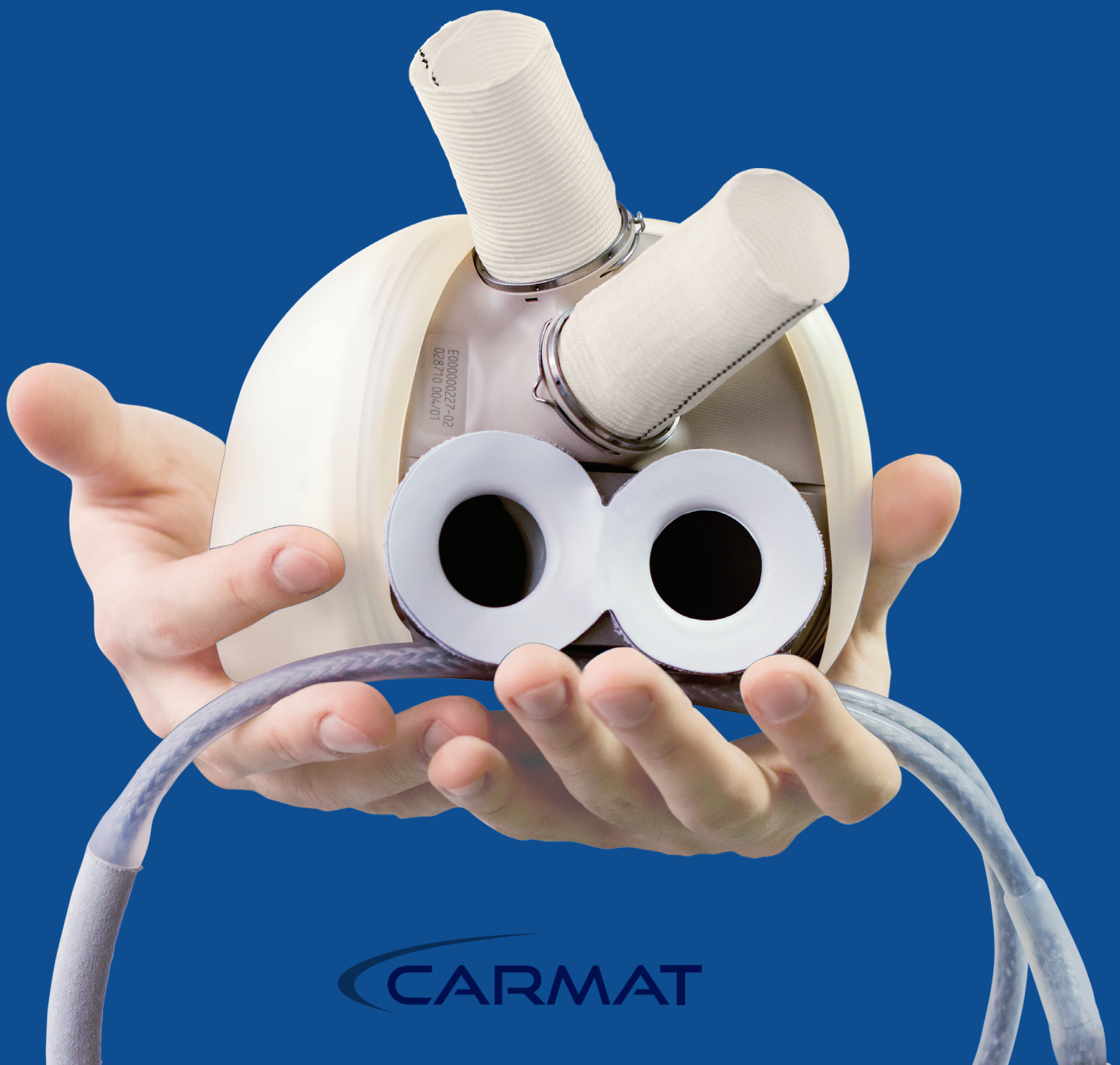


CARMAT

**Document
de Référence
2018**

Incluant le Rapport
Financier Annuel



CARMAT

REMARQUES GENERALES

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

Le présent document de référence contient des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine.

Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints.

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

Ces facteurs peuvent notamment inclure les facteurs exposés au chapitre 2 Facteurs de risques du présent document de référence. Ces objectifs et axes de développement pourraient donc ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent document de référence pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

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

La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché et de l'industrie dans lesquels elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle ; cependant bien que ces informations soient considérées comme fiables, ces dernières n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 2, Facteurs de risques du présent document de référence. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs.

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

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

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



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 12 mars 2019, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'AMF. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

SOMMAIRE

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

1 DESCRIPTION DES ACTIVITÉS p. 15	3 INFORMATIONS FINANCIÈRES * p. 71	5 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL p. 121
1.1 L'insuffisance cardiaque p. 16	3.1 Commentaires sur l'activité de l'exercice 2018 p. 72	5.1 Structure juridique p. 122
1.2 Marchés adressables et acteurs présents p. 21	3.2 Comptes annuels 2018 p. 80	5.2 Capital social * p. 122
1.3 Le premier cœur artificiel bioprothétique autorégulé ... p. 26	3.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels 2018 p. 95	5.3 Principaux actionnaires * p. 136
1.4 Processus de mise sur le marché..... p. 31		5.4 Acte constitutif et status p. 138
1.5 Stratégie de la Société p. 38		5.5 Information sur la vie juridique de la Société sur l'exercice * ... p. 153
		5.6 Conventions réglementées . p. 155
2 FACTEURS DE RISQUES * p. 47	4 GOVERNEMENT D'ENTREPRISE p. 97	6 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES p. 159
2.1 Risques relatifs au marché sur lequel intervient la Société ... p. 48	4.1 Composition des organes d'administration et de direction de la Société * p. 98	6.1 Responsable du document de référence * p. 160
2.2 Risques relatifs à l'activité de la Société p. 51	4.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale .. p. 104	6.2 Contrôleurs légaux des comptes * p. 160
2.3 Risques réglementaires et juridiques..... p. 57	4.3 Comités spécialisés p. 104	6.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts ... p. 161
2.4 Assurances et couverture des risques p. 61	4.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise * p. 106	6.4 Documents accessibles au public p. 161
2.5 Risques financiers p. 62	4.5 Rémunérations et avantages des dirigeants et administrateurs * p. 110	6.5 Informations sur les participations p. 162
2.6 Risques liés à l'organisation de la Société p. 68	4.6 Salariés et organisation * p. 117	6.6 Événements récents p. 162
2.7 Faits exceptionnels et litiges p. 69		6.7 Tables de concordance p. 163
		6.8 Glossaire..... p. 166

Les éléments du Rapport Financier Annuel sont clairement identifiés dans le sommaire à l'aide du symbole *.

Les éléments du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise sont disponibles au sein des paragraphes 4.1, 5.6, 5.2.6 et 4.4.3.

3 QUESTIONS AU PRÉSIDENT

JEAN-PIERRE GARNIER



Vous venez de rejoindre CARMAT en tant que Président : quelles étaient vos motivations et quels sont vos objectifs ?

Tout d'abord, j'ai été ravi de découvrir, dès le premier jour chez CARMAT, une équipe de professionnels passionnés par leur métier. Le caractère émotionnel du cœur artificiel total CARMAT - on parle tout de même d'une alternative au cœur humain - fait qu'on s'attache extrêmement facilement à ce projet. C'était par ailleurs l'une des raisons pour lesquelles j'ai accepté ma mission. Je tiens néanmoins à souligner que ma motivation principale repose sur l'avance technologique offerte par cette bioprothèse à destination des patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui n'ont pas d'autres alternatives, et dont le pronostic vital est réellement compromis à brève échéance. En effet, à part la transplantation cardiaque, un acte malheureusement réservé, pour des raisons de manque de greffon évident, à une infime part de malades, il n'existe aujourd'hui aucune solution fiable à long-terme.

J'estime que, de par mon expérience, je peux contribuer à la définition et la mise en œuvre d'une stratégie d'accès au marché pour ce produit unique, afin de le rendre disponible au plus grand nombre de patients et faire de CARMAT une société leader dans le domaine d'assistance biventriculaire.

Vous êtes un expert du monde pharmaceutique. Comment envisagez-vous de transposer votre savoir-faire au domaine des technologies médicales dans lequel évolue CARMAT ?

J'ai en effet exercé toute ma carrière dans l'industrie pharmaceutique à des postes de très haute responsabilité, dont notamment celui du Président du groupe pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) de 2000 à 2008 ou de la société biopharmaceutique suisse Actelion, acquise par Johnson&Johnson en 2017. Je connais donc très bien les enjeux auxquels sont confrontés les sociétés de santé lors de la commercialisation de leurs produits. Le secteur medtech partage de nombreuses similitudes avec le monde pharmaceutique, notamment par le caractère très innovant, souvent first-in-class, des traitements développés.

C'est précisément le cas de CARMAT, dont la thérapie n'a actuellement pas d'équivalent, en termes de performance et de service rendu au patient, sur le marché. Je suis donc particulièrement enthousiaste à l'idée de partager au sein du Conseil d'administration ma vision de CARMAT en tant que société commerciale. Naturellement, mon ambition est d'accroître sa notoriété également outre-Atlantique, le marché américain étant celui qui offre le plus de potentiel au développement et à l'adoption des innovations médicales de rupture.

Comment voyez vous l'avenir proche de la société ?

Avant d'évoquer l'avenir, nous devons parler du présent. Et de ce point de vue, je suis impressionné par la concentration de talents au sein d'une société de cette taille. Si je me réfère aux grands groupes que j'ai pu diriger, et aux moyens financiers dont ils disposent, cela relève de l'exploit quasi impossible à reproduire en France !

Une société d'environ 170 employés qui réunit en son sein des compétences médicales, le savoir-faire issu de l'aéronautique, de la mécanique, de l'électronique, de la production, de la clinique...c'est simplement incroyable. CARMAT reste une start-up, une PME, qui a réussi à créer non seulement un produit unique au monde, mais a aussi contribué à l'émergence d'un écosystème, composé de sous-traitants spécialisés, qui n'existait pas en France auparavant, du moins au service de la santé.

L'enjeu crucial pour CARMAT sera, à mon avis, sa transformation en une société commerciale et industrielle, pour pouvoir continuer à jouer ce rôle de pionnier français et de montrer un chemin non seulement dans la medtech française, mais surtout dans l'innovation dans la santé au sens large. Je suis persuadé que grâce au travail collectif – celui des collaborateurs talentueux, du management ambitieux et d'un Conseil d'administration visionnaire – nous pouvons faire de CARMAT la vraie success story française et un acteur mondial de la medtech.

MOT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

STÉPHANE PIAT



Quels enseignements tirez-vous de l'année 2018 ?

En 2018, notre projet a connu une nette montée en puissance sur tous les plans. Tout d'abord, grâce à l'internationalisation de l'étude PIVOT, nous avons pu atteindre un rythme de recrutements très satisfaisant, ce qui nous a permis de finaliser l'inclusion des 10 patients dans la première cohorte cet été. Depuis, nous avons pu constater que la prothèse a parfaitement rempli sa mission conformément à ses spécifications, et 70% des patients implantés ont atteint l'objectif primaire de survie à 6 mois avec la bioprothèse, ou d'une transplantation cardiaque réussie. Ce dernier point lié à la transplantation est extrêmement intéressant car il permet l'utilisation de notre bioprothèse non-seulement en thérapie définitive (DT - Destination Therapy), mais également comme pont à la transplantation en attente d'une greffe, ce qui élargit le marché potentiel visé par CARMAT. Les 3 cas de transplantations réussies et le recul dont on dispose désormais sur ces patients montrent que, d'un point de vue chirurgical, il n'y a pas d'obstacle technique à cette opération en routine clinique. De plus, la bioprothèse contribue même à améliorer l'état de santé des patients, comme dans le cas du 1er patient transplanté qui souffrait de comorbidités empêchant une transplantation dans l'immédiat et qui a pu être traité durant les 8 mois de support avec la bioprothèse, le rendant ainsi rééligible à la réception d'un cœur naturel.

