	100,00	100,00

Actionnaires	Au 31/12/2010			
	Nombre d'actions (capital non dilué)	Nombre de droits de vote	% du capital	% et des droits de vote
MATRA DEFENSE (Groupe EADS)	1 248 066	2 123 066	32,60	37,59
Professeur Alain CARPENTIER	548 583	1 079 833	14,33	19,12
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain CARPENTIER	115 000	230 000	3,00	4,07
FCPI UFF INNOVATION 5	597 051	897 301	15,60	15,89
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	257 923	257 923	6,74	4,57
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	260 482	260 482	6,80	4,61
FCPI FORTUNE	86 850	86 850	2,27	1,54
FCPI UFF INNOVATION 7	85 430	85 430	2,23	1,51
FCPI INNOVATION PLURIEL	7 204	7 204	0,19	0,13
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	1 294 940	1 595 190	33,83	28,24
Université Pierre et Marie Curie	10 000	10 000	0,26	0,18
Autodétention	1 118	0	0,03	0,00
Flottant	610 154	610 154	15,94	10,80
TOTAL	3 827 861	5 648 243	100,00	100,00

Compte tenu d'une part de la division de la valeur nominale des actions par 25 et la multiplication consécutive du nombre d'actions par 25 en application de la 18^{ème} résolution de l'assemblée générale mixte en date du 7 mai 2010, et de la transformation des actions de préférence de catégorie A en actions ordinaires selon une parité de une pour une (sous condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext).

Actionnaires	Au 31/12/2009		
	Nombre d'actions et droits de vote (capital non dilué)		% du capital et des droits de vote
	Catégorie O	Catégorie A	
MATRA DEFENSE (Groupe EADS)	24 999	10 001	40,58
Professeur Alain CARPENTIER	19 999	1 251	24,64
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain CARPENTIER	4 600	0	5,33
FCPI UFF INNOVATION 5	0	12 010	13,92
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	0	6 500	7,54
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	0	5 240	6,08
FCPI FORTUNE	0	1 250	1,45
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	0	25 000	28,99
Université Pierre et Marie Curie	400	0	0,46
TOTAL	49 998	36 252	100,00

Actionnaires	Au 31/12/2008		
	Nombre d'actions et droits de vote (capital non dilué)		% du capital et des droits de vote
	Catégorie O	Catégorie A	
MATRA DEFENSE (Groupe EADS)	24 999	10 001	40,58
Professeur Alain CARPENTIER	19 999	1 251	24,64
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain CARPENTIER	5 000	0	5,80
FCPI UFF INNOVATION 5	0	12 010	13,92
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	0	6 500	7,54
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	0	5 240	6,08
FCPI FORTUNE	0	1 250	1,45
Sous-total des fonds gérés par Truffle Capital	0	25 000	28,99
Université Pierre et Marie Curie	0	0	0,00
TOTAL	49 998	36 252	100,00

18.2 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 Paris de NYSE-Euronext, d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

18.3 DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, 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 français.

18.4 ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accords pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1 CONVENTION DE REDEVANCES

Dans le cadre d'une convention de redevances (« *Royalties Agreement* ») signée le 24 juin 2008 et modifiée par avenant du 5 février 2010 entre CARMAT, le Professeur Alain Carpentier et la société Matra Défense (filiale du Groupe EADS) 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).

19.2 RELATIONS ENTRE CARMAT ET DES FILIALES DU GROUPE EADS

En raison des compétences spécifiques recherchées et des relations historiques, la Société entretient des relations commerciales avec les filiales du Groupe EADS suivantes dans le cadre normal de son activité et à des conditions financières usuelles pour le type de prestations réalisées (montant des charges pour l'exercice de 12 mois clos au 31 décembre 2012) :

- EADS FRANCE pour un montant de 426 327 euros pour la fourniture de l'informatique et de la téléphonie et l'infogérance ;
- MATRA ELECTRONIQUE pour un montant de 1 117 141 euros pour la fabrication de l'électronique intégré de la prothèse et son test ;
- APSYS pour un montant de 239 072 euros pour la réalisation des études de sureté de fonctionnement et l'analyse de risque système et une convention de prêt de personnel pour des spécialistes de l'industrialisation et des essais de matériels embarqués ;
- ASTRIUM pour un montant de 182 620 euros pour l'établissement du dossier de justification des performances et le suivi/contrôle des fabrications d'électronique prothèse;
- MBDA FRANCE pour un montant de 155 100 euros pour le support dans la validation des process de fabrication et des expertises de pièces ;
- CASSIDIAN pour un montant de 256 344 euros au titre d'une convention de prêt de personnel avec Carmat ;
- EADS Aeroassurances pour un montant de 5 073 euros pour les couvertures assurance individuelle accidents.

19.3 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012)

PricewaterhouseCoopers Audit
63, rue de Villiers
92208 Neuilly-sur-Seine Cedex

Lison Chouraki
13, rue Spontini
75016 Paris

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 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 A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

CONVENTION DEJA APPROUVEE PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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, qui n'a pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

CONTRAT DE REDEVANCES ENTRE LA SOCIETE CARMAT (CI-APRES « LA SOCIÉTÉ »), I.E PROFESSEUR ALAIN CARPENTIER ET MATRA DEFENSE

Votre 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 2012, 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 20 mars 2013

Les Commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

Lison Chouraki

Pierre Riou

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

20.1.1 Comptes sociaux de CARMAT au 31 décembre 2012 en normes françaises

BILAN ACTIF EN EUROS		31/12/2012			31/12/2011
		Brut	Amortissements et dépréciations	Net	Net
	Capital souscrit non appelé (TOTAL I)				
ACTIF IMMOBILISE	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (notes 4.1 et 4.2)				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concession, Brevets et droits similaires	1 295 515	1 127 046	168 468	234 707
	Fonds commercial (1)				
	Immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES (notes 4.1 et 4.2)				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques Matériels et outillage	4 141 610	3 416 593	725 017	1 262 724
	Autres immobilisations corporelles	1 001 737	355 170	646 566	708 751
	Immobilisations en cours	184 621		184 621	476 583
Avances et acomptes					
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2) (notes 4.1 et 4.3)					
Participations mises en équivalence					
Autres participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières	542 090		542 090	465 178	
	TOTAL II	7 165 572	4 898 809	2 266 763	3 147 942
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				486 860
	CRÉANCES (3)				
	Clients et Comptes rattachés				
	Autres créances (note 4.4)	6 092 119		6 092 119	4 120 628
Capital souscrit - appelé, non versé					
Valeurs mobilières de placement				10 039 822	
Instruments de trésorerie (note 4.5)	5 006 854		5 006 854	17 066 499	
Disponibilités	6 127 584		6 127 584	2 263 372	
Comptes de régularisation	Charges constatées d'avance (3) (note 4.7.4)	203 577		203 577	300 960
	TOTAL III	17 430 133		17 430 133	34 278 141
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)					
Écarts de conversion actif (VI)					
	TOTAL GÉNÉRAL (I+II+III+IV+V+VI)	24 595 705	4 898 809	19 696 896	37 426 083

(1) dont droit au bail

(2) dont à moins d'un an

423 855

353 565

(3) dont à plus d'un an

BILAN PASSIF EN EUROS		31/12/2012	31/12/2011
CAPITAUX PROPRES	Capital (Dont versé : 166 312) (note 4.6)	166 312	165 112
	Primes d'émission, de fusion, d'apport (notes 1 et 4.6)	52 864 118	52 625 318
	Écarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	- 25 899 511	- 12 458 488
	RESULTAT DE L'EXERCICE (Bénéfice ou perte)	- 17 189 691	- 13 441 022
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
TOTAL I	9 941 228	26 890 919	
AUTRES FONDS PROPRES	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées (note 4.7.1)	3 743 141	3 743 141
	TOTAL II	3 743 141	3 743 141
PROVISIONS	Provisions pour risques		
	Provisions pour charges (notes 4.3 et 4.7.3)	73 334	35 660
	TOTAL III	73 334	35 660
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts auprès d'établissements de crédit		
	Concours bancaires courants		
	Emprunts et dettes financières diverses (notes 4.4 et 4.7.1)	460 054	217 066
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION (note 4.4)		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 012 870	4 992 835
	Dettes fiscales et sociales	1 313 901	1 159 416
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés (note 4.4)	148 669	380 547	
Autres dettes (note 4.4)	3 698	6 498	
Comptes de régularisation	Produits constatés d'avance (1) (note 4.7.4)		
	TOTAL IV	5 939 193	6 756 362
	Écarts de conversion du passif TOTAL V		
	TOTAL GÉNÉRAL (I+II+III+IV+V)	19 696 896	37 426 083
	(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	5 479 139	6 539 296

COMPTE DE RESULTAT EN EUROS	31/12/2012			31/12/2011
	France	Exportation	Total	Total
PRODUITS D'EXPLOITATION (1)				
Ventes de marchandises				
Production vendue de Biens				
Production vendue de Services				
CHIFFRE D'AFFAIRES NET				
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation (note 5.1)			10 500	6 051 177
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges			7 489	50 576
Autres produits				
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			17 989	6 101 753
CHARGES D'EXPLOITATION (2)				
Achats de marchandises				
Variations de stock (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements				
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)				
Autres achats et charges externes *, **			16 467 584	16 276 476
Impôts, taxes et versements assimilés			135 111	95 056
Salaires et traitements			3 089 888	3 057 107
Charges sociales			1 093 916	1 099 853
Dotations aux amortissements et dépréciations				
Sur immobilisations : dotations aux amortissements (note 4.2)			1 473 858	1 496 234
Sur immobilisations : dotations aux dépréciations				
Sur actif circulant : dotations aux dépréciations				
Dotations aux provisions (notes 4.3 et 6.1.3)			45 163	67 879
Autres charges			97 984	100 202
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			22 403 502	22 192 807
1 - RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			- 22 385 513	- 16 091 054
QUOTES-PARTS DE RESULTAT SUR OPERATIONS FAITES EN COMMUN				
Bénéfices attribué ou perte transférée (III)				
Perte ou bénéfice transféré (IV)				

COMPTE DE RESULTAT EN EUROS (suite)	31/12/2012	31/12/2011
PRODUITS FINANCIERS		
Produits financiers de participations (3)		
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)		
Autres intérêts et produits assimilés (3)	355 793	229 461
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges		272
Différences positives de change	276	319
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		10 431
TOTAL (V)	356 068	240 483
CHARGES FINANCIERES		
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
Intérêts et charges assimilées (4)	242 988	141 504
Différences négatives de change	2 981	1 708
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL (VI)	245 970	143 212
2 - RESULTAT FINANCIER (V-VI)	110 099	97 271
3 - RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I-II+III-IV+V-VI)	- 22 275 415	- 15 993 783
PRODUITS EXCEPTIONNELS (note 4.5.5)		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital	104 101	133 603
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges		
TOTAL (VII)	104 101	133 603
CHARGES EXCEPTIONNELLES (note 4.5.5)		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	33 810	96 370
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
TOTAL (VIII)	33 810	96 370
4 - RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)	70 290	37 234
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)		
Impôts sur les bénéfices (X) (note 4.5.3)	- 5 015 433	- 2 515 527
TOTAL PRODUITS (I+III+V+VII)	478 158	6 475 839
TOTAL DES CHARGES (II+IV+VI+VIII+IX+X)	17 667 849	19 916 862
5 - BENEFICE OU PERTE (total des produits - total des charges)	- 17 189 691	- 13 441 022

* Y compris : Redevance de crédit bail mobilier

** Y compris : Redevance de crédit bail immobilier

(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs

(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs

(3) Dont produits concernant les entreprises liées

(4) Dont intérêts concernant les entreprises liées

ANNEXE AUX COMPTES ANNUELS

Annexe au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 2012, dont le total est de 19 696 896 euros et au compte de résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2012 présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est à néant et dégagant un déficit de 17 189 691 euros.

L'exercice débute le 01/01/2012 et se termine le 31/12/2012, 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 2012 arrêtés par le conseil d'administration en date du 28 février 2013. Ils sont présentés en euros sauf mention contraire.

1. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

L'activité de la Société est exclusivement consacrée à la recherche et au développement d'un produit innovant dans le secteur médical. Aucune commercialisation n'est prévue à très court terme. La Société bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis 2008.

Au cours de la période, la Société a procédé à une augmentation de capital, via vingt-deux exercices de BCE en dates du 17 janvier, du 18 janvier, du 23 janvier, du 30 janvier, du 2 février, du 9 février, du 2 mai, du 31 mai, du 14 juin, du 5 juillet, du 9 juillet, du 19 juillet, du 21 septembre, du 2 octobre, du 3 octobre, du 10 octobre, du 22 octobre, du 23 octobre, du 16 novembre, du 21 novembre, du 22 novembre pour un total de 1 200 BCE 2009-2, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 1 200 euros, pour le porter de 165 111,80 euros à 166 311,80 euros, par émission de 30 000 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action. La prime d'émission s'est trouvée en conséquence portée de 52 625 318 euros à 52 864 118 euros.

La Société maintient l'option pour le Crédit d'Impôt Recherche au titre de l'année 2012. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée en 2010 et 2011. Le Crédit d'Impôt Recherche afférent à l'exercice 2012 a été comptabilisé pour 5 022 922 euros sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat (détail en note 5.3 e la présente annexe), déduction faite d'un montant de 7 489 euros au titre de la régularisation du Crédit d'Impôt Recherche 2011, et figure sur la ligne « autres créances » du bilan.

2. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE 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. REGLES ET METHODES COMPTABLES

(Code de commerce - articles L.123-12 et L.123-28)
(Décret n°83-1020 du 29/11/83) (Règlement CRC n°99-03 : PCG)

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

3.1. Principes et conventions générales

Les comptes de la période ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 120-1 et suivants du Plan Comptable Général de 2005.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 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 2012, soit un

montant total de 11 134 438 euros ;

- Le versement des subventions (3 033K euros) et avances remboursables (10 764K euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Oseo signé en 2009.

3.2. Informations complémentaires

3.2.1. Frais de recherche appliquée et de développement (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 19)

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

3.2.2. Immobilisations incorporelles (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 24 - 4°)

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Licences et logiciels	Linéaire	1 à 3 ans
Brevets	Linéaire	15 ans

3.2.3. Immobilisations corporelles (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 24 - 4°)

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Agencements et aménagements	Linéaire	9 à 10 ans
Installations techniques	Linéaire	3 ans
Matériels et outillages	Linéaire	2 à 6 ans
Mobilier	Linéaire	8 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

3.2.4. Immobilisations financières

- Autres titres immobilisés

La Société a conclu avec Dexia Securities France (aujourd'hui BIL Finance), 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. A 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.

- Autres immobilisations financières

Elles sont constituées :

- de dépôts de garantie versés enregistrés à leur valeur nominale et
- du solde des sommes versées au titre du contrat de liquidité sur actions propres.

3.2.5. Créances et dettes (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 24 - 5°)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale. Les créances sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciation éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

3.2.6. Disponibilités en euros

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

3.2.7. Valeurs Mobilières de Placement

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition. Le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement est constitué du prix d'achat et des coûts directement attribuables.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les Valeurs mobilières de placement sont composées de certificats de dépôt.

3.2.8. Instruments de trésorerie

Ils comprennent les comptes à terme figurant à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

3.2.9. Trésorerie et équivalent de trésorerie

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actif « Valeurs mobilières de placement », « Instruments de trésorerie » et « Disponibilités », dans la mesure où les valeurs mobilières de placement et les instruments de trésorerie sont disponibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif 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.

3.2.10. Avances remboursables accordées par des organismes publics

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres - Avances conditionnées ». Les intérêts correspondant sont présentés au passif du bilan en Emprunts et dettes financières diverses.

3.2.11. Subventions d'exploitation

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention. Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

3.2.12. Indemnités de départ à la retraite

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle. Ces engagements font l'objet de provisions au passif du bilan.

3.2.13. Charges de sous-traitance

Le stade d'avancement des contrats de sous-traitance à des tiers de certaines prestations de recherche est évalué à chaque clôture afin de permettre la constatation en charges à payer du coût des services déjà rendus.

3.2.14. Frais d'émission de capital

En application de la méthode préférentielle, les frais d'émission de capital sont comptabilisés au bilan, en déduction de la prime d'émission.

4. COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

4.1. État des immobilisations

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Poste à poste	Acquisitions
Concessions, Brevets et droits similaires (1)	1 090 522	49 800	155 193
Autres postes d'immobilisations incorporelles	0		49 800
TOTAL	1 090 522	49 800	204 993
Installations techniques, Matériel et outillage industriel (2)	3 587 034	381 926	172 649
Installations générales, agencements, aménagements divers	697 575		34 077
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	256 002		14 083
Immobilisations corporelles en cours (3)	476 583		89 964
TOTAL	5 017 194	381 926	310 773
Autres titres immobilisés (4)	117 529		1 440 695
Autres immobilisations financières (5)	347 649		38 562
TOTAL	465 178		1 479 257
TOTAL GENERAL	6 572 894	431 726	1 995 023

	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluation Valeur d'origine fin d'exercice
	Poste à Poste	Cessions		
Concessions, Brevets et droits similaires (1)			1 295 515	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	49 800			
TOTAL	49 800		1 295 515	
Installations techniques, Matériel et outillage industriel (2)			4 141 609	
Installations générales, agencements, aménagements divers			731 652	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			270 085	
Immobilisations corporelles en cours (3)	381 926		184 621	
TOTAL	381 926		5 327 967	
Autres titres immobilisés (4)		1 402 345	155 879	
Autres immobilisations financières (5)			386 211	
TOTAL		1 402 345	542 090	
TOTAL GENERAL	431 726	1 402 345	7 165 572	

- (1) Ce poste inclut un montant de 411 284 euros comptabilisé au titre de la quote-part de l'apport en nature effectué le 30 septembre 2008, d'un montant total de 960 000 euros, correspondant à l'apport de brevets.
- (2) Ce poste inclut la mise en service de la salle blanche, pour un montant total de 943 582 euros. Ce poste inclut également un montant de 548 716 euros, comptabilisé au titre de la quote-part de l'apport en nature effectué le 30 septembre 2008, d'un montant total de 960 000 euros, correspondant à l'apport de matériels et outillages.
- (3) Le poste immobilisations corporelles en cours est constitué de matériel et outillage industriel (bancs d'essai) pour un montant total de 130 197 euros, d'installations techniques pour un montant de 30 000 euros et de travaux d'agencements pour un montant de 24 424 euros.
- (4) Ce poste inclut les 1 260 actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité pour 155 879 euros.
- (5) Ce poste inclut (i) les liquidités non investies en actions propres à la clôture dans le cadre du contrat de liquidité pour 267 976 euros (ii) des dépôts de garantie pour un montant total de 118 235 euros, principalement constitués des dépôts liés aux contrats de location des locaux.

4.2. État des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Concessions, Brevets et droits similaires	855 815	271 231		1 127 046
TOTAL	855 815	271 231		1 127 046
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	2 324 310	1 092 283		3 416 593
Installations générales agencements aménagements divers	167 511	75 061		242 572
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	77 315	35 283		112 598
TOTAL	2 569 137	1 202 627		3 771 763
TOTAL GENERAL	3 424 952	1 473 858		4 898 809

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Concessions, Brevets et droits similaires	271 231				
TOTAL	271 231				
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	1 092 283				
Installations générales agencements et aménagements divers	75 061				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	35 283				
TOTAL	1 202 627				
TOTAL GENERAL	1 473 858				

4.3. État des provisions

Provisions	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Risques divers (1)		7 489	7 489		
Pensions et obligations similaires (2)	35 660	37 674			73 334
TOTAL	35 660	45 163	7 489		73 334
Dépréciation des autres titres immobilisés					
TOTAL					
TOTAL GENERAL	35 660	45 163	7 489		73 334
Dont dotations et reprises d'exploitation		45 163	7 489		
Dont dotations et reprises financières					

(1) Correspond à la provision sur le Crédit d'Impôt Recherche 2011 constituée au 30 juin 2012 et reprise lors du remboursement effectif, intervenu en juillet 2012

(2) Voir note 6.1.3

4.4. État des échéances des créances et des dettes

État des créances	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
	104	104	
Impôts sur les bénéfices	5 022 922	5 022 922	
Taxe sur la valeur ajoutée	1 028 677	1 028 677	
Débiteurs divers	40 416	40 416	
TOTAL	6 092 119	6 092 119	

État des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers	460 054		460 054	
Fournisseurs et comptes rattachés	4 012 870	4 012 870		
Personnel et comptes rattachés	722 240	722 240		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	575 416	575 416		
Autres impôts taxes et assimilés	16 246	16 246		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	148 669	148 669		
Autres dettes	3 698	3 698		
TOTAL	5 939 193	5 479 139	460 054	

4.5. Instruments de trésorerie

Les instruments de trésorerie correspondent aux comptes à terme pour un montant de 5 000 000 euros ; il s'agit de deux contrats souscrits en novembre et décembre 2012 et venant à échéance au 26 janvier 2013 pour 1 000 000 euros et au 6 février 2013 pour 4 000 000 euros. Les intérêts courus correspondant ont été comptabilisés au 31 décembre 2012 pour un montant de 6 854 euros. Ces placements ne présentent aucun risque sur le capital investi.