La deuxième avancée clé réside dans le lancement de la production des prothèses dans notre usine automatisée à Bois-d'Arcy qui, grâce à sa capacité de production et à des process de production de très haut standard, répondra à nos besoins en phase commerciale. Les paramétrages nécessaires, suite à la mise en œuvre de certaines actions correctives sur les aspects techniques de la production, sont en cours et nous devrions disposer des premières prothèses issues de l'usine en avril.

Enfin, je suis ravi de l'évolution de notre gouvernance avec l'arrivée de Jean-Pierre Garnier au poste du Président du Conseil d'administration, de Pascale d'Arbonne au poste de Directrice financière ainsi que de Thierry Dupoux au poste de Directeur Senior de l'Assurance Qualité. Je suis

convaincu que grâce à leurs profils internationaux pointus et leurs expériences passées, notre projet va connaître une nouvelle phase de réussite.

Quels sont justement vos objectifs 2019 ?

Nos objectifs sont clairs et réalistes. Dès la disponibilité des nouvelles prothèses, nous reprendrons les implantations dans l'ensemble des centres actifs ainsi que dans des centres cliniques additionnels dans deux pays européens supplémentaires, afin de terminer le recrutement des patients de la 2^{de} cohorte dans les meilleurs délais. En parallèle, nous comptons finaliser et soumettre au cours de l'année le dossier technique du marquage CE qui sera par la suite complété avec l'ensemble des données de l'étude PIVOT. Cela devrait nous permettre de déposer la demande de marquage CE début 2020.

D'ici là, nous allons continuer l'automatisation et la fiabilisation du processus de production et structurer le plan de lancement commercial de notre bioprothèse en Europe. Le développement clinique aux Etats-Unis représente un autre axe stratégique majeur et, compte tenu d'un dialogue constructif avec l'autorité de santé fédérale (FDA), nous espérons recevoir l'autorisation d'y initier une étude clinique de faisabilité en 2019. Pour la mener à bien, nous comptons nous appuyer sur des centres hospitaliers de grande qualité et notoriété avec une forte expérience dans l'assistance circulatoire mécanique.

Si on prend en considération la qualité des données intermédiaires de l'étude PIVOT, de nos avancées dans le processus d'industrialisation et de l'intérêt de la communauté médicale internationale pour notre projet, CARMAT se trouve aujourd'hui dans une position particulièrement favorable pour finaliser la phase de développement clinique. La société pourra s'appuyer sur ses ressources financières optimisées et renforcées par un prêt de 30 M€ de la Banque Européenne d'Investissement* pour aborder plus concrètement et efficacement la commercialisation.

* : Prêt accordé sous conditions

MISSION ET ENJEUX

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

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

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

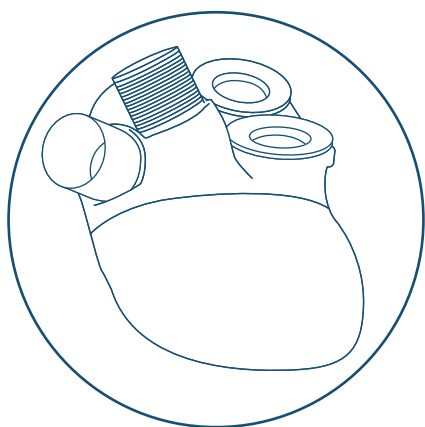
L'insuffisance cardiaque est une maladie évolutive qui touche 20 millions de patients en Europe et aux États-Unis. Parmi cette population, des dizaines de milliers de personnes sont en phase terminale de la maladie. Le nombre de greffons humains disponible n'est que de 4.000 à 5.000 par an. Le cœur artificiel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

MARCHE

Un marché en forte croissance et à fort potentiel avec plus de 200 000 patients victimes de l'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale chaque année

**SEULEMENT
5 000
GREFFONS
DISPONIBLES
PAR AN**

PROTHESE CARMAT



La première bioprothèse cardiaque physiologique visant à devenir une alternative thérapeutique et économique crédible à la transplantation cardiaque

Une position de leader innovant doté d'une forte propriété intellectuelle et de barrières à l'entrée importantes grâce au leadership scientifique que du Pr. Carpentier et à l'excellence technologique d'Airbus Group.

Biomatériaux à base de péricarde

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

Autorégulation grâce aux capteurs embarqués.

BIEN ETRE PATIENT



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

EQUIPE CARMAT



Au-delà de Stéphane Piat, un conseil d'administration comprenant 10 administrateurs, dont 5 indépendants et 2 experts reconnus à l'international de la cardiologie.

Une équipe de 90 personnes au 31 décembre 2018, composée de 31 femmes et 59 hommes et comprenant 2 médecins, 53 ingénieurs, et 8 techniciens supérieurs diplômés.

Stéphane Piat, en sa qualité de Directeur Général, doit accompagner la stratégie commerciale de CARMAT pour adresser le marché.



Composition du Conseil d'Administration au 31 décembre 2018 (Anne-Pascale Guédon absente sur la photo)

NOUVEAU FINANCEMENT 2018



En décembre 2018, la Banque Européenne d'Investissement a accordé à CARMAT un prêt de 30,0 M€ (sous conditions) dans le cadre du Plan de Soutien Juncker aux sociétés innovantes.

PRÉSENTATION DE CARMAT

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

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

Ce partenariat unique associe :

- l'expérience de plus de 30 ans du Professeur Alain Carpentier, père de la chirurgie cardiaque valvulaire moderne. Le Professeur Carpentier a développé les traitements des tissus biologiques d'origine animale qui lui ont permis de concevoir les valves biologiques les plus utilisées au monde (valves Carpentier-Edwards®). Il a aussi développé les techniques de chirurgie réparatrice et d'annuloplastie* mitrale utilisées aujourd'hui dans le monde entier, sur le principe qu'un dispositif doit toujours être associé à une procédure reproductible ; et

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

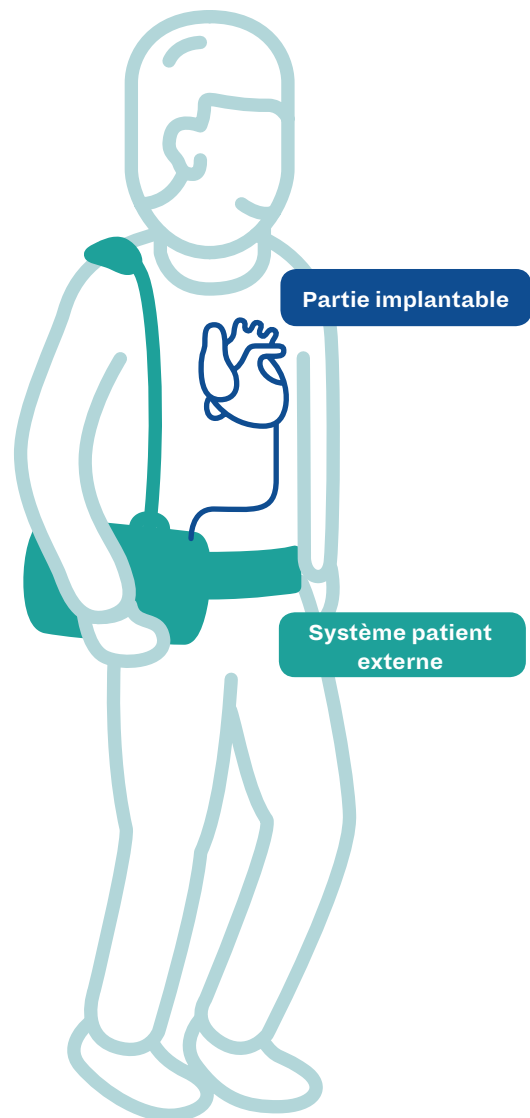
L'objectif de la Société est de répondre à un besoin mondial de santé publique qui est le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée. Il s'agit d'une maladie sévère, évolutive, et souvent fatale, en progression constante dans les pays développés.

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

A ce jour, le cœur artificiel CARMAT met en avant

3 aboutissements techniques majeurs, conduisant à observer des avantages concurrentiels indéniables par rapport aux autres dispositifs médicaux du marché :

- Le seul projet de cœur artificiel dont les surfaces en contact avec le sang sont constituées de matériaux biologiquement compatibles pour réduire les risques thromboemboliques ;
- Le premier projet de cœur artificiel intelligent qui apporterait une réponse immédiate et automatique aux besoins métaboliques du patient ;
- Une attention particulière à la qualité de vie des patients, avec le développement d'équipements externes légers et un fonctionnement silencieux.



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

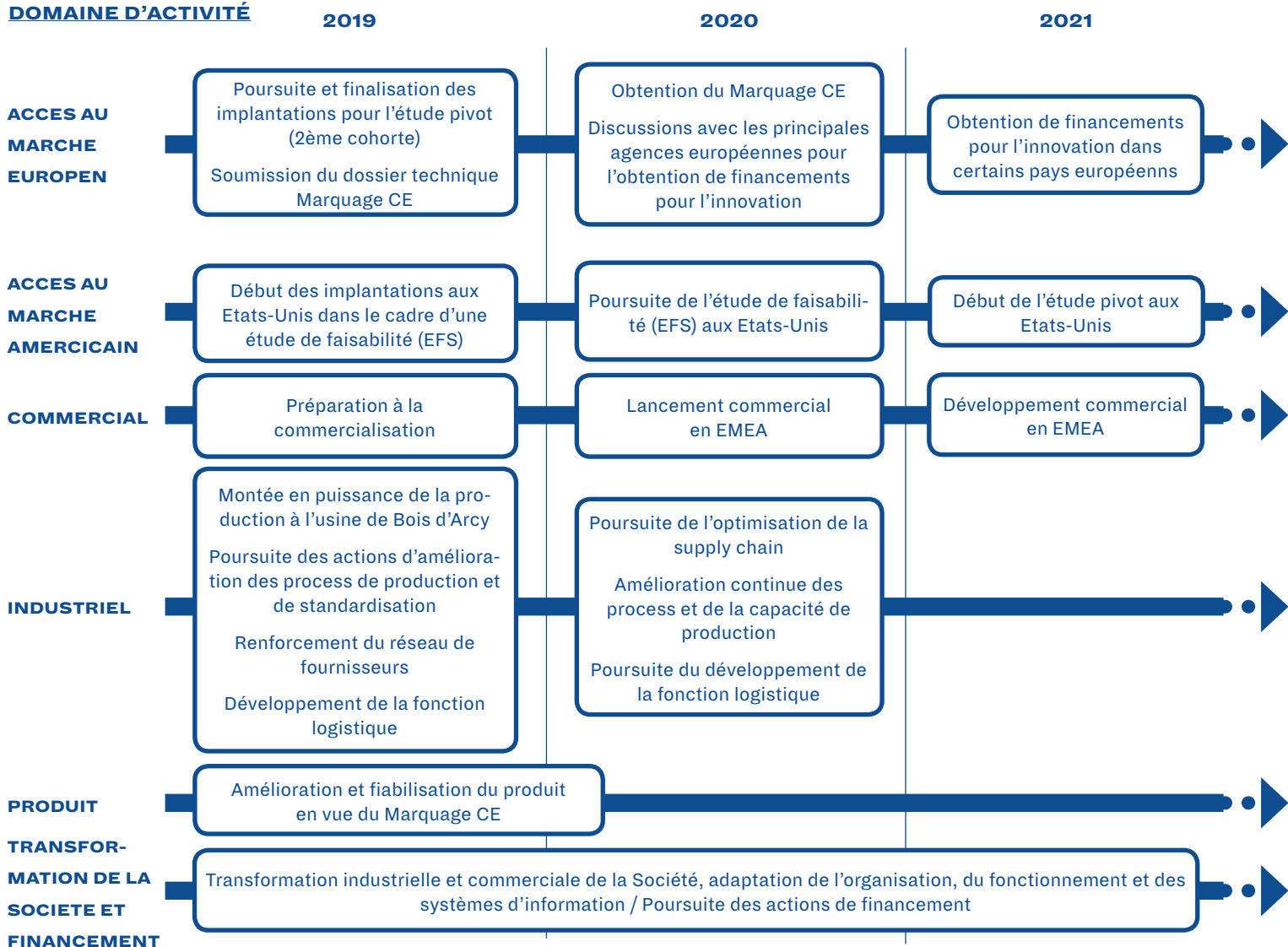
Pour rappel, l'étude pivot a pour objectif de valider la sécurité, l'efficacité et les performances du système et contribuera au dossier de marquage CE. L'objectif de la Société est d'implanter environ 20 patients et de démontrer la survie de ces derniers à un horizon de 6 mois.

Le développement industriel et commercial, au-delà de l'obtention du marquage CE, occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la

phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les process de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 100 millions d'euros. Des levées de fonds complémentaires seront nécessaires, au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler et du financement obtenu en décembre 2018 auprès de la BEI.

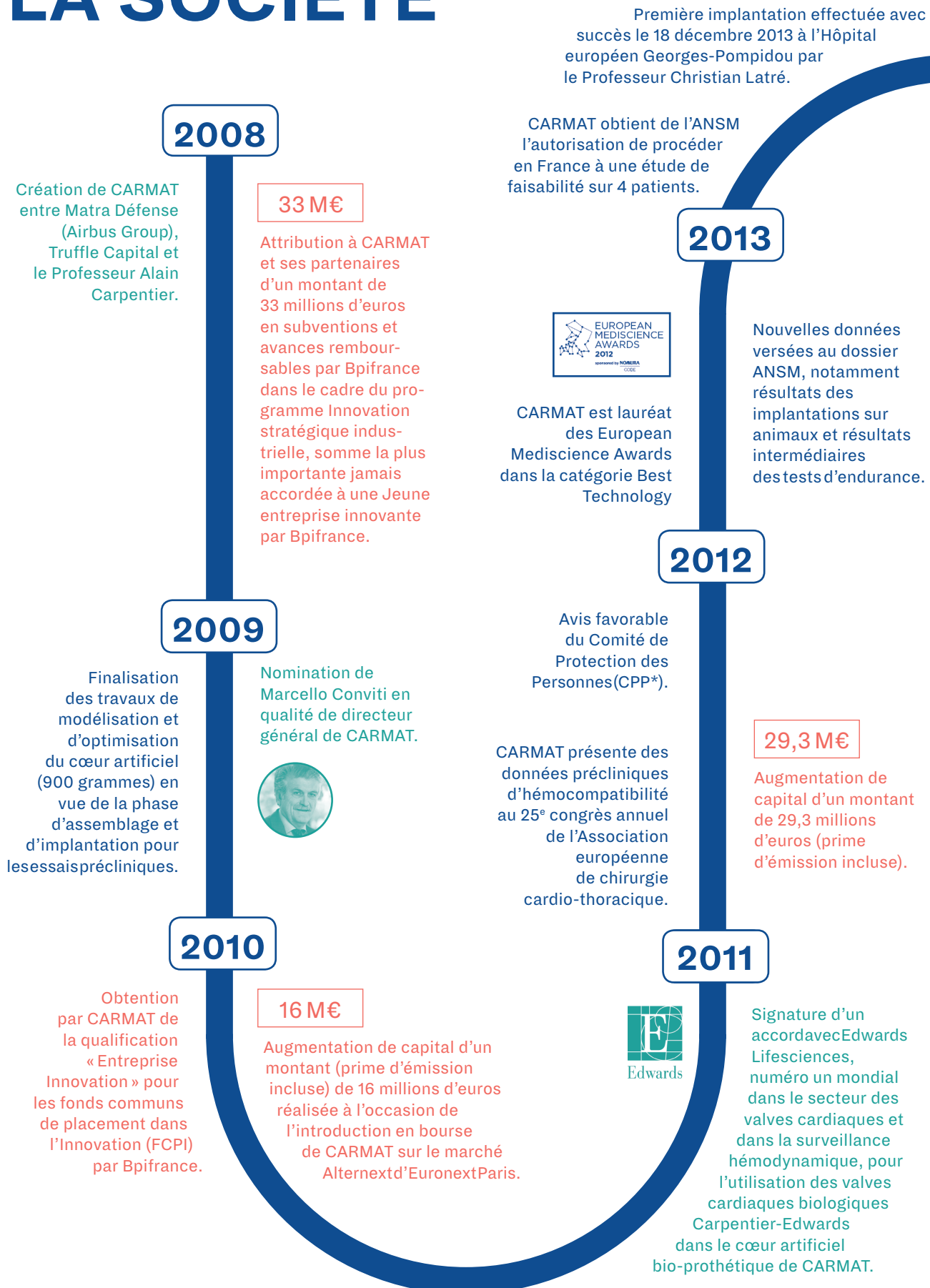
Au-delà du domaine du cœur artificiel bioprothétique, la Société entend également s'atteler dans le futur au développement de nouvelles applications de ses savoir-faire dans le domaine cardiovasculaire. Toutefois, elle ne prévoit pas de consacrer de ressources à ces applications potentielles tant que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

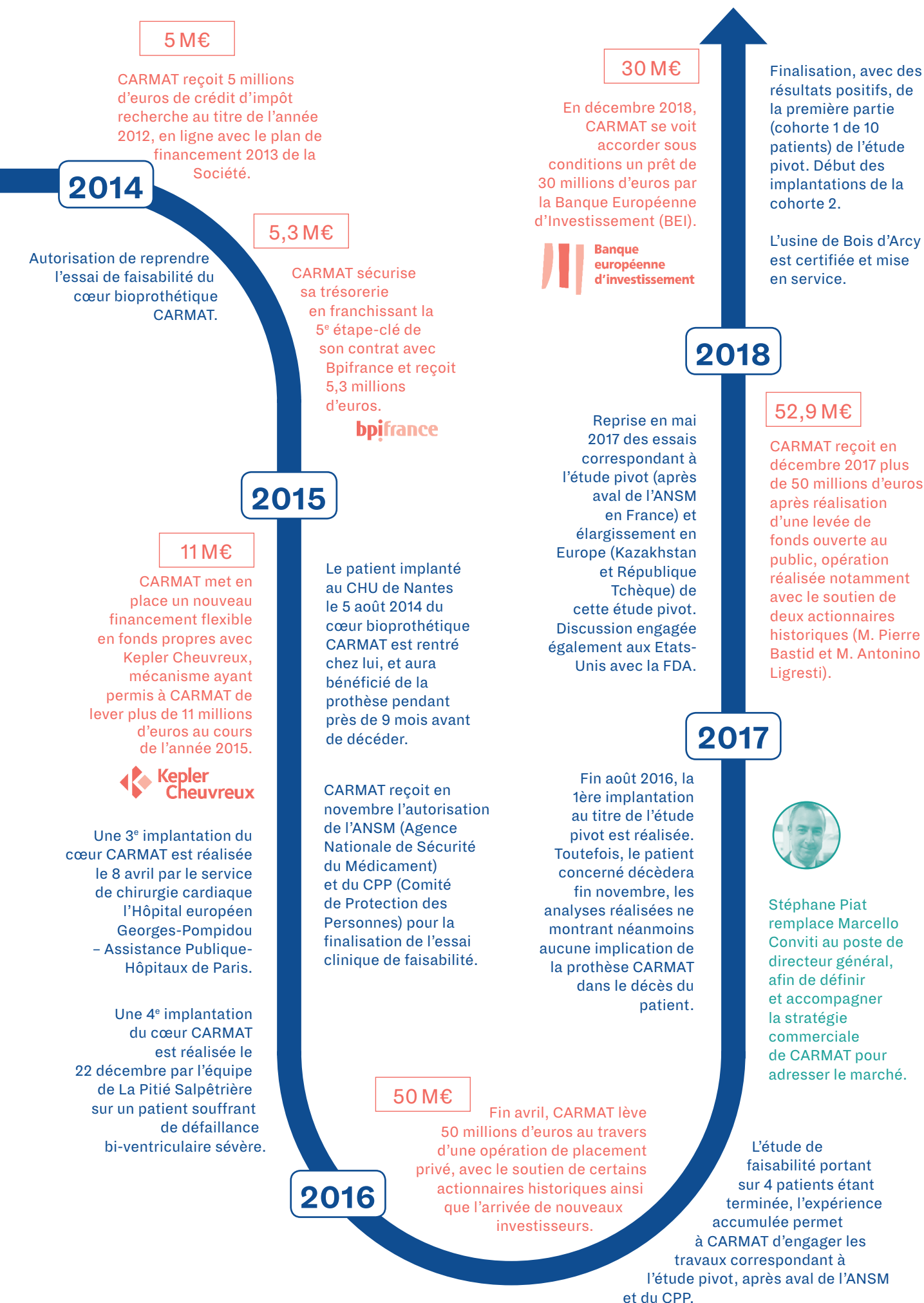
DOMAINE D'ACTIVITÉ



Source CARMAT – Calendrier prévisionnel d'écoulement du projet

HISTORIQUE DE LA SOCIÉTÉ

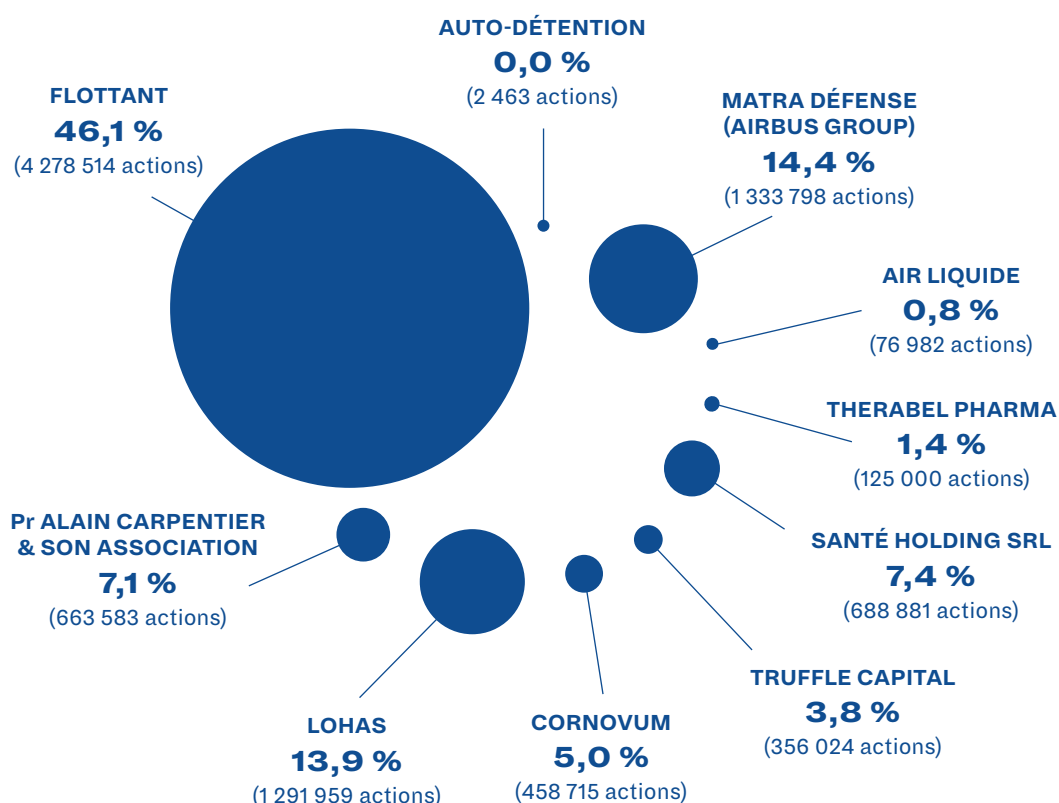




CARMAT ET SES ACTIONNAIRES

ACTIONNARIAT AU 31 DÉCEMBRE 2018

(à la connaissance de la Société)