4.6. Capital

(Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 24 - 12°)

4.6.1. Composition du capital social

Différentes catégories de titres	Valeur nominale en euro	Nombre de titres			
		Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions ordinaires	0,04	4 127 795	30 000		4 157 795
TOTAL		4 127 795	30 000		4 157 795

Les augmentations de capital, par l'exercice de BCE, intervenues au cours de l'exercice 2012 ont donné lieu à la création de 30 000 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 euro et de prix 8 euros, soit accompagnée d'une prime d'émission de 7,96 euros.

4.6.2. Variation des capitaux propres

Capitaux propres à l'ouverture de la période	26 890 919
Augmentation de capital par exercice de BCE	240 000
Résultat de l'exercice	- 17 189 691
Capitaux propres à la clôture de la période	9 941 228

4.6.3. Bons de souscription d'actions

BSA 2009-1

Lors de l'Assemblée Générale et du Conseil d'Administration du 8 juillet 2009 et à la suite du Conseil d'Administration du 8 septembre 2011, 4 615 BSA 2009-1 ont été émis, parmi lesquels 1 519 BSA 2009-1 n'ont pas été attribués. Ces 1 519 BSA 2009-1 non attribués sont devenus caducs le 08/01/2011. 506 BSA 2009-1 émis ont été annulés à la suite de la démission d'un administrateur. Il reste au 31 décembre 2012 2 590 BSA 2009-1 qui donnent droit à souscrire à 64.750 actions nouvelles, représentant 1,56 % du capital existant au 31 décembre 2012, au prix unitaire de 8 euros.

Tableau Récapitulatif des BSA

	Émis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA-2009-1 AG du 08/07/2009	4 615	2 590	2 025	0	0	2 590	08/07/19

4.6.4. Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BCE)

BCE 2009-1

Lors de l'Assemblée Générale et le Conseil d'Administration du 8 juillet 2009 et à la suite du Conseil d'Administration du 8 septembre 2011, 3 108 BCE 2009-1 ont été émis intégralement attribués et souscrits, dont 308 ont été exercés. Les 2.800 BCE 2009-1 souscrits et non exercés au 31 décembre 2012 donnent droit à souscrire à 70 000 actions nouvelles, représentant 1,68 % du capital existant au 31 décembre 2012, au prix unitaire de 8 euros.

BCE 2009-2

Lors de l'Assemblée Générale et le Conseil d'Administration du 8 juillet 2009 et à la suite du Conseil d'Administration du 8 septembre 2011, 7 566 BCE 2009-2 ont été émis, intégralement attribués et souscrits, dont 1 821 ont été exercés et 1 655 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 4 090 BCE 2009-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2012 donnent droit à souscrire à 102 250 actions nouvelles, représentant 2,46 % du capital existant au 31 décembre 2012, 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. Les 56 500 BCE 2012-1 souscrits et non exercés au 31 décembre 2012 donnent droit à souscrire à 56 500 actions nouvelles, représentant 1,36 % du capital existant au 31 décembre 2012, au prix unitaire de 108,483403 euros.

BCE 2012-2

Par décision du Conseil d'administration en date du 8 novembre 2012, sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale Mixte en date du 26 avril 2012, 6 700 BCE 2012-2 ont été émis, intégralement attribués et

souscrits. Les 6 700 BCE 2012-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2012 donnent droit à souscrire à 6 700 actions nouvelles, représentant 0,16 % du capital existant au 31 décembre 2012, au prix unitaire de 122,00279 euros.

Tableau Récapitulatif des BCE

	Émis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 08/07/2009	3 108	3 108	0	0	308	2 800	09/09/19
BCE 2009-2 AG du 08/07/2009	7 566	7 566	1 655	0	1 821	4 090	08/07/19
BCE 2012-1 AG du 26/04/2012	56 500	56 500	0	0	0	56 500	27/06/22
BCE 2012-2 AG du 26/04/2012	6 700	6 700	0	0	0	6 700	08/11/22
TOTAL BCE	73 874	73 874	1 655	0	2 129	70 090	

4.7. Autres détails du bilan

4.7.1. Avances conditionnées

Le poste d'avances conditionnées est constitué des avances remboursables reçues d'OSEO, dont le montant total à la clôture de la période est de 3 743 141 euros. La Note 6.1.1, ci-après, précise les conditions de remboursement de ces avances.

Elles portent intérêts au taux contractuel de 5,59%. Les intérêts courus calculés selon la méthode de la capitalisation s'élèvent à 460 054 euros à la clôture de la période et figurent au passif dans la rubrique Emprunts et dettes financières diverses.

4.7.2. Produits à recevoir (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 23)

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	17 852
TOTAL	17 852

4.7.3. Charges à payer (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 23)

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Emprunts et dettes financières diverses	460 054
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 697 684
Dettes fiscales et sociales	1 034 162
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	148 669
TOTAL	4 340 569

4.7.4. Charges et produits constatés d'avance (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 23)

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	203 577
TOTAL	203 577

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

- La quote-part des loyers du 1^{er} trimestre 2013 facturés en décembre 2012, pour un montant total de 123 878 euros ;
- La quote-part des redevances de licences informatiques et des primes d'assurance correspondant à la période courant après le 31 décembre 2012, pour un montant total de 79 699 euros ;

Produits constatés d'avance	Montant
Produits d'exploitation	NEANT
TOTAL	NEANT

4.7.5. Informations concernant les entreprises liées

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

Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 348 145
--	-----------

5. COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT

5.1. Subventions d'exploitation

Au cours de l'exercice 2012, la société n'a encaissé aucune subvention de la part d'Oseo, le produit de 10 500 € enregistré en résultat étant relatif à une subvention reçue de l'Agence Nationale de la Recherche et de la Technologie pour l'emploi d'un doctorant. Comme, par ailleurs, le droit au versement de la prochaine subvention Oseo prévue contractuellement n'était pas acquis à la date d'arrêté des comptes, la subvention qui sera reçue après constatation par Oseo de l'achèvement de l'étape clé n°4 du projet (autorisation conditionnelle de l'ANSM et du CPP pour passer à des essais clinique chez l'homme) n'a pas été inscrite en Produits à recevoir au bilan du 31 décembre 2012 pour la quote-part correspondant aux dépenses déjà supportées à cette date, bien que la société ait été autorisée depuis le 1^{er} juillet 2012 à engager la phase de recherche EC5. L'encaissement de cette subvention permettra l'enregistrement d'un produit de 2 874 K€, attendu sur l'exercice 2013.

5.2. Frais de recherche appliquée et de développement

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges. Elles se sont élevées à 14 450 400 euros au cours de l'exercice 2012 contre 14 281 761 euros au cours de l'exercice précédent.

5.3. Crédit d'Impôt Recherche

Le compte de résultat de l'exercice fait apparaître un Crédit d'Impôt Recherche d'un montant de 5 015 433 euros, décomposé comme suit :

- 5 022 922 euros au titre du Crédit d'Impôt Recherche pour la période du 1^e janvier au décembre 2012, contre 2 566 103 euros enregistré au titre de 2011 ;
- - 7 489 euros au titre de la régularisation du Crédit d'Impôt Recherche de l'année 2011, par comparaison entre le montant comptabilisé à la clôture de l'exercice 2011 (2 566 103 euros) et le montant remboursé par l'administration fiscale (2 558 614 euros).

5.4. Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes pris en charge au titre de l'exercice est de 49 300 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: 44 900 euros.
- Honoraires au titre des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission de contrôle légal des comptes, telles qu'elles sont définies par les normes d'exercice professionnel mentionnées au II de l'article L.822-11 : 4 400 euros

5.5. Produits et charges exceptionnels

(Arrêté du 27 avril 1982)

Nature	2011	2010
Produits exceptionnels		
- Cession d'immobilisation		
- Cession d'action propre	104 101	119 081
TOTAL	104 101	119 081
Charges exceptionnelles		
- Cession d'immobilisation		
- Cession d'action propre	33 810	81 847
- Amendes et pénalités		
TOTAL	33 810	81 847

Le résultat exceptionnel résulte exclusivement, en 2012 comme en 2011, des cessions d'actions propres opérées dans le cadre du contrat de liquidité décrit en note 3.2.4

5.6. Informations concernant les sociétés liées

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

Autres achats et charges externes	2 381 676
-----------------------------------	-----------

6. ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

6.1. Engagements financiers

6.1.1. Engagements donnés

Le montant total des commandes signées par la Société à la clôture de la période, portant sur des éléments non encore livrés ou réalisés s'élève à 5 508 851 euros.

Un montant total de 3 743 141 euros d'avance remboursable a été reçu au cours des exercices précédents. Cette somme est remboursable sous condition d'atteinte d'un chiffre d'affaires au moins égal à 38 000 000 euros. Le contrat Oseo prévoit des versements complémentaires sous conditions, par conséquent le montant total des remboursements pourrait excéder le montant de l'avance initialement accordée.

La Société a signé en date du 24 juin 2008 un contrat de redevances avec le professeur Alain Carpentier et Matra Défense, respectivement actionnaires à hauteur de 13,20% et de 30,45% au 31 décembre 2012. 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 2012, la commercialisation du Cœur Artificiel "Carmat" n'ayant pas commencé, aucune redevance n'a été payée par la Société au titre du Contrat.

6.1.2. Engagements reçus

Le contrat Oseo prévoit le versement d'une somme totale de 17 442 639 euros au titre de subventions, dont 3 032 793 euros restent à percevoir d'ici la fin du programme.

Il prévoit en outre le versement d'une somme totale de 14 507 324 euros au titre d'avances remboursables, dont 10 764 169 euros restent à percevoir d'ici la fin du programme.

6.1.3. Engagements en matière de pensions et retraites

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.

En application de la méthode préférentielle, la provision pour engagements de retraite a été comptabilisée à la date du 31 décembre 2012.

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 3% par an (contre 4,6% au 31/12/2011 et 3,38% au 30/06/2012).

Le montant global de la provision s'élève à 73 334 euros à la clôture de la période, en hausse de 37 674 euros sur l'exercice.

6.2. Autres informations

6.2.1. Tableau de flux de trésorerie

	Au 31/12/2012	Au 31/12/2011
Résultat net	- 17 189 691	-13 441 022
Dotations aux amortissements et provisions	1 519 021	1 564 113
Reprises sur amortissements et provisions	- 7 489	-50 848
Plus ou moins values sur cession d'actif	-70 291	0
Subventions d'investissements virées au résultat	0	0
Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	242 988	138 970
Capacité d'autofinancement	- 15 505 462	-11 788 787
Dettes fiscales et sociales	154 485	324 612
Dettes fournisseurs	-1 211 843	858 523
Autres dettes	-2 800	1 050
Produits constatés d'avance	0	-103 157
Stocks et en-cours	0	0
Avances et acomptes versés sur commande	486 860	-486 860
Autres créances	-1 971 491	1 574 642
Créances clients	0	0
Charges constatées d'avance	97 383	53 035
Décalsages de trésorerie d'exploitation (variation du Besoin en Fonds de Roulement)	-2 447 406	2 221 845
Flux de trésorerie lié à l'exploitation	-17 952 868	-9 566 942
Acquisition d'immobilisations corporelles	-310 773	-878 960
Acquisition d'immobilisations incorporelles	-204 993	-143 649
Acquisition d'immobilisations financières	-1 479 257	-38 694
Produit de cession d'immobilisations financières	1 472 636	0
Trésorerie liée aux opérations d'investissements	-522 387	-1 061 303
Augmentation de capital	1 200	11 997
ORA/BSA	0	0
Prime d'émission	238 800	26 845 869
Incorporation des comptes courants	0	0
Dettes financières et avances conditionnées	0	1 724 249
Trésorerie résultant des opérations de financement	240 000	28 582 115
Variation de la Trésorerie et équivalents de trésorerie	-18 235 255	17 953 870
Trésorerie et équivalents de trésorerie - initiale (note 3.2.9)	29 369 693	11 415 823
Trésorerie et équivalents de trésorerie - finale (note 3.2.9)	11 134 438	29 369 693

6.2.2. Informations relatives aux dirigeants

6.2.2.1. Avances et crédits alloués aux dirigeants

Aucun crédit ou avance n'a été alloué aux dirigeants de la Société au cours de l'exercice, selon les dispositions prévues à l'article R. 123-197 du Code de commerce.

6.2.2.2. Rémunération des dirigeants

Le total des rémunérations versées aux administrateurs sous forme de jetons de présence s'élève à 100 000 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 592 469 euros et se décompose comme suit :

Nature	2012	2011
Salaires bruts	502 696	533 444
Avantages en nature	9 780	9 780
Bonus	79 994	34 051
Rémunérations totales	592 469	577 275

6.2.3. Accroissements et allègements dette future d'impôt (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 24-24°)

Nature des différences temporaires	Montant
Déficits reportables ⁽¹⁾	56 481 356

⁽¹⁾ Ce montant comprend :

- Le report de la perte fiscale dégagée lors des exercices antérieurs et disponible au 1^{er} janvier 2012, pour un montant de 36 118 532 euros ;
- La perte fiscale dégagée au titre de l'exercice 2012, pour un montant de 20 362 824 euros

6.2.4. Effectif moyen (Décret n°83-1020 du 29/11/83 article 24-22°)

Personnel salarié	2012	2011
Cadres	30	30
Agents de maîtrise et techniciens	4 ⁽¹⁾	1
Employés	6 ⁽²⁾	4
Total	40	35

⁽¹⁾ incluant 2 intérimaires contre aucun au cours de l'exercice précédent

⁽²⁾ incluant 1 intérimaire contre aucun au cours de l'exercice précédent

6.2.5. Droit individuel à la formation

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31 décembre 2012, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2 050,17 heures.

20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA

Néant.

20.3 VÉRIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES ANNUELLES

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de CARMAT
(exercice clos au 31 décembre 2012)

Aux Actionnaires

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

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos statuts et par décision des associés du 16 octobre 2008, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société CARMAT SA, 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 vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Fait à Neuilly-sur-Seine et Paris, le 20 mars 2013

Les Commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit
Pierre Riou

Lison Chouraki

20.4 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

Les dernières informations financières disponibles concernant la Société sont celles de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

20.5 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES

Néant.

20.6 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

20.7 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe aucune 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.

20.8 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE

Aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale n'a eu lieu depuis la clôture de l'exercice au 31 décembre 2012.

21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital social s'élève à 166 427,80 euros.

Il est divisé en 4 160 695 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

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

21.1.3 Nantissements, garanties et sûretés

A la date d'enregistrement 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.

21.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 30 avril 2013, la Société détient 2 010 de ses propres actions, soit 0,05% de son capital social.

L'assemblée générale mixte du 26 avril 2012, conformément aux dispositions des articles L.225-209-1 alors en vigueur et suivants du Code de commerce a autorisé la mise en œuvre par le Conseil d'administration d'un programme de rachat et ventes des actions de la Société pour un maximum de 10% du capital de la Société. Ce programme prendra fin le 26 octobre 2013 au plus tard.

La Société peut acquérir sur le marché ou hors marché ses propres actions et vendre tout ou partie des actions ainsi acquises en respectant les limites ci-dessous :

- le total des actions détenues ne dépassera pas 10 % du nombre total d'actions composant le capital social, étant précisé que cette limite s'appliquera à un montant du capital social de la Société qui serait, le cas échéant, ajusté, pour prendre en compte les opérations affectant le capital social durant la durée de l'autorisation, les acquisitions réalisées par la Société ne pouvant en aucun cas l'amener à détenir, directement ou indirectement plus de 10 % de son capital social ;
- 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 des actions revendues pendant la période de l'autorisation ;
- le prix unitaire d'achat ne devra pas être supérieur à 280 euros (hors frais d'acquisition). Le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, pourra toutefois ajuster le prix maximal d'achat susmentionné en cas d'incorporation de réserves, bénéfiques ou prime d'émission, de fusion ou d'apports ou de toutes autres sommes dont la capitalisation serait admise, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions ou de toutes autres opérations portant sur les capitaux propres pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action ;
- l'acquisition, la cession ou le transfert des actions pourront être effectués par tous moyens, sur le marché ou de gré à gré, y compris par acquisition ou cession de blocs, dans les conditions autorisées par les autorités de marché. Ces opérations pourront être réalisées à tout moment dans le respect des dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Cette autorisation sera destinée à permettre à la Société d'assurer la liquidité et animer le marché au travers d'un contrat de liquidité par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement conforme à la charte de déontologie de AMAFI en date du 8 mars 2011 reconnue par la décision en date du 21 mars 2011 par l'Autorité des marchés financiers.

21.1.5 Autres titres donnant accès au capital

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'exercice de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 295.300 actions nouvelles représentant 7,10 % du capital social émis actuel et 6,63 % du capital social après émission de ces actions.

Ainsi, pour un actionnaire détenant 1 % du capital social actuel, sa participation passerait à 0,93 %, en cas d'exercice de l'ensemble de ces titres.

Bons de créateur d'entreprise (« **BCE** ») :

Type de titres	BCE-2009-1
Nombre de BCE émis et attribués	3 108 ⁽¹⁾
Nombre de BCE émis et non attribués	0
Nombre de BCE caducs	0
Nombre de BCE exercés	308
Solde des BCE à exercer	2 800
Date de l'Assemblée générale	8 juillet 2009
Date du Conseil d'administration	9 septembre 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> - 25 % des BCE-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 75% des BCE-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36ème à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé en cas de conclusion d'un contrat de cession de titres, avec ou sans conditions suspensives, ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société au profit du cessionnaire sur la base d'une valorisation supérieure à 100 millions d'euros.</p> <p>Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris, tel qu'appréciée par le Conseil d'administration de la Société du 8 septembre 2010, 20% des BCE-2009-1 non exerçables à la date de la première admission pourront être exercés par anticipation</p>
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	70 000
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des BCE	70 000 actions soit une dilution maximale d'environ 1,68% du capital social émis ⁽²⁾

⁽¹⁾ Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.

⁽²⁾ En tenant compte d'un capital de 4 160 695 actions à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Type de titres	BCE-2009-2
Nombre de BCE émis et attribués	7 566 ⁽¹⁾
Nombre de BCE émis et non attribués	0
Nombre de BCE caducs	1 655
Nombre de BCE exercés	1 937
Solde des BCE à exercer	3 974 ⁽²⁾
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 ⁽²⁾	<ul style="list-style-type: none"> - 20 % des BCE-2009-2, pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du Bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 40 % des BCE-2009-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48ème à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire - 10 % des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la finalisation et de la réussite des premiers essais cliniques portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du deuxième trimestre 2012 (rapport médical de fin d'étude comprenant les aspects safety et endpoint), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date⁽²⁾ ; - 10% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la première implantation clinique portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du mois de novembre 2012 (rapport d'une tierce partie), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 7% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	99 350
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des BCE	99 350 actions soit une dilution maximale d'environ 2,39 % du capital social émis ⁽³⁾

(1) Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.

(2) Faisant usage d'une délégation consentie par les actionnaires le 8 juillet 2009, le Conseil d'administration réuni le 27 juin 2012 a décidé, sur proposition du Comité des Rémunérations et sous réserve (i) de l'accord des titulaires des BCE-2009-2 et (ii) de la ratification rétroactive de sa décision par la plus prochaine assemblée générale des actionnaires, de modifier les délais et modalités d'exercice des BCE-2009-2 figurant à l'article 4 du Règlement de plan de ces BCE-2009-2. Se référer au paragraphe 17.2 Participation et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance, ainsi que les salariés.