COUVERTURE ANALYSTES

Broker / Analyste	Opinion	Objectif de cours	Date de l'opinion
Gilbert Dupont	Acheter	35,00 €	13 février 2019
Portzamparc	Renforcer	26,50 €	14 février 2019
Invest Securities	Neutre	29,00 €	16 janvier 2019
Edison	- *	83,89 €	26 octobre 2018

* : Edison ne donne pas de recommandation mais seulement une évaluation de l'entreprise.

FICHE D'IDENTITÉ DE L'ACTION CARMAT

Marché de cotation	Nombre d'actions en circulation (au 31 décembre 2018)	Mnémonique et code ISIN	Cours de l'action et capitalisation (au 31 décembre 2018)	Liquidité moyenne (au titre de 2018, sur 12 mois)	Statuts
Euronext Growth	9 275 919	ALCAR FR0010907956	23,50 € / action 218,0 M€	8 299 actions / jour	

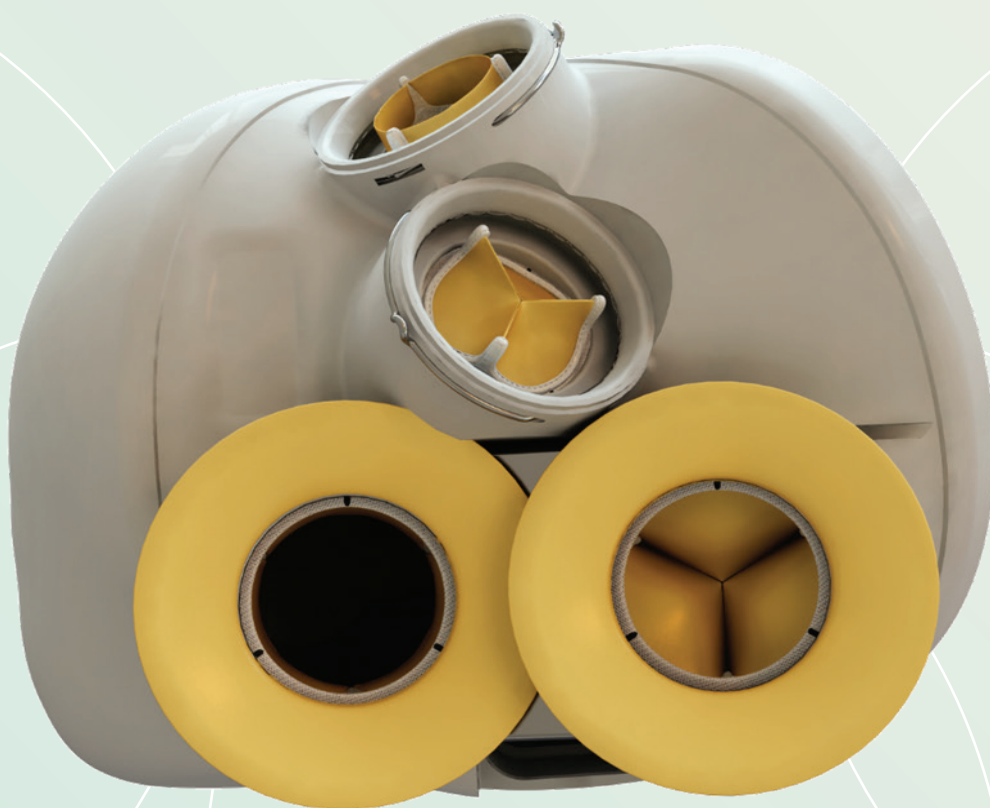
CONTACTS

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

- page blanche -

1

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS



1.1 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

1.1.1 PATHOLOGIE ET ÉTHIOLOGIES *

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

La principale cause est la maladie coronaire* (en particulier l'infarctus du myocarde*), pour environ 2/3 des cas d'insuffisance cardiaque systolique⁰¹, l'hypertension artérielle* étant estimée comme un facteur contributif important dans de nombreux cas.

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

Le ventricule le plus fréquemment touché est le ventricule gauche.

L'insuffisance ventriculaire droite est le plus souvent la conséquence d'une surcharge de pression du ventricule droit, c'est-à-dire d'une hypertension artérielle pulmonaire. Mais la principale cause d'hypertension pulmonaire

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

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

Les complications les plus fréquentes sont les suivantes :

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

S'agissant d'une maladie évolutive, le pronostic est sévère : moins de 50% de survie 5 ans après le diagnostic⁰⁷, plus de 40% de décès dans l'année qui suit la première hospitalisation⁰⁸.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 déterminant ⁰⁹ :

- 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 II ¹⁰.

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

⁰⁹ Launois R et al. Coût de la sévérité de la maladie ; le cas de l'insuffisance cardiaque. Journal d'économie médicale. 1990, T. 8, n° 7-8, p. 395-412.

¹⁰ Kulbertus HE et al. What has long medical treatment to offer and what does it cost. Eur Heart J 1987 (suppl F) 26-28. Les patients en classe III et IV représentent entre 20 et 35% du total, la classe IV pouvant atteindre 5% des insuffisances cardiaques.

1.1.2 EPIDÉMIOLOGIE, PRÉVALENCE ET INCIDENCE

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

La prévalence de l'insuffisance cardiaque peut être estimée entre 1 et 2 % en ce qui concerne les pays occidentaux et l'incidence se situe entre 5 et 10 cas pour 1 000 personnes par an ¹¹.

En Europe, cette pathologie touche environ 2% de la population générale ¹², ¹³ soit environ 15 millions d'Européens ¹⁴, ¹⁵. La prévalence s'accroît fortement avec l'âge. Une étude épidémiologique française a démontré qu'elle peut atteindre près de 12% pour les patients âgés de plus de 60 ans ¹⁶.

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

incidence* annuelle supérieure à 550 000 nouveaux patients chaque année. Selon une nouvelle étude publiée par un groupe de travail de l'American Heart Association en mai 2013, le taux de prévalence de l'insuffisance cardiaque aux États-Unis devrait s'accroître de 46% entre 2010 et 2030 ¹⁷, portant la population atteinte à plus de 8 millions d'individus.

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

Cette évolution de l'épidémiologie est liée au vieillissement de la population, mais aussi dans le cas de l'insuffisance cardiaque avancée à l'amélioration de la survie après un infarctus du myocarde et aux progrès réalisés dans la prise en charge médicamenteuse, comme les bêta-bloquants* et les diurétiques* ²⁰ ou les stents coronaires.

En effet, le paradoxe est que la disponibilité de ces

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

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

¹³ Davies MK et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echographic Heart of England Screening Study: a population based study. Lancet 2001; 358:439-444.

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

¹⁵ McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012 ; 33:1787-1847 (nombre incluant les 51 pays adhérents de la Société européenne de cardiologie).

¹⁶ Saudubray T et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles La revue de médecine interne 26 (2005) 845-850.

¹⁷ Heidenreich PA et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013 ; 6:606-619.

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

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

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

nouveaux médicaments ou de ces nouvelles technologies a permis un traitement plus efficace des syndromes coronaires aigus et a permis d'augmenter sensiblement la survie des patients après un infarctus, ce dernier étant le prédicteur le plus fort d'une dysfonction systolique gauche et du risque d'insuffisance cardiaque : les patients ne décèdent plus immédiatement mais sont traités au long cours, temps durant lequel la maladie continue à évoluer. En conséquence, le nombre absolu de personnes vivant avec une fonction cardiaque compromise et en insuffisance cardiaque au sens clinique est appelé à augmenter

considérablement dans les prochaines décennies ²¹. Cette évolution conduit aussi à une population de patients insuffisants cardiaques plus âgés, souffrant de comorbidités diverses, et donc encore moins susceptibles d'accéder à la greffe ²². Ainsi, sur les 8,5 millions d'Américains insuffisants cardiaques prédits par l'AHA en 2030, seulement environ 2,5 millions auront moins de 65 ans.

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

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

1.1.3 ENJEUX ÉCONOMIQUES

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

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

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

Il n'existe pas d'étude récente traitant du coût de l'insuffisance cardiaque à l'échelle européenne. À titre d'exemple, le coût direct de l'insuffisance cardiaque chronique avancée en France était de l'ordre de 1,5 milliard d'euros ²³ (3,3 milliards d'euros pour la classe d'affections de longue

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

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

Au total, l'insuffisance cardiaque représente 2% à 2,5% des dépenses de santé globale dans les pays occidentaux, les dépenses liées à l'hospitalisation représentant, à elles seules, plus de 70% du coût total de la pathologie ²⁴. En raison des hospitalisations répétées, l'insuffisance cardiaque chronique de classe IV représente entre 61% et 92% du coût total de l'insuffisance cardiaque ²⁵.

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

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

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

1.1.4 TRAITEMENTS DISPONIBLES

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

MÉDICAMENTS

En classe I et II, le traitement est essentiellement médicamenteux ²⁶ et associe notamment en fonction de la gravité et des symptômes :

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

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

La complexité du traitement et la nécessité d'ajustements fréquents conduisent à un respect assez faible de la prescription : 40% des patients ne suivent plus leur traitement de manière conforme après 3 mois ²⁷.

DISPOSITIFS

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

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

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

L'annuloplastie mitrale restrictive vise à rééduquer le ventricule gauche en influant sur sa géométrie. Cependant, si ces approches soulagent certains patients de manière temporaire, elles se heurtent à des difficultés importantes de sélection des patients ²⁸ ou d'exécution technique ²⁹ qui ne permettent pas leur généralisation et elles n'empêchent pas la progression de la maladie.

Enfin, l'utilisation de cellules souches pour régénérer un muscle cardiaque endommagé est une voie de recherche prometteuse, mais encore très controversée ³⁰, notamment en raison de la difficulté de collecte ou génération,

puis d'administration (un nombre important de cellules « meurent » lors de l'injection) et de l'absence à ce jour de la démonstration clinique de la pérennité de la régénération de myocarde.