(3) En tenant compte d'un capital de 4 160 695 actions à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Type de titres	BCE-2012-1
Nombre de BCE émis et attribués	56 500
Nombre de BCE émis et non attribués	0
Nombre de BCE caducs	2 000
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	54 500
Date de l'Assemblée générale	26 avril 2012
Date du Conseil d'administration	27 juin 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	108,483 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-1 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> - 50 % des BCE-2012-1 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^{ème} à compter de la date d'attribution des BCE-2012-1 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. - 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 17,5% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	54 500
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des BCE	54 500 actions soit une dilution maximale d'environ 1,31% du capital social émis ⁽¹⁾

⁽¹⁾ En tenant compte d'un capital de 4 160 695 actions à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Type de titres	BCE-2012-2
Nombre de BCE émis et attribués	6 700
Nombre de BCE émis et non attribués	0
Nombre de BCE caducs	0
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	6 700
Date de l'Assemblée générale	26 avril 2012
Date du Conseil d'administration	8 novembre 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	122,003 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-2 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> - 50 % des BCE-2012-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48^{ème} à compter de la date d'attribution des BCE-2012-2 au bénéficiaire pendant 4 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. - 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du Conseil scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 17,5% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le Conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la Direction Générale et approuvé par le Conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	6 700
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des BCE	6 700 actions soit une dilution maximale d'environ 0,16% du capital social émis ⁽¹⁾

⁽¹⁾ En tenant compte d'un capital de 4 160 695 actions à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Bons de souscription d'actions (« **BSA** ») :

Type de titres	BSA-2009-1
Nombre de BSA émis et attribués	3 096 ⁽¹⁾
Nombre de BSA émis et non attribués	1 579
Nombre de BSA caducs	2 025
Nombre de BSA exercés	0
Solde des BSA à exercer	2 590
Date de l'Assemblée générale	8 juillet 2009
Date du Conseil d'administration	8 juillet 2009
Prix d'exercice par action nouvelle	8 euros
Date limite d'exercice des BSA	10 ans à compter de la date d'attribution des BSA
Parité	1 BSA-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Condition générale d'exercice	<ul style="list-style-type: none"> - 25 % des BSA-2009-1 pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire, sous réserve de la présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 75% des BSA-2009-1 pourront être exercés par période mensuelle complète par tranche de 1/36ème à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire pendant 3 ans, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date. <p>Exercice anticipé à l'issue d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société si le bénéficiaire a eu la qualité de Président de la Société au cours d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société</p> <p>Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE-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	64 750
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des BSA	64 750 actions soit une dilution maximale d'environ 1,56% du capital social émis ⁽²⁾

(1) Après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011.

(2) En tenant compte d'un capital de 4 160 695 actions à la date d'enregistrement du présent document de référence.

21.1.6 Capital social autorisé non émis

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
8 ^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2011	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance	Montant nominal des augmentations de capital : 120 000 € dont 11 068,38 € déjà utilisés en 2011 Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 40 000 000 €		28 juin 2013 (26 mois)
9 ^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2011	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'incorporation au capital de bénéfiques, réserves ou primes	Montant nominal des augmentations de capital: 120 000 €		28 juin 2013 (26 mois)
11 ^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2011	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaire et offre au public</u>	Montant nominal des augmentations de capital: 120 000 € Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital: 40 000 000 €	au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20 %,	28 juin 2013 (26 mois)
12 ^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2011	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>par placement privé</u> et dans la limite de 20% du capital social par an	Le montant nominal des augmentations de capital sera limité (i) à 20% du capital (tel qu'existant à la date de l'opération) par an et (ii) 120 000 € Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital: 40 000 000 €	au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20 %,	28 juin 2013 (26 mois)
7 ^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 26 avril 2012	Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration à l'effet de décider de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de toute personne ayant une activité rémunérée ou non pour le compte et dans l'intérêt de la Société, avec ou sans lien de subordination, en particulier, tout salarié, tout consultant, tout membre du Conseil d'administration ou encore tout membre d'un comité créé par le Conseil d'administration	5 000, € dont 2 260 € déjà utilisés	au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20 %,	26 octobre 2013 (18 mois)

Note : les plafonds susmentionnés peuvent, le cas échéant, être relevés du montant supplémentaires des actions ou valeurs mobilières à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions du Code de Commerce.

Le texte intégral des résolutions de l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2011 et de l'Assemblée Générale Mixte du 26 avril 2012 peut être consulté sur le site internet de la Société.

21.1.7 Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

21.1.8 Tableau d'évolution du capital de la Société depuis sa création

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées		Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions			Capital après opération (en €)
				Cat. O	Cat. A		Cat. O	Cat. A	Cat. O et A	
28/06/2008	Constitution de la Société Augmentation de capital en numéraire	40 000,00	0,00	39 998	2	1	39 998	2	40 000	40 000,00
30/09/2008	Augmentation de capital par apport en nature	960 000,00	950 000,00	10 000	0	1	49 998	2	50 000	50 000,00
01/10/2008	Augmentation de capital en numéraire	7 250 000,00	7 213 750,00	0	36 250	1	49 998	36 252	86 250	86 250,00
05/02/2010	Augmentation de capital en numéraire	950 000,00	945 250,00	0	4 750	1	49 998	41 002	91 000	91 000,00
05/02/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	21 478,00	0,00	0	21 478	1	49 998	62 480	112 478	112 478,00
07/07/2010	Division du nominal par 25	0,00	0,00	0	0	0,04	1 249 950	1 562 000	2 811 950	112 478,00
07/07/2010	Conversion des actions de catégorie A en actions ordinaires	0,00	0,00	1 562 000	0	0,04			2 811 950	112 478,00

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération (en €)
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire	33 080,08	15 473 207,42	827 002	0,04	3 638 952	145 558,08
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	1 751,00	0,00	43 775	0,04	3 682 727	147 309,08
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par conversion d'obligations convertibles	4 266,64	1 995 720,86	106 666	0,04	3 789 393	151 575,72
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	426,64	0,00	10 666	0,04	3 800 059	152 002,36
22/07/2010	Augmentation de capital en numéraire	1 112,08	520 175,42	27 802	0,04	3 827 861	153 114,44
28/04/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	786,00	156 414,00	19 650	0,04	3 847 511	153 900,44
19/06/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	95,00	18 905,00	2 375	0,04	3 849 886	153 995,44
10/08/2011	Augmentation de capital en numéraire	11 068,38	29 320 085,64	276 709	0,04	4 126 595	165 063,80
26/09/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	48,00	9 952,00	1 200	0,04	4 127 795	165 111,80
08/03/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	118,00	23 482,00	2 950	0,04	4 130 745	165 229,80
27/06/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	298,00	59 302,00	7 450	0,04	4 138 195	165 527,80
19/07/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	70,00	13 930,00	1 750	0,04	4 139 945	165 597,80
08/11/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	301,00	59 899,00	7 525	0,04	4 147 470	165 898,80
13/12/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	413,00	82 187,00	10 325	0,04	4 157 795	166 311,80
17/05/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	116,00	23 084,00	2 900	0,04	4 160 695	166 427,80

Tableau complémentaire présentant l'évolution du capital depuis la constitution de la Société :

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Prix d'émission ou d'apport (en €)	Augmentation de capital (en €), prime d'émission comprise
28/06/2008	Constitution de la Société : Augmentation de capital en numéraire	1 000 000	0,04	0,00	0,04	40 000,00
30/09/2008	Augmentation de capital par apport en nature	250 000	0,04	3,00	3,84	960 000,00
01/10/2008	Augmentation de capital en numéraire	906 250	0,04	7,96	8,00	7 250 000,00
05/02/2010	Augmentation de capital en numéraire	118 750	0,04	7,96	8,00	950 000,00
05/02/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	536 950	0,04	0,00	0,04	21 478,00
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire	827 002	0,04	18,71	18,75	15 506 287,50
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	43 775	0,04	0,00	0,04	1 751,00
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par conversion d'obligations convertibles	106 666	0,04	18,71	18,75	1 999 987,50
07/07/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	10 666	0,04	0,00	0,04	426,64
22/07/2010	Augmentation de capital en numéraire	27 802	0,04	18,71	18,75	521 287,50
28/04/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	19 650	0,04	7,96	8,00	157 200,00
19/06/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	2 375	0,04	7,96	8,00	19 000,00
10/08/2011	Augmentation de capital en numéraire	276 709	0,04	105,96	106	29 331 154,00
26/09/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	1 200	0,04	7,96	8	9 600,00
08/03/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	2 950	0,04	7,96	8	23 600,00
27/06/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	7 450	0,04	7,96	8	59 600,00
19/07/2012 ⁽¹⁾	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	1 750	0,04	7,96	8	14 000,00
08/11/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	7 525	0,04	7,96	8	59 899,00
13/12/2012	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	10 325	0,04	7,96	8	82 187,00
17/05/2013	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	2 900	0,04	7,96	8	23 200,00
TOTAL	4 160 695			TOTAL	57 030 658,14	

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1 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.

21.2.2 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale (articles 15 à 21 des statuts)

Article 15 - Conseil d'Administration

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de cinq (5) membres au minimum et qui ne peut dépasser dix-huit (18) membres au plus sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Article 16 - Nomination et révocation des administrateurs

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée Générale Extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de (6) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire.

Les personnes physiques âgées de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans ne peuvent être administrateurs ; lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat, elles sont réputées démissionnaires d'office lors de la plus prochaine Assemblée Générale. Toute nomination intervenue en violation des dispositions précédentes est nulle, à l'exception de celles auxquelles il peut être procédé à titre provisoire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

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 expire 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 toute circonstance 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.

A 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

A 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.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 14 des statuts)

Article 9 – Amortissement du capital

Le capital social pourra être amorti conformément aux dispositions des articles L.225-198 et suivants du Code de commerce.

Article 10 – Libération des actions

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'Administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs et actionnaires quinze jours au moins avant la date fixée pour chaque versement par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L.228-27 et suivants du Code de commerce.

Article 11 – Forme des actions

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenue par chacun d'eux.

21.2.3.1 Article 12 – Transmission des actions - Droits et obligations liés aux actions – Franchissement de seuils

12.1 - Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles demeurent négociables après dissolution de la Société et jusqu'à clôture de la liquidation.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les dispositions du présent article sont applicables, d'une manière générale, à toutes les valeurs mobilières émises par la Société.

12.2 - Droits et obligations attachés aux actions

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et dans l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. Elle donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les présents statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'Assemblée Générale de la Société.

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

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement, d'attribution de titres, d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou de toute opération sociale, les propriétaires de titres isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ce droit qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre de titres nécessaires.

12.3 - Franchissement de seuil

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la Société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

Si cela est requis par les règles du marché d'instruments financiers autre qu'un marché réglementé sur lequel les titres de la Société sont admis aux négociations, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, à compter du franchissement du seuil de participation. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

A 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.

21.2.3.2 Article 13 - Indivisibilité des actions - Nue propriété - Usufruit

1 - Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

2 - Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-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.

21.2.3.3 Article 14 - Droit de vote double

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom d'un même actionnaire. Il s'exerce sous réserve du respect des dispositions de l'article 12.3 §5 des statuts.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'action par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

21.2.4 Conditions de modification des droits des actionnaires

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

21.2.5 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. A 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 et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute Assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Article 26 - Ordre du jour de l'assemblée

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires représentant au moins 5 % du capital (ou une association d'actionnaires répondant aux conditions légales) ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. La demande est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolution, qui doivent être portés à la connaissance des actionnaires, sont inscrits à l'ordre du jour et soumis au vote de l'assemblée.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L.2323-6 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

Article 27 - Admission aux assemblées

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au troisième 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 troisième 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

A 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. A 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.

A 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.

21.2.6 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle

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

21.2.7 Franchissements de seuils statutaires (article 12.3 des statuts)

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de Commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par les dispositions du Code de Commerce.

21.2.8 Modifications du capital social (article 8 des statuts)

1 - Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévues par la loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule compétente pour décider, sur le rapport du Conseil d'Administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

2 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

A 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.

22 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 du Groupe EADS) : se référer au paragraphe 19.1 « Convention de Redevances ».
- Un contrat de licence exclusive avec l'Université Pierre et Marie Curie portant sur le brevet n°8800381 : se référer au paragraphe 11.2.2 « Accords de licence exclusive ».
- Un contrat de licence exclusive avec le Centre Technique des Industries Mécanique portant sur le brevet n°2760973 : se référer au paragraphe 11.2.2 « Accords de licence exclusive ».
- Un contrat cadre d'aide au projet d'Innovation Stratégique industrielle CARMAT et un contrat bénéficiaire au projet CARMAT conclus le 24 juillet 2009 pour un montant total consenti par OSEO Innovation de 33 006 398 euros.

22.1 CONTRAT-CADRE AVEC OSEO INNOVATION

22.1.1 Conditions initiales du contrat

Ce contrat cadre d'aide au projet d'Innovation Stratégique industrielle CARMAT et ce contrat bénéficiaire au projet CARMAT a été conclu le 24 juillet 2009 pour un montant total consenti par OSEO Innovation de 33 006 398 euros se décomposent entre 18 499 074 euros en subventions et 14 507 324 en avances remboursables.

La Société agit comme chef de file du projet et perçoit ainsi l'intégralité des avances remboursables et 17 442 639 euros de subventions, le solde étant perçu par les quatre partenaires associés au projet (DEDIENNE SANTE, PAXITECH, VIGNAL ARTRU INDUSTRIE, et IREIS (anciennement dénommé HEF R&D)).

22.1.2 Relations avec les partenaires

- La société PAXITECH est en charge des travaux relatifs au développement d'une pile à combustible portable. L'accord était conclu pour une durée de 2 ans à compter du 7 juillet 2009. Si PAXITECH souhaite utiliser les résultats dans un domaine autre que le domaine médical, il devra obtenir l'autorisation préalable de CARMAT, qui ne pourra refuser sans juste motif.

Il est à noter qu'à l'issue de cet accord, un nouvel accord a été conclu entre CARMAT et PAXITECH en dehors du cadre OSEO 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 DEDIENNE SANTE est en charge des travaux relatifs à la fabrication des pièces en PEEK implantable. L'accord est conclu pour une durée de 4 ans à compter du 7 juillet 2009. Si DEDIENNE SANTE 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 IREIS (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 (VAI - Groupe Pack'Aero) est en charge des travaux relatifs à la réalisation du groupe moto pompe. L'accord est conclu pour une durée de 4 ans à compter du 7 juillet 2009. Si VIGNAL ARTRU INDUSTRIE 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 OSEO Innovation, chacun des partenaires s'est engagé à mettre les moyens nécessaires pour l'aboutissement du projet de développement du cœur artificiel total et de ses composants. En contrepartie, OSEO Innovation versera ses subventions et ses avances remboursables en fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés décrites ci-dessous.

22.1.3 Étapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet

Étapes clés	Date prévisionnelle	Intitulé du Livrable Déterminant	Conditions particulières pour la poursuite du projet
EC1	T0+6 mois	Dossier de définition prothèse Mécanique et biologique Dossier de définition préliminaire Électronique et logiciel	
EC2	T0 +12 mois	PV de recette des prototypes (2 Non cliniques)	Présentation d'un document attestant d'un apport en fonds propres* et en numéraire au moins égal aux versements d'OSEO à l'étape clé EC2 et EC3
EC3	T0 +23 mois	Dossier d'essais fonctionnels	
EC4**	T0 +29 mois	Dossier d'essais pré cliniques <i>in vitro</i>	Autorisation conditionnelle de l'AFSSAPS (ANSM) et du CPP pour passer à des essais clinique chez l'homme. Présentation d'un document attestant d'un apport en fonds propres* et en numéraire au moins égal aux versements d'OSEO à l'EC4
EC5	T0 +39 mois	PV de recette des prototypes cliniques Rapport de suivi d'essais cliniques	Présentation d'un document attestant d'un apport en fonds propres* et en numéraire au moins égal aux versements d'OSEO jusqu'à la fin du projet R&D
EC6**	T0 + 49mois	Dossier de conception système	Autorisation conditionnelle de l'AFSSAPS (ANSM) et du CPP pour la deuxième série d'essai clinique et la prise en compte des résultats.
EC7	T0+ 54 mois	Dossier de marquage CE	

T0 : date de démarrage effectif du projet = 1^{er} juin 2009.

* sous forme de capital, obligations convertibles, primes d'émission ou comptes courants d'associés bloqués sur la tranche correspondante du programme R&D. Il pourra être accepté des versements résultant d'accords industriels sans contrepartie immédiate.

** En ce qui concerne les étapes-clé n°4 et 6, et bien que la Société puisse obtenir le marquage CE sans avoir obtenu l'accord de l'ANSM sur la possibilité de procéder à des essais cliniques sur l'homme en France, dès lors que la Société a procédé à des tests cliniques concluants sur l'homme dans d'autres pays, l'obtention de cet accord est en revanche nécessaire aux termes du contrat tel qu'il est rédigé pour percevoir les montants de subventions et d'avances remboursables associées à ces étapes. Il n'existe pas de condition spécifique équivalente pour les étapes-clé n°5 et 7.

22.1.4 Versements maximaux initiaux par type d'aide, par partenaire et par étape clé (en euros) du contrat initial

22.1.4.1 Subventions (contrat initial)

Échéancier de versements maximaux des subventions RI (Recherche Industrielle)

(euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé*							Total des versements
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6	EC7**	
CARMAT	4 072 638	3 193 168	3 519 904	3 624 136	2 873 627	159 166	0	0	17 442 639
IREIS	177 700	235 275	170 175	5 032	34 413	59 725	29 381	0	711 700
VAI	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paxitech	0	15 734	19 717	2 534	0	0	0	0	37 985
Dedienne	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Échéancier de versements maximaux des subventions DE (Développement Expérimental)

(euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé*							Total des versements
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6	EC7**	
CARMAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IREIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAI	118 750	68 750	4 500	4 500	9 000	9 000	0	0	214 500
Paxitech	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dedienne	19 406	10 406	10 406	10 406	20 813	20 813	0	0	92 250

* Montant maximal versé au titre de l'étape clé - ** Solde

22.1.4.2 Avances Remboursables (contrat initial)

(euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé*							Total des versements
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6	EC7**	
CARMAT	546 304	760 022	712 565	1 724 264	3 771 913	5 251 038	290 486	1 450 732	14 507 324

* Montant maximal versé au titre de l'étape clé - ** Solde

22.1.4.3 Comptabilisation et conditions financières

Les subventions sont définitivement acquises par la Société et ne donneront donc pas lieu à remboursement en cas de succès du projet.

Les subventions sont ainsi comptabilisées sur la ligne « Subventions d'exploitation » du compte de résultat.

Les avances remboursables devront être remboursées par CARMAT selon les modalités décrites au paragraphe 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 ».

A compter de l'atteinte d'un chiffre d'affaires cumulé de 38 M€ sur la commercialisation du cœur artificiel orthotopique issu du projet, CARMAT devra verser à OSEO Innovation des retours financiers selon le schéma suivant :

- 0,5% de son chiffre d'affaires pendant deux ans ;
- puis 1% de son chiffre d'affaires pendant deux ans ;
- puis 2% de son chiffre d'affaires pendant deux ans ;
- puis 2,5% de son chiffre d'affaires pendant un an, soit une durée totale de 7 ans de retours financiers ou jusqu'à un plafond de retours financiers cumulés de 50 M€ si celui-ci est atteint avant les 7 ans.

22.1.5 Avenant du contrat cadre et bénéficiaire OSEO-ISI en date du 15 juin 2011

Afin de tenir compte des résultats acquis et de l'évolution du contexte réglementaire consécutive aux discussions avec l'AFSSAPS imposant la nécessité de figer la définition de la partie implantable de la prothèse avant les premiers essais cliniques, CARMAT a demandé à OSEO Innovation de pouvoir procéder à des modifications du contrat Innovation Stratégique industrielle CARMAT.

Dans le cadre d'un courrier en date du 29 décembre 2010, OSEO Innovation a ainsi donné un avis favorable aux modifications suivantes dudit contrat :

- la prothèse de niveau D2 sera étudiée directement chez l'homme (pas d'implantation de prothèse D1) ;
- les autres systèmes (hors prothèse) qui participent à l'alimentation électrique de la prothèse et au suivi du patient seront externes, uniquement pour l'hôpital dans un premier temps, puis en version équipements portables pour le retour à domicile ;
- amendement du contrat en reversant les activités liées à la prothèse D2 vers la période EC3-EC4.

Il en résulte ainsi une modification du profil de coût et planning du projet sans incidence sur le montant de l'aide ainsi que sur la date de fin du projet.

Ces modifications prennent en compte des évolutions de contexte et permettent d'assurer la continuation du projet sans en dénaturer l'objet.