Les systèmes d'assistance circulatoire mécanique sont les dispositifs qui pourraient être considérés comme les plus proches, en fonctionnement et en indication, du projet de cœur artificiel de CARMAT. Leurs caractéristiques et leur évolution sont détaillées au paragraphe 1.2.2 « Technologies et acteurs du marché ». Néanmoins, au contraire des cœurs artificiels qui remplacent les deux ventricules, le cœur malade est laissé en place et peut continuer à se dégrader.

Au stade le plus avancé de la maladie sont généralement introduits des inotropes* positifs. Ce sont des médicaments, administrés par voie intraveineuse en milieu hospitalier, qui augmentent la contractilité du muscle cardiaque, et qui permettent, au moins temporairement, de résoudre des situations critiques de bas débit cardiaque dans les épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée* ou de choc cardiogénique*. La dépendance aux inotropes marque la phase terminale de l'insuffisance cardiaque avec une survie moyenne de 3 mois et 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 Bernard a réalisé la première transplantation cardiaque en Afrique du Sud le 3 décembre 1967. Les premiers greffés, à de rares exceptions près, ne survivaient pas plus de quelques semaines à l'intervention, notamment en raison du problème de rejet (réaction de l'hôte contre le greffon considéré comme un corps biologique étranger). Plusieurs progrès importants ont permis l'amélioration de la survie du patient :

- la préservation des cœurs des donneurs grâce au froid, permettant d'effectuer le prélèvement à distance du lieu de la transplantation ;
- la biopsie endomyocardique permettant le diagnostic précoce du rejet : une sonde est introduite sous contrôle radiologique et sous anesthésie locale dans une grosse veine et poussée jusqu'à 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.

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

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

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

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

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

Aujourd'hui, la survie des transplantés cardiaques est légèrement supérieure à 50% à 10 ans ³². La survie après 1 an a progressé de 76% à 87 % durant les 20 dernières années ³³.

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

La première raison réside dans les critères très stricts d'éligibilité tant pour le prélèvement d'organes que pour la transplantation. Notamment, le donneur ³⁴ doit être a priori âgé de moins de 61 ans, en état de mort encéphalique, ne pas être porteur de certains virus comme le VIH ou les hépatites B et C, ne pas être toxicomane ou avoir un cancer, et bien entendu ne pas souffrir d'une pathologie cardiaque. Cela limite donc la possibilité de dons principalement aux décès dus à des traumatismes (notamment lors d'accidents de la route, en constante diminution). Ainsi, en France en 2012, seuls 435 cœurs ont pu être prélevés et 397 implantés ³⁵.

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

Compte tenu de cette pénurie de greffons, les critères d'éligibilité du receveur sont encore plus stricts ³⁶ 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 du receveur, qui doit être généralement, dans la pratique, inférieur à 65 ans, même si aucune législation n'existe en la matière, est un critère particulièrement discriminant. Les greffons sont donc de fait réservés aux patients les plus jeunes, alors que la grande majorité des patients en insuffisance cardiaque chronique a plus de 60 ans ou souffre de comorbidités les rendant inéligibles.

De plus, la survie après transplantation diminue significativement avec l'âge. Seuls 80% des patients de plus de 60 ans sont encore en vie après un mois, et 67% à un an ³⁷.

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

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

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

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

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

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

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

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

	France	Etats Unis	Allemagne ****	Royaume Uni *****
Transplantations	450 *	3 244 **	312	177
Patients en liste d'attente	364 *****	3 782 ***	703	246
* : 2018 - Agence de la biomédecine				
** : 2017 - UNOS				
*** : Au 17 janvier 2019 - UNOS				
**** : 2018 - EuroTransplant				
***** : 2013 – Agence de la biomédecine – rapport annuel 2014 http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm .				
***** : 2017 – NHS Organ Donation Annual Report.				

Les limites de la transplantation apparaissent également dans les difficultés de prise en charge du patient transplanté et les complications – soit du greffon lui-même, soit induites par l'immunosuppression. Ainsi, 5 ans après une transplantation cardiaque, 95% des patients souffrent d'hypertension, 81% d'hyperlipidémie* et 32% de diabète. De plus, 25% à 50% développent une maladie coronaire du greffon, et 33% souffrent d'insuffisance rénale chronique ³⁸.

La transplantation cardiaque est un traitement lourd au

coût très élevé.

L'institut Milliman a publié un rapport détaillé en 2014 sur les estimations de coût de la transplantation d'organes aux États-Unis. En ce qui concerne la transplantation cardiaque, ses conclusions pour 2014 faisaient ressortir un coût de 1 242 200 dollars, incluant 30 jours pré-transplantation et 180 jours post-transplantation.

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.

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

1.2 MARCHÉS ADRESSABLES ET ACTEURS PRÉSENTS

1.2.1 CHIFFRES DES MARCHÉS ADRESSABLES PAR CARMAT

CARMAT vise la commercialisation d'un cœur artificiel bioprothétique pour les patients en état d'insuffisance cardiaque terminale de classe IV dans la classification NYHA, chronique ou consécutive à un myocardiopathie ischémique (dont l'« infarctus aigu du myocarde » ne reste qu'un sous groupe), dans une indication de Bridge To Transplant c'est-à-dire en attente de transplantation (se référer au paragraphe 1.2.2 « Technologies et acteurs du marché ») et/ou de Destination Therapy (traitement définitif).

Les chiffres ci-dessous concernent l'indication de traitement définitif.

L'insuffisance cardiaque chronique touche environ 15 millions de patients européens ³⁹ et 5,8 millions de patients aux États-Unis ⁴⁰, soit un total d'environ 20,8 millions de patients dans cette zone géographique.

Si l'on se réfère aux indications obtenues par des dispositifs semblables, ce cœur artificiel bioprothétique pourrait être indiqué aux patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ou aiguë terminale, âgés de moins de 70 ans, ne pouvant être transplantés, sans contre indication évidente comme le cancer, réduisant leur espérance de vie à

moins de 6 mois.

Il est communément admis que :

- 2,3% de ces patients atteignent chaque année le stade terminal de la maladie - marqué par la première hospitalisation - soit une population d'environ 478 400 patients ⁴¹ ;
- 38% de cette population est âgée de moins de 70 ans, soit une population adressable d'environ 182 000 patients ^{42, 43} ;
- environ 5 000 patients éligibles seront transplantés au cours d'une année ; et
- la compatibilité anatomique respective pour les hommes et des femmes du cœur CARMAT est de 86 et 14% respectivement (avec une pondération de 80 / 20 entre hommes et femmes), étant précisé que les données cliniques disponibles indiquent que ces taux de compatibilité iront croissant dans un avenir proche ;

alors, le nombre de patients potentiels pour l'indication d'insuffisance chronique terminale de classe IV s'établirait à environ 126 700 patients en Europe et aux États-Unis.

³⁹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388-2442 (sur les 900 millions d'habitants des 51 pays adhérents de la Société européenne de cardiologie).

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

⁴¹ Jhund PS et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003 : a population study of 5.1 millions people. *Circulation* 2009 ; 119:515-523.

⁴² ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388-2442 (sur les 900 millions d'habitants des 51 pays adhérents de la Société européenne de cardiologie).

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

1.2.2 TECHNOLOGIES ET ACTEURS DU MARCHÉ

La transplantation cardiaque, notamment faute de greffons, ne peut couvrir les besoins des patients en insuffisance cardiaque terminale de classe IV (se référer au paragraphe 1.1.4 « Traitements disponibles »). Des dispositifs médicaux alternatifs existent, – souvent regroupés sous le terme d'assistance circulatoire mécanique (MCS : Mechanically Circulatory Support).

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

Ces dispositifs sont indiqués dans deux principaux cas :

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

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

- en traitement définitif (DT : Destination Therapy)

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

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

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

Les dispositifs peuvent ensuite être distingués en deux catégories :

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

DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE ⁴⁴

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

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

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

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

Les produits de Thoratec®, entité appartenant désormais au groupe Abbott, peuvent en théorie assister le ventricule gauche (Left Ventricular Assist Device – LVAD) ou le droit (Right Ventricular Assist Device – RVAD) ou les

⁴⁴ Les dispositifs indiqués en attente de récupération (Bridge to Recovery : BTR) ne sont pas mentionnés ici. En effet, leurs indications et leurs technologies sont très différentes. Ils ne peuvent fournir qu'une assistance limitée (environ 2 litres/minute vs. 9 litres/minute pour le cœur CARMAT) pour une durée très limitée (de quelques heures à quelques jours) et s'adressent à des patients sans détérioration ventriculaire permanente, qui ont besoin d'un support hémodynamique temporaire, par exemple après une intervention chirurgicale ou une hémorragie post-traumatique.

deux. On parle dans ce dernier cas d'assistance biventriculaire (BiVAD). À ce jour, il n'y a cependant aucun dispositif implantable approuvé pour une application droite ou biventriculaire, l'ensemble des dispositifs ayant été conçus pour le ventricule gauche.

La plus large diffusion des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche a toutefois entraîné une augmentation des besoins en assistance biventriculaire ⁴⁵. En effet, le développement d'une insuffisance cardiaque droite est l'une des complications majeures des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. 20% des patients implantés avec un HeartMate II® développent une insuffisance cardiaque droite ⁴⁶. L'indication d'ajout d'un dispositif d'assistance ventriculaire droite représente jusqu'à 37% des cas selon les études ^{47, 48, 49, 50}.

Des méthodes d'évaluation de ce risque sont en cours de développement pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une assistance biventriculaire à un stade plus précoce, puisqu'il a aussi été démontré qu'une mise en place précoce résulte dans une amélioration très significative de la survie par rapport à une mise en place plus tardive ^{51, 52, 53}. Cela pourrait contribuer à une augmentation de l'utilisation de dispositifs biventriculaires, comme celui de CARMAT, en première intention.

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

l'admission dans la pompe (pression ventriculaire), et l'éjection de la pompe (pression aortique).

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

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

Quelques dispositifs d'assistance ventriculaire gauche à pompe centrifuge et à débit constant ont été testés à titre expérimental pour l'assistance biventriculaire ^{55, 56}. Très peu de publications existent sur le sujet. Toutes désignent la conception pour le cœur gauche comme un défaut majeur : en l'état, « la pompe droite, dans un circuit de résistance pulmonaire normale pomperait plus de volume que la gauche, et résulterait dans un œdème pulmonaire. »

COEURS ARTIFICIELS ORTHOTOPIQUES «TOTAUX» (TOTAL ARTIFICIAL HEART: TAH)

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

Le seul cœur artificiel total actuellement commercialisé en Europe et aux États-Unis l'est par la société éponyme à capitaux privés Syncardia ⁵⁷. Après avoir connu des difficultés financières (« Chapter 11 »), la société a reçu en septembre 2016 le soutien du fonds de private equity Versa Capital Management, soutien susceptible de relancer de manière pérenne cette société.

⁴⁵ Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 ; 61(12):1209-21.

⁴⁶ Kormos RL et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* ; 2010 ; 139(5):1316-24.

⁴⁷ Potapov EV et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2008 ; 27 : 1275-81.

⁴⁸ Dang NC et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25:1-6.

⁴⁹ Klotz S et al. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *J Heart Lung Transplant* 2010 ; 29:45-52.

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

⁵¹ Fitzpatrick JR et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008 ; 27:1286-92.

⁵² Fitzpatrick JR et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 137:971-977.

⁵³ Takeda K et al. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable Left Ventricular Assist Device insertion. *J Heart Lung Transplant* 2014 ; 33(2):141-8.