Ces modifications ont fait l'objet d'avenants en date du 15 juin 2011 au contrat cadre d'aide au projet d'Innovation Stratégique industrielle CARMAT et au contrat bénéficiaire au projet CARMAT.

Les principaux éléments des avenants concernent le franchissement des étapes-clés et le versement des subventions et des avances remboursables.

22.1.6 Dates et contenus des étapes clés

Étapes clés	Date*	Livrables
EC1	1er décembre 2009	Dossier de définition prothèse, mécanique et biologique Dossier de définition préliminaire, électronique et logiciel
EC2	1 ^{er} novembre 2010	PV de recette des prototypes (2 non-cliniques)
EC3	1er mai 2011	Rapport d'essais fonctionnels
EC4*	1 ^{er} semestre 2013	Dossier d'essais précliniques in vitro (et autorisation conditionnelle de l'ANSM pour débiter les essais cliniques)
EC5*	2 ^{ème} semestre 2013	Rapport de suivi d'essais cliniques
EC6*	2 ^{ème} semestre 2013	Dossier de conception système
EC7*	1 ^{er} semestre 2014	Certificat de marquage CE

En italique, étapes franchies à la date d'enregistrement du présent document

* Les dates à venir sont prévisionnelles et correspondent au franchissement estimé des étapes et non au versement des montants correspondants qui interviennent de quelques semaines à plusieurs mois plus tard après revue des experts et traitement administratif.

Il est rappelé que le franchissement des étapes-clé n°4 et 6 est lié à l'accord de l'ANSM sur la possibilité de procéder à des essais cliniques sur l'homme en France. Il n'existe pas de condition spécifique équivalente pour les étapes-clé n°5 et 7 (se référer au paragraphe 22.1.3).

22.1.7 Versements maximaux révisés dans le cadre de l'avenant par type d'aide et par étape clé (en euros) :

22.1.7.1 Subventions (avenant)

(euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé*						Total des versements	
		EC1 reçu**	EC2 reçu**	EC3 reçu**	EC4	EC5	EC6		EC7***
Date		01/12/09	01/11/10	01/05/11	1 ^{er} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	1 ^{er} semestre 2014	
CARMAT	4 072 638	3 193 168	3 519 904	3 624 136	2 873 627	159 166	0	0	17 442 639

* Montant maximal versé au titre de l'étape clé

** Étapes franchies à la date d'enregistrement du présent document, les dates suivant sont prévisionnelles.

*** Solde

22.1.7.2 Avances remboursables (avenant)

(euros)	Versement initial	Versement maximal par étape clé*						Total des versements	
		EC1 reçu**	EC2 reçu**	EC3 reçu**	EC4	EC5	EC6		EC7***
Date		01/12/09	01/11/10	01/05/11	1 ^{er} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	1 ^{er} semestre 2014	
CARMAT	546 304	760 022	712 565	1 724 264	3 771 913	5 251 038	290 486	1 450 732	14 507 324

* Montant maximal versé au titre de l'étape clé

** Étapes franchies à la date d'enregistrement du présent document, les dates suivant sont prévisionnelles.

*** Solde

22.1.8 Calendrier scientifique et financier révisé par l'avenant

22.1.8.1 Étapes franchies

Le premier jalon du contrat OSEO Innovation, EC1, a été franchi le 1^{er} janvier 2010 avec un mois de décalage pour des commodités administratives et comptables liées à l'arrêté des comptes au 31 décembre 2009. Dans ce cadre CARMAT a perçu le 22 mars 2010 des avances remboursables pour un montant de 760 022,93 euros et des subventions pour 3 193 166,93 euros.

Le deuxième jalon du contrat OSEO, EC2, a été franchi le 1^{er} novembre 2010 sur la base des fabrications des deux premiers cœurs artificiels. Dans ce cadre CARMAT a perçu le 31 décembre 2010 une avance remboursable de 712 565 euros et le 3 janvier 2011 une subvention pour un montant de 3 519 904 euros, dont 1 207 587 euros constatés à l'actif en produits à recevoir au 31 décembre 2010. Le versement de la subvention OSEO Innovation

pour EC2 est légèrement inférieur au montant prévu au contrat en raison d'un niveau de dépenses des travaux d'études système inférieur aux anticipations.

Le troisième jalon du contrat OSEO, EC3, a été franchi le 1^{er} mai 2011 sur la base du rapport d'essais fonctionnels. CARMAT a perçu le 13 septembre 2011 une avance remboursable de 1 724 264 euros et d'une subvention d'exploitation pour un montant de 3 624 136 euros.

La documentation livrable au jalon EC4 du contrat OSEO, notamment le dossier d'essais pré cliniques in vitro, a été transmise à OSEO en 2012. Le franchissement formel de ce jalon reste conditionné uniquement à l'obtention de l'autorisation conditionnelle de l'ANSM pour passer à des essais cliniques chez l'homme.

22.1.8.2 Montants reçus et restant à recevoir

Ainsi, suite à la validation des trois premières étapes-clés, CARMAT a perçu dans le cadre du projet OSEO-ISI à la date d'enregistrement du présent document de référence :

- un montant de subventions 4 072 638 euros comptabilisés en produits sur l'exercice 2009 ;
- un montant net de subventions de 4 297 697 euros enregistrés en produits sur l'exercice 2010 (dont 1 207 587 euros constatés à l'actif en produits à recevoir au 31 décembre 2010) soit un total net de subventions encaissées de 10 785 710 euros à la date d'enregistrement du présent document de référence, dont 2 415 374 euros restant à enregistrer en produits sur l'exercice 2011 ;
- un montant total d'avances remboursables de 2 018 892 euros sur l'exercice 2010.
- un montant net d'avances remboursables de 1 724 249 euros et d'une subvention d'exploitation pour 6 039 510 euros sur l'exercice 2011.

En résumé, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il a été reçu 14,4 M€ de subventions et 3,7 M€ d'avances remboursables correspondant au franchissement des étapes EC1 à EC3.

Aucune subvention ou avance remboursable n'a été perçue en 2012, le franchissement de la prochaine étape-clé (EC4) ainsi que de l'étape-clé n°6 étant soumis à une approbation conditionnelle de l'ANSM pour débiter en France un essai clinique sur l'homme. Il n'existe pas de condition spécifique équivalente pour les étapes-clé n°5 et 7 (se référer au paragraphe 22.1.3).

Il reste à recevoir 3,0 M€ de subventions et 10,8 M€ d'avances remboursables correspondant au franchissement des étapes EC4 à EC7.

RESTE A FRANCHIR ET A RECEVOIR

	1 ^{er} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	2 ^{ème} semestre 2013	1 ^{er} semestre 2014	TOTAL
Étape-clé	EC4	EC 5	EC 6	EC 7	
Contenu	Dossier d'essais précliniques in vitro	Rapport de suivi d'essais cliniques	Dossier de conception système	Certificat de marquage CE	
Subventions	2 873 627 €	159 166 €	-	-	3 032 793 €
Avances remboursables	3 771 913 €	5 251 038 €	290 486 €	1 450 732 €	10 764 169 €

22.2 AUTRES CONTRAT IMPORTANTS

22.2.1 Edwards Lifesciences

Un accord d'une durée initiale d'un an renouvelable automatiquement chaque année, a été conclu au 4^{ème} 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 total CARMAT.

22.2.2 Invibio Limited

Un accord d'une durée de 12 ans a été conclu au 3^{ème} trimestre 2012 entre CARMAT et INVIBIO Limited pour la fourniture et l'utilisation de matériau polymère PEEK-OPTIMA®. Ce matériau est utilisée 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.

23 **INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS
D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS**

Néant.

24 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).

Pendant la durée de validité du présent document de référence, les documents suivants, ou une copie de ces documents, peuvent être consultés :

- l'acte constitutif et les statuts de CARMAT ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de CARMAT, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de référence ;
- les informations financières historiques de CARMAT pour l'exercice précédant la publication du présent document de référence.

L'ensemble de ces documents juridiques et financiers relatifs à la Société et devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation applicable en vigueur peut être consulté au siège social de la Société, 36 avenue de l'Europe - 78140 Vélizy Villacoublay.

Conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'AMF, l'ensemble de l'information réglementaire au sens de l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF est disponible sur le site internet de la Société.

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

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

26 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.
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 peut entraîner une embolie pulmonaire ou un accident vasculaire cérébrale.
Cœur Artificiel 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 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.
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.
Décompensation (cardiaque)	Aggravation brutale de l'insuffisance cardiaque, nécessitant une

	hospitalisation immédiate.
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 américaine qui autorise la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux aux États-Unis.
Greffon	Nom de l'organe ou du tissu prélevé sur un donneur pour une transplantation.
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.
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)	Sigle permettant à un appareil utilisé dans le cadre de recherches d'être également utilisé lors d'une étude clinique dans le but générer les données nécessaires à l'obtention d'une PMA dans des conditions de sécurité et d'efficacité.
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 aigue	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. A 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 (CE Mark)	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 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.
OSEO Innovation	Programme de l'entreprise publique OSEO visant à promouvoir l'innovation à travers des garanties financières et des partenariats.
Péricarde animal traité chimiquement	Sac à double paroi qui contient le cœur et les racines des gros vaisseaux sanguins d'origine animale (bovin, porcin 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.
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.
Polyétheréthercétone (PEEK)	Plastique haute performance possédant une combinaison unique de propriétés, utilisé pour sa résistance dans le secteur médical, aéronautique, automobile, électronique, alimentaire et industriel.
Polyuréthane	Matière plastique entrant dans la composition des vernis, des peintures, des caoutchoucs synthétiques obtenus par polymérisation.
Protéique	Qui concerne les protéines.