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

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

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

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

Le dispositif commercialisé par Syncardia® a été conçu dans les années 1970 et implanté pour la première fois en 1982 – sous le nom de Jarvik 7. Le patient a survécu 112 jours. En 1985, un patient atteint pour la première fois le stade de la transplantation après avoir survécu 9 jours avec ce cœur artificiel. En 1990, la FDA ferme la société Symbion, Inc., qui détenait les droits du Jarvik 7 et stoppe l'étude clinique en cours (IDE*) – en raison de violations de ses réglementations. La technologie est reprise par un centre universitaire en Arizona sous le nom de CardioWest™. Une nouvelle étude clinique redémarre en 1992 aux États-Unis, qui durera 10 ans et aboutira à l'approbation de la FDA en 2004 pour une indication d'attente de transplantation et au marquage CE en 2005. Entre-temps, une nouvelle société à fonds privés, Syncardia Systems, Inc., est créée en 2001 pour préparer puis assurer la commercialisation⁵⁸. Syncardia a annoncé la 1 000e implantation de son cœur artificiel en février 2012, soit 19 ans après le premier implant de décembre 1982.

Il s'agit ainsi d'un cœur artificiel dont la conception remonte à plus de 40 ans. Son fonctionnement repose sur un actionnement pneumatique. Des diaphragmes internes en polyuréthane sont activés par de l'air comprimé, généré par un compresseur, lui-même alimenté électriquement. Quatre valves mécaniques sont utilisées dans chaque

dispositif. Deux tuyaux percutanés en plastique d'environ 2 mètres de long (7 pieds) relient le dispositif au compresseur externe, dont la version portable, le Freedom™ portable driver, pèse 6,12 kg (13,5 livres) hors accessoires de transport comme sac à dos ou sacoche, pour une autonomie de 3 heures⁵⁹.

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

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

Par rapport à la transplantation, les avantages et inconvénients respectifs des systèmes actuels sont résumés dans le tableau suivant⁶⁰ :

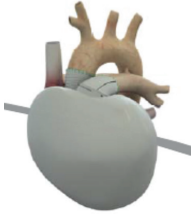
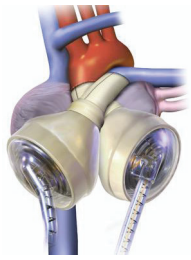
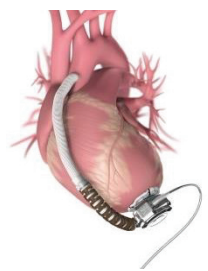
⁵⁹ Jaroszewski et al. The SynCardia freedom driver: A portable driver for discharge home with the total artificial heart. J Heart Lung Transplant 2011 Jul 30(7):844-845.

⁶⁰ Adapté de Strüber M et al. The Current Status of Heart Transplantation and the Development of "Artificial Heart Systems". Dtsch Arztebl Int 2009 ; 106(28-29):471-7.

	Transplantation	Systèmes d'assistance et coeurs artificiels
Avantages	- État de l'art en matière de traitement définitif - Activité physique normale possible - Pronostic à long terme favorable	- Disponibilité immédiate - Intervention planifiée - Bon niveau d'activité physique
Inconvénients	- Manque de donneurs et d'organes - Risque de rejet - Le greffon est exposé à des pathologies - Risque de maladie coronarienne du greffon - Risques liés à l'immunosuppression - Insuffisance rénale - Néoplasie (cancer) - Susceptibilité aux infections - Diabète - Hypertension	- Dépendance au dispositif - Autonomie dépendante d'une alimentation électrique continue - Infection du (des) câble(s) percutané(s) - Risques liés à l'anticoagulation - Hémorragies sévères - AVC Dans le cas des assistances : - Arythmies cardiaques graves - Régurgitation aortique - Thrombose des pompes

Grâce à l'utilisation de technologies de rupture, comme les matériaux biologiques ou hémocompatibles pour limiter les risques liés à l'anticoagulation, ou les piles à combustible pour augmenter l'autonomie et la qualité de vie des patients, CARMAT vise à diminuer sensiblement la majorité de ces inconvénients pour offrir une véritable alternative à la transplantation.

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

	Coeur artificiel CARMAT	Coeur artificiel SYNCARDIA	Dispositif ventriculaire THORATEC (HeartMate III®)	Dispositif ventriculaire HEARTWARE
Visuel de la prothèse				
Information corporate	Société cotée Dernière levée de fonds de 53 millions d'euros en décembre 2017	Procédure « Chapter 11 » Soutien par le fonds de private equity Versa Capital Management à partir de septembre 2016	Acquis par Saint Jude Medical en 2015 pour 3,3 milliards de dollars, Saint Jude Medical acquis par Abbott en 2016 pour 25,0 milliards de dollars	Acquis par Medtronic en 2016 pour 1,0 milliard de dollars
Mise sur le marché	En attente Etude pivot en cours	Approbation de transplantation en attente de greffe : 2004 (USA) et 1999 (Marquage CE Europe) Etude pour approbation de transplantation définitive : en cours	Approbation de transplantation en attente de greffe : 2017 (USA) Approbation de transplantation définitive : 2015 (Marquage CE Europe) et 2018 (USA)	Approbation de transplantation en attente de greffe : novembre 2012 Etude pour approbation de transplantation définitive : septembre 2017
Technologie	Cœur artificiel bioprothétique, hémocompatible, pulsé	Cœur artificiel pneumatique, mise au point dans les années 70' (Jarvik 7)	Dispositif ventriculaire à pompe centrifuge	Dispositif ventriculaire à pompe centrifuge
Avantages / Inconvénients	Biocompatibilité des matériaux utilisés, minimisant les risques d'accidents vasculaires ou d'hémorragies Autorégulation du système, en fonction des besoins physiologiques du patient Fonctionnement facilitant la qualité de vie du patient	Risques de thrombose, d'hémorragie ou d'infection relativement élevés du fait du recours à des matériaux non biocompatibles en contact avec le sang des patients (recours à des anticoagulants) Conception du produit avec recours à une technologie pneumatique limitant la qualité de vie des patients (taille du dispositif)	Système qui peut être pertinent en tant que solution temporaire. Risques de thrombose du fait du recours à des matériaux non biocompatibles en contact avec le sang des patients (recours à des anticoagulants) Risque de défaillance du ventricule droit Vitesse de fonctionnement fixe, ne s'adaptant pas aux besoins du patient. Complications rénales et hépatiques à moyen terme Complications liées au maintien du cœur natif (régurgitation de la valve aortique, arythmies ventriculaires, ...)	

1.3 LE PREMIER COEUR ARTIFICIEL BIOPROTHETIQUE AUTOREGULE

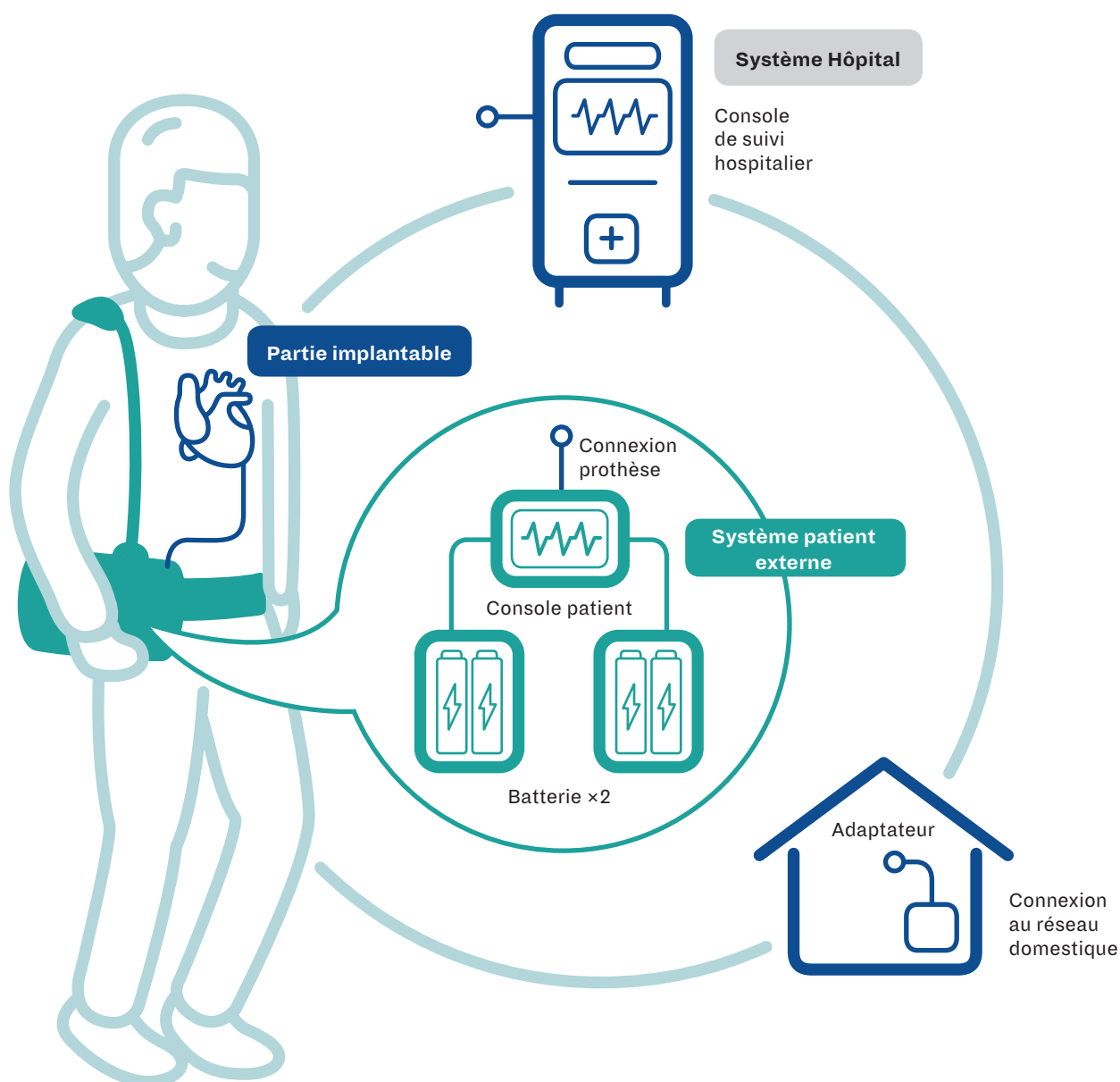
1.3.1 POSITIONNEMENT

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

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

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

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



Source CARMAT – Schéma de principe de fonctionnement

1.3.2 DESCRIPTION TECHNIQUE ET FONCTIONNELLE

Comme présenté en page précédente, le système est composé :

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

LA PROTHÈSE

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

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

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

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

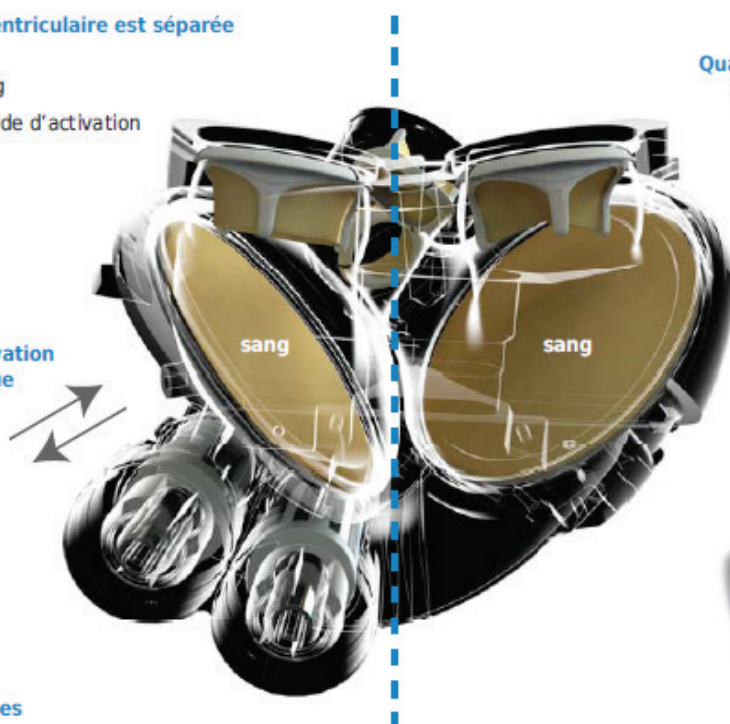
Un dispositif électronique intégré à la prothèse régule le débit en fonction des besoins des patients à partir d'informations données par des capteurs et traitées par un microprocesseur.

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

Chaque cavité ventriculaire est séparée en deux parties

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

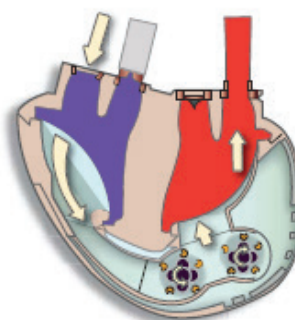
Liquide d'activation hydraulique



Quatre valves biologiques (Carpentier-Edwards*)

Deux membranes hybrides

- Côté sang : péricarde bovin
- Côté pompe : polyuréthane



Deux micropompes

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

Source CARMAT – Fonctionnement du projet de cœur artificiel bioprothétique.

LA CONNEXION ÉLECTRIQUE

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

Néanmoins, le câble percutané représente une cause possible d'infection. Par rapport aux diverses solutions envisagées à ce jour, la solution la plus prometteuse apparaît comme étant la mise en place d'un connecteur implantable qui offrira la possibilité de traiter les infections potentielles, point de différenciation supplémentaire. Cette solution sera incorporée dans un proche avenir, en attendant la mise en place de solutions complètement implantables.

LA CONSOLE DE SUIVI HOSPITALIER

La console de suivi hospitalier (CSH) – d'ores et déjà disponible – est utilisée uniquement dans les centres d'implantation par du personnel médical certifié. Elle permet à l'équipe médicale de piloter la prothèse durant l'implantation, et d'en assurer le suivi lors des visites de contrôle périodiques, et permet également le téléchargement en fonctionnement de nouvelles fonctionnalités ou versions des logiciels de la prothèse, comme par exemple, le logiciel qui permet l'adaptation automatique aux besoins métaboliques du patient.

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

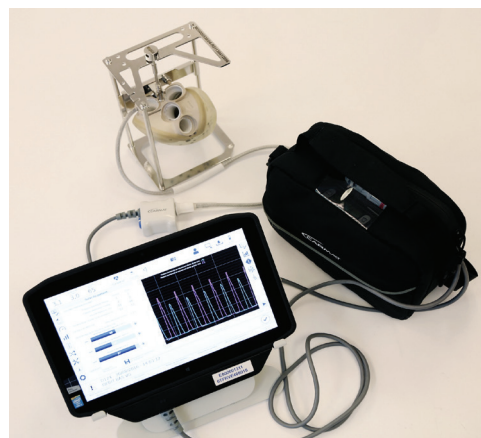
LE SYSTÈME PATIENT

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

de la normale.

- Le premier système portable d'un poids de 3 kg (sacochette incluse) fournit plus de 5 heures d'autonomie - (à un débit fixe de 6 litres par minute) - avec des piles Lithium-Ion et permet une bonne mobilité. L'autonomie au sens propre n'est cependant pas limitée à 5 heures puisque le patient peut emporter avec lui des batteries supplémentaires préalablement chargées, ou se raccorder directement au secteur lorsque c'est possible.
- La seconde génération d'alimentation portable, objet de recherches sur les piles à combustible, vise à donner aux patients une autonomie supérieure à 12 heures dans moins de 3 kg. L'utilisation d'une pile à combustible devrait être une première dans le domaine médical. Elle devrait offrir une solution originale intégrant la génération d'hydrogène à la demande et optimiser la sécurité du patient tout en étant ergonomique.

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



Source CARMAT – Console de suivi, système patient et connexions

1.3.3 INNOVATIONS ET AVANTAGES CONCURRENTIELS

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

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

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

À la connaissance de CARMAT, aucun dispositif existant ou en projet ne comporte ou prévoit l'utilisation de matériaux biologiques, ni d'autorégulation par le biais de capteurs embarqués multiples. Ces deux caractéristiques

constituent le cœur de la rupture technologique que CARMAT entend offrir aux patients.

HÉMOCOMPATIBILITÉ

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

Les causes de ces altérations reposent sur deux points :

- l'hémodynamique, respect de l'écoulement sanguin, qui doit interdire les stases (l'accumulation et la stagnation anormales de sang) ou le « cisaillement » des hématies (shear stress). Cet enjeu recouvre également l'aspect lié à la variabilité nécessaire dont doit faire preuve un dispositif visant à suppléer ou à remplacer le fonctionnement d'origine du cœur naturel. L'organe doit en effet assurer un flux non continu de sang et ce en fonction de l'activité de l'individu. Cette contrainte essentielle est aujourd'hui couverte par l'effet pulsé dont dispose la prothèse CARMAT ;
- l'état de surface et la toxicité des matériaux en contact direct avec le sang. Ces matériaux peuvent être de nature chimique variée mais leur état de surface doit être soit parfaitement lisse et hydrophobe pour n'engendrer aucune adhérence ou à structure microporeuse afin de garantir une adhérence satisfaisante des tissus biologiques protéiques.

Le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT apporte des solutions originales à cet obstacle majeur en développant un type d'actionnement pulsatile du flux sanguin compatible avec les pressions sanguines physiologiques, par un design optimisé des cavités ventriculaires et par l'utilisation de biomatériaux synthétiques et biologiques microporeux permettant par hypothèse un recouvrement protéique* continu adhérent sur l'ensemble des surfaces en contact direct avec le sang.

La recherche de matériaux non-thrombogènes, essentiels pour les performances finales du système, est une quête que de nombreux industriels ont poursuivie sans succès, en particulier dans le domaine des assistances ventriculaires.

Le projet de cœur artificiel bioprothétique de CARMAT a suivi la voie ouverte par les principes d'hémocompatibilité démontrés par les recherches réalisées sur les valves biologiques Carpentier-Edwards, conçues par le Professeur Alain Carpentier, bénéficiant d'un recul clinique éprouvé de 30 ans, avec une implantation sur plus d'un million de patients, sur des durées d'implantation de plus de 25 ans^{61, 62}. Ces valves biologiques, à la différence des valves mécaniques, permettent de réduire considérablement, voire de supprimer dans certains cas, le traitement anti-coagulant particulièrement contraignant pour le patient.

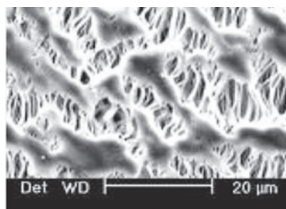
Un accord d'une durée initiale d'un an renouvelable automatiquement chaque année, a été conclu le 5 novembre 2010 entre CARMAT et Edwards Lifesciences, numéro un mondial dans le secteur des valves cardiaques et dans la surveillance hémodynamique, pour l'utilisation et la fourniture de valves cardiaques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

Quatre valves péricardiques Carpentier-Edwards réalisées à l'aide de péricarde bovin sont intégrées à chaque cœur artificiel bioprothétique CARMAT. Les surfaces en contact avec le sang des interfaces de connexion aux oreillettes sont elles aussi recouvertes de péricarde bovin traité. La face en contact avec le sang des membranes biosynthétiques chargées dans le ventricule de mettre le sang en mouvement est également couverte de péricarde bovin, la cavité étant, elle, recouverte d'un matériau synthétique microporeux hémocompatible. Ainsi l'ensemble des composants en interface avec le sang sont des matériaux biologiques ou microporeux hémocompatibles, éléments différenciateurs par rapport aux autres projets de cœur artificiel utilisant notamment des valves mécaniques.

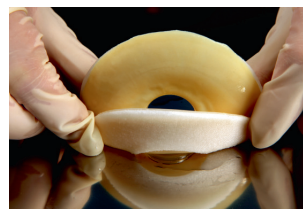
Membrane biosynthétique



Ventricule en PTFE microporeux



Interface biosynthétique avec les oreillettes



Valve péricardique Carpentier-Edwards®



Source CARMAT – Matériaux hémocompatibles

⁶¹ Ayegnon KG, et al. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2011 Feb ; 19(1):14-9.

⁶² Aupart MR et al. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis : 18-year experience with 1 133 patients. J Heart Valve Dis. 2006 Nov ; 15(6):768-75; discussion 775-6.

AUTORÉGULATION

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

Ainsi, par exemple, si un patient monte des escaliers, le débit cardiaque du cœur artificiel augmentera comme le ferait un cœur naturel. S'il s'allonge pour dormir, le cœur ralentira pour assurer un sommeil confortable. Ainsi, le débit du cœur artificiel est pulsatile*, tout comme l'est celui du cœur naturel, et son fonctionnement hémodynamique est fondé sur la loi de Starling qui régit le fonctionnement du cœur humain. Conformément à cette loi, les modifications du débit cardiaque se font principalement à partir des variations du retour veineux (pré-charge) mais sont également sensibles à l'influence des pressions artérielles (post-charge).

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

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

- un algorithme original permettant de répliquer les caractéristiques viscoélastiques du muscle cardiaque qui se déforme sous l'effet de la pression en fonction de son élongation initiale dans le respect de la loi de Starling ;
- un algorithme de simulation du fonctionnement cardiaque en réponse aux modifications des résistances périphériques, elles-mêmes dépendantes du système nerveux. L'analyse des pressions aortiques permet de corriger la fréquence cardiaque.

AUTRES AVANTAGES CONCURRENTIELS

- Miniaturisation / Implantabilité :

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

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

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

Cette forme anatomique a été étudiée en prenant en compte plusieurs critères tels que son volume total, son volume ventriculaire, ses interfaces avec l'aorte*, l'artère pulmonaire*, et les oreillettes. Respecter la contrainte d'un volume ventriculaire le plus élevé possible pour éviter de fonctionner en permanence à fréquence élevée, tout en conservant une fiabilité très importante des éléments embarqués, a nécessité d'importants efforts de miniaturisation pour tous les sous-ensembles impliqués dans son activation : groupe motopompe, électronique de commande et capteurs.

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

Segmentation de sections d'images scanner



Reconstruction 3D des organes



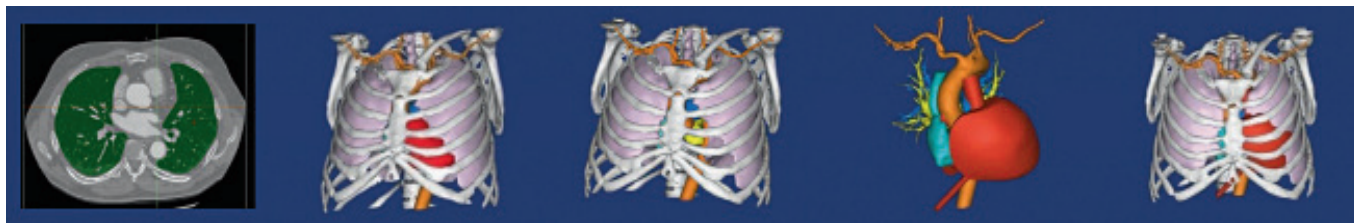
Retrait du cœur naturel



Insertion du modèle CARMAT 3D



Evaluation de la compatibilité



Source CARMAT – Simulation d'implantation virtuelle 3D

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

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

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



Source CARMAT – Interface de connexion rapide aux oreillettes

La Société travaille aussi à alléger le système portable, d'un poids actuellement de 3 kilogrammes, pour en améliorer le confort d'utilisation par le patient.