Pulsatile	Animé de pulsations rythmées par les battements cardiaques.
Salle blanche	Pièce ou série de pièces où la concentration particulaire est maîtrisée afin de minimiser l'introduction, la génération, la rétention de particules à l'intérieur, généralement dans un but spécifique industriel ou de recherche. Les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression relative sont également maintenus à un niveau précis.
Sang humain total	Il s'agit du sang et de l'ensemble de ses constituants notamment, plasma, globules rouges, globules blancs et plaquettes.
Septicémie	Infection généralisée grave de l'organisme due aux rejets des bactéries pathogènes dans le sang.
Simulateur HIL	Simulateur en temps réel permettant de faire croire aux calculateurs utilisés qu'ils pilotent le système réel (principe du test 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.
Téléométrie	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

27 TABLE DES RÉFÉRENCES

Référence	Page	Source
1	14	La Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et décret no 2012-597 du 27 avril 2012 précise l'organisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) que le législateur a instituée en lieu et place de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Dans le présent document, l'acronyme AFSSAPS n'est donc utilisé que lorsqu'il est fait référence à des événements antérieurs au décret.
2	21	Proposition de révision de la Directive 2007/47/CEE : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/citizen_summary_20120926_en.pdf
3	21	FDA Safety and Innovation Act : http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ucm310927.htm
4	36	Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983 Sep;86(3):323-37.
5	37	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
6	37	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.
7	37	Boyle AJ, et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. J Heart Lung Transplant 2003;22:S205
8	37	Blackledge HM et al. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. Heart 2003; 89:615-620.
9	37	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.
10	38	Launois R et al. Coût de la sévérité de la maladie; le cas de l'insuffisance cardiaque. Journal d'Économie Médicale, 1990, T. 8, n° 7-8, p. 395-412.
11	38	Kulbertus HE et al. What has long-term medical treatment to offer and what does it cost. Eur Heart J 1987 (suppl F) 26-28
12	38	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé - Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque - Avril 2001.
13	38	Gorodeski, Chu, Reese, et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure.Circ Heart Fail. 2:320-24, 2009.
14	38	Cowie MR, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997;18:208-225.
15	38	Davies MK et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echographic Heart of England Screening Study: a population based study. Lancet 2001;358:439-444.
16	38	Remme WJ et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. Eur Heart J 2005; 26:2413-2421.
17	38	McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33:1787-1847 (nombre incluant les 51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie).
18	38	Saudubray T et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles La revue de médecine interne 26 (2005) 845-850
19	38	Heidenreich PA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011 Mar 1;123(8):933-44
20	38	Évaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternative à la transplantation cardiaque. Rapport de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de Santé) - Avril 2001 - E.
21	39	Heart Disease and Stroke Statistics - American Heart Association 2012.
22	39	Hunt SA et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of

Référence	Page	Source
		Chronic Heart Failure in the Adult : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2005;112:e154-e235
23	39	Heart Disease and Stroke Statistics – American Heart Association 2010
24	39	Régime général de l'Assurance Maladie – Mis à jour en 2012 http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2011.php - http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php
25	39	McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000;83:596-602
26	39	Clegg AJ et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation– Health Technology Assessment NHS – 2005.
27	39	American Heart Association – Heart Failure Medications - http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/PreventionTreatmentofHeartFailure/Heart-Failure-Medications_UCM_306342_Article.jsp
28	39	Benner JS, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA. 2002;288:455-61.
29	40	Strickberger SA et al. Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy, Circulation. 2005; 111: 2146-2150
30	40	Marwick TH. Restrictive Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation Too Little or Too Much. J Am Coll Cardiol. 2008;51(17):1702-1703.
31	40	Hershberger RE et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. J Card Fail. 2003;9(3):180-7.
32	40	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	40	Latrémouille C., Jouan J. Transplantation cardiaque. EMC - ©Elsevier, Techniques chirurgicales - Thorax, 42-748, 2006.
34	40	Agence de Biomédecine - Synthèse nationale de prélèvement et de greffe 2010 et annexe au bilan 2010.
35	41	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
36	41	Lindenfeld JA et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Circulation.2005; 111: 113-117
37	41	Milliman Report 2011 - Table 2 : Estimated U.S Average 2011 Billed Charges Per Transplant
38	42	Agence de Biomédecine 2011 – Modalités de financement des activités de procréation, embryologie et génétique humaine, et de prélèvement et greffe d'organes.
39	44	Lettre aux actionnaires n°3 – Janvier 2013 http://www.carmatsa.com/images/stories/pdf/LAA/03/Lettre_aux_actionnaires_FR_VF_N3.pdf
40	45	Ayegnon KG, et la. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2011 Feb;19(1):14-9
41	45	Aupart MR et al. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1133 patients. J Heart Valve Dis. 2006 Nov;15(6):768-75; discussion 775-6.
42	46	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.
43	48	Informations présentées au 64ème congrès de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) à Lyon, les 26 et 27 Mai 2011.
44	49	Zierer A. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg. 2007 Aug;84(2):515-20.

Référence	Page	Source
45	52	Golomb et al. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. <i>Am J Pathol.</i> 1987 Apr;127(1):122-30.
46	52	Seyfert et al. In vitro hemocompatibility testing of biomaterials according to the ISO 10993-4. <i>Biomol Eng.</i> 2002 Aug; 19(2-6):91-6.
47	52	Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2012 Jun;41(6):e166-72).
48	52	Bluestein D. Research approaches for studying flow-induced thromboembolic complications in blood recirculating devices, Department of Biomedical Engineering, New York University at Stony Brook, 2004 Sep;1(1):65-80.
49	59	FDA Panel review Summary of Safety and Probable Benefit - H040006 - AbioCor® Implantable Replacement Heart.
50	59	Acker MA et al . Statement regarding the pre and post market assessment of durable, implantable ventricular assist devices in the United StatesJ <i>Heart Lung Transplant</i> 2012; 31: 1241-52
51	59	Sub-Acute Animal Implantation of a Novel Bioprosthetic Artificial Heart. Latremouille C. et al, <i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i> Vol. 32, Issue 4, Supplement, Pages S174-S175
52	63	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. <i>European Heart Journal</i> (2008) 29, 2388-2442 (sur les 900 millions d'habitants des 51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie)
53	63	Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update at a glance – American Heart Association and American Stroke Association
54	63	Jhund PS et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. <i>Circulation</i> 2009;119:515-523.
55	63	Purshouse K et al. Is There a Crisis in Heart Transplantation? Reflection over 10 Years. <i>Open Journal of Organ Transplant Surgery</i> , 2012, 2, 1-4
56	63	Baumwol J. Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2011 Aug;30(8):888-95. Epub 2011 Apr 29.
57	63	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 - <i>European Heart Journal</i> (2012) 33, 1787-1847
58	63	Site de la Haute Autorité de la Santé - La HAS s'attaque à l'infarctus du myocarde – Mai 2007.
59	63	Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update at a glance – American Heart Association and American Stroke Association.
60	63	Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med</i> 2010; 362:2155-2165
61	63	Perspectives de la population mondiale - Révision de 2006, Organisation des Nations unies - Département des affaires économiques et sociales, 2007,
62	63	Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. <i>Med Clin North Am.</i> 2007 July; 91(4): 537-ix
63	64	Division for Heart Disease and Stroke Prevention - 2010 Atlas of Heart Disease Hospitalizations Among Medicare Beneficiaries - http://www.cdc.gov/dhdsdp/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16
64	64	Yeh RW et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med</i> 2010; 362:2155-2165
65	64	Division for Heart Disease and Stroke Prevention - 2010 Atlas of Heart Disease Hospitalizations Among Medicare Beneficiaries - http://www.cdc.gov/dhdsdp/atlas/2010_heart_atlas/docs/Executive_Summary.pdf - page 16
66	64	Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. <i>Med Clin North Am.</i> 2007 July; 91(4): 537-ix
67	64	Lundblad D et al. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: The Northern Sweden MONICA study 1985 – 2004. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> 2008, 8:17
68	64	Vaccarino V et al. Sex Differences in Mortality After Acute Myocardial Infarction Changes From 1994 to 2006. <i>Arch Intern Med.</i> 2009;169(19):1767-1774.

Référence	Page	Source
69	65	Périmètre Europe : les 51 pays adhérents de la Société Européenne de Cardiologie, incluant l'Europe de l'Est, la Russie et les pays du Golfe
70	66	Kirklin JK et al. The Fourth INTERMACS Annual Report. J Heart Lung Transplant 2012;31:117-26 (Registre nord-américain, le registre EUROMACS est en cours de création).
71	67	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. 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. 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. Boyle AJ, et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. J Heart Lung Transplant 2003;22:S205.
72	67	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. 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.
73	68	HeartWare® Stockholder Update January 2010 - http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MjYyMjF8Q2hpbGRJRD0tMXxUeXBIPtM=&t=1
74	68	Hetzer R et al. Long-term biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump. J Heart Lung Transplant 2010;29:822-4. Loforte A et al. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump: An additional contribution. J Heart Lung Transplant 2010;29:1443-4.
75	68	Meyer AL et al. Biventricular Implantation of the HeartWare HVAD in an Animal Study. 2011 Annual Meeting and Scientific Sessions, The International Society for Heart and Lung Transplantation
76	68	Zierer A. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. Ann Thorac Surg. 2007 Aug;84(2):515-20.
77	69	Toda K et al. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support Ann Thorac Surg. 2011 Sep;92(3):929-34.
78	69	Brenyo A et al. Risk of mortality for ventricular arrhythmia in ambulatory LVAD patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 May;23(5):515-20.
79	69	Backes D et al. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. Eur J Cardiothorac Surg (2012). doi: 10.1093/ejcts/ezs320.
80	69	Rossi M et al. What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device? Interact CardioVasc Thorac Surg(2012)doi: 10.1093/icvts/ivs297.
81	69	www.syncardia.com - Site internet de Syncardia
82	70	Kirklin JK et al. The Fourth INTERMACS Annual Report. J Heart Lung Transplant 2012;31:117-26 (Registre nord-américain, le registre EUROMACS est en cours de création).
83	70	FDA (2004) – Summary of Safety and Effectiveness Data – PO30011 – disponible sur le site de la société ou sur celui de la FDA.
84	70	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
85	70	www.abiomed.com – Site internet d'Abiomed®
86	71	Adapté de : European Heart Network – Cardiovascular statistics 2008 - http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html
87	71	Traduit 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):471-477.
88	71	Eurotransplant (registre des dons d'organes et transplantations pour l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Autriche, la Croatie et la Slovénie).

Référence	Page	Source
89	71	Activité de prélèvement et de greffe : organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2010 - Edition octobre 2011 - Extraction des données mars 2011 - Site de l'Agence de Biomédecine.
90	72	Komoda T et al. Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant J Heart Lung Transplant. 2008 Oct;27(10):1108-14.
91	72	Beyersdorf F. Heart Transplant and Artificial Heart Systems. Dtsch Arztebl Int. 2009 July; 106(28-29): 469-470.