- Autonomie :

L'expérience des assistances ventriculaires est révélatrice des limites actuelles de la technologie en matière d'énergie électrique portable. Ces systèmes utilisent des batteries rechargeables de différentes technologies (Nickel métal Hydride, Lithium-ion...). L'autonomie offerte est de l'ordre de 4 à 6 heures seulement, rythmant ainsi la vie du malade d'une façon contraignante. Des progrès sont réalisés chaque année mais, ceux-ci ne permettant pas d'anticiper d'améliorations importantes à court terme, ce mode d'alimentation sera adopté pour les premières versions de systèmes destinés au patient.



Source PaxiTech – Pile à combustible portable

CARMAT poursuit sa veille technologique dans ce domaine de manière à offrir aux patients une mobilité accrue, de l'ordre d'une dizaine d'heures au moins dans les versions futures de sa prothèse.

1.4 PROCESSUS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le processus de mise sur le marché du cœur artificiel bioprothétique CARMAT s'appuie sur les résultats acquis durant une phase de préparation des essais cliniques, qui consistait à étudier, concevoir et fabriquer des systèmes de cœur artificiel bioprothétique CARMAT implantables sur l'homme, et à réaliser tous les tests et validations nécessaires à l'obtention d'une Autorisation d'essais cliniques par l'ANSM en France, ou par les autorités réglementaires d'autres pays.

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

- une phase d'essais cliniques, en cours, comprenant un essai de faisabilité, essai finalisé début 2016, et une étude pivot, étude qui a pu être engagée mi 2016, après aval du Comité de Protection des Patients (CPP) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) ;
- une phase d'obtention du marquage CE qui vise à compléter les validations in vitro et clinique en vue de la soumission du dossier de marquage CE et qui intègre également l'industrialisation des process de fabrication. Cette troisième phase se déroule en parallèle des essais cliniques et permet à l'entreprise d'achever sa préparation à la mise sur le marché du produit.

1.4.1 PRÉPARATION DES ESSAIS CLINIQUES

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

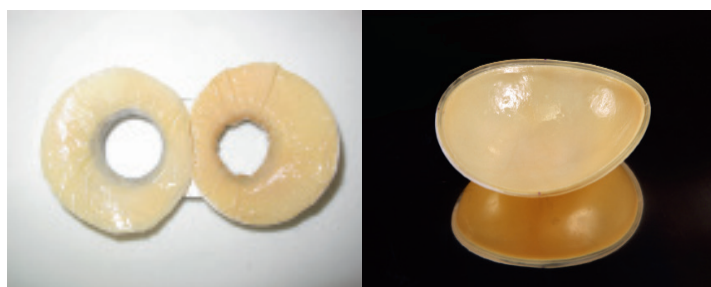
- l'étude et la conception détaillée du système et de ses sous-ensembles.
- le développement des différents sous-ensembles ainsi que leurs qualifications et l'intégration du système. Durant cette étape la Société a conduit avec succès un programme de tests précliniques très large :
 - Tests de biocompatibilité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

SYNTHÈSE DES TESTS DE BIOCOMPATIBILITÉ

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

Interface auriculaire de connexion

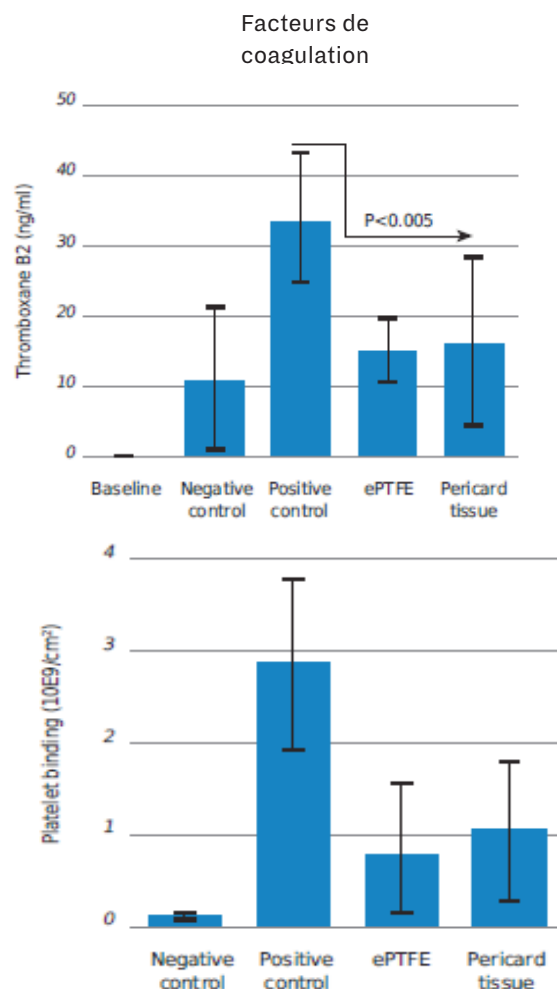
Biomembrane hybride



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

⁶³ Jansen P, van Oeveren W, Capel A, Carpentier A. In vitro haemocompatibility of a novel bioprosthetic total artificial heart. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun ; 41(6):e166-72.

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



Source CARMAT – Résultats d'hémocompatibilité des interfaces biologiques hybrides

CARMAT a limité les matériaux en interface avec le sang au péricarde bovin et au PTFE expansé qui sont connus pour être biocompatibles. Les conduits d'admission et d'éjections, les ventricules ont été conçus pour optimiser le flux sanguin à travers le dispositif et ainsi minimiser les risques de thrombose.

SYNTHÈSE DES TESTS SUR BANC D'ESSAI

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

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

SYNTHÈSE DES TESTS EX VIVO ET IN VIVO

La Société a procédé depuis 2010 à 23 implantations ex vivo, aux fins de vérification de la compatibilité anatomique, de développement des outils ancillaires d'implantation, de mise au point de la procédure chirurgicale et de formation des équipes.

Malgré les limites du modèle animal pour le projet de cœur

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

Durant ces tests avec une durée jusqu'à 10 jours, la prothèse a fonctionné la plupart du temps à son débit maximum (9 litres/minute), sans utilisation d'anticoagulants et sans dysfonctionnement ou arrêt et les examens post-mortem n'ont pas détecté la présence de caillots sanguins dans le dispositif et dans les organes de l'animal. Les résultats ont été publiés dans le journal Européen de Chirurgie Cardiothoracique (European Journal of Cardiothoracic Surgery).

1.4.2 ESSAIS CLINIQUES

ETUDE DE FAISABILITÉ

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

L'indication a concerné des patients pour lesquels la maladie avait progressé à un stade très avancé et dont le

pronostic vital était engagé à brève échéance. Dans ces conditions particulières, un suivi clinique de 30 jours ou plus après implantation du cœur artificiel était considéré comme encourageant. Les critères de succès comprenaient donc notamment la survie à 30 jours.

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

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

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

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

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

ETUDE PIVOT

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

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

L'étude pivot engagée par CARMAT mi-2016 avait été suspendue, et ce après le décès du 1^{er} patient implanté au titre de cette étude pivot, soit le 5^{ème} patient implanté au total bénéficiant de la prothèse CARMAT. La Société confirmait alors que la prothèse avait fonctionné correctement durant son utilisation par le 1^{er} patient de l'étude pivot. Le décès de ce patient était lié à l'interruption de l'alimentation du système, consécutive à une mauvaise manipulation des batteries par le patient qui avait causé l'arrêt de la prothèse. De fait, les équipes Support-Formation de CARMAT ont travaillé activement sur cet aspect relevant du suivi post-opératoire afin de renforcer la sécurité des prochains patients.

Le 2 mai 2017, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a autorisé CARMAT de reprendre l'étude pivot en France. Cette décision a fait suite au résultat positif des analyses et des actions exigées par le régulateur.

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

CARMAT a d'ores et déjà identifié des centres importants en Europe, en nombre de chirurgies comme en notoriété dans le domaine de l'assistance circulatoire, qui ont confirmé leur intérêt pour participer à l'étude pivot. La

Société a pour ce faire débuté dès le premier semestre 2015 la formation d'équipes chirurgicales provenant de plusieurs pays européens.

L'extension du plan d'investigation clinique à des centres internationaux demande à la Société des efforts en matière de localisation de l'ensemble de la documentation et en matière de formations destinées aux médecins et aux patients et d'établissement de ressources cliniques locales.

Cette démarche d'internationalisation nécessite d'obtenir les autorisations réglementaires pour la conduite des essais cliniques dans chacun des centres ou pays et notamment l'autorisation des comités d'éthique locaux.

Au cours de l'année 2017, CARMAT a accentué ses efforts visant à ouvrir l'étude pivot à d'autres pays de la zone européenne. Ces efforts se sont notamment traduits par l'obtention de l'autorisation de réaliser des implantations au Kazakhstan et en République Tchèque, dans des centres de premier plan et reconnus internationalement (respectivement National Research Center for Cardiac Surgery d'Astana, et Institut de la Médecine Clinique et Expérimentale (IKEM) de Prague).

La Société a communiqué le 19 octobre 2017 sur la réalisation de la première implantation internationale du cœur artificiel bioprothétique effectuée au National Research Center for Cardiac Surgery (Astana, Kazakhstan), puis le 27 novembre 2017 sur la réalisation d'une seconde implantation, effectuée à l'Institut de la Médecine Clinique et Expérimentale (IKEM) (Prague, République Tchèque), chacune dans le respect du protocole de l'étude pivot approuvé par l'ANSM et conformément aux autorisations locales.

Plus récemment, le 20 février 2018, CARMAT a annoncé avoir obtenu l'autorisation d'effectuer les implantations de son cœur artificiel total chez l'homme au Centre de Cardiologie de l'hôpital Rigshospitalet à Copenhague au Danemark.

Le Centre de Cardiologie de l'hôpital Rigshospitalet est internationalement reconnu dans le domaine du diagnostic et du traitement de l'ensemble des maladies cardiaques. Le centre a développé une solide expertise dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée et a participé à des études cliniques de première ligne sur des thérapies et des dispositifs médicaux innovants dans ce domaine. L'étude sera menée par le professeur Finn Gustafsson, cardiologue spécialisé dans l'insuffisance cardiaque et la transplantation, dont les travaux de recherche portent sur l'utilisation de l'hémodynamique invasive chez les patients.

Enfin, CARMAT est en cours de discussion avec deux autres pays membres de l'Union Européenne en vue d'obtenir l'autorisation d'y effectuer des implantations de son

coeur artificiel dans le cadre de son étude pivot.

Au total, entre 20 et 30 patients devraient être implantés avec le cœur artificiel CARMAT pour la validation clinique nécessaire à la soumission d'un dossier de marquage CE.

Par ailleurs, des échanges positifs avec l'autorité de santé américaine (Food and Drug Administration «FDA») se sont poursuivis pour évaluer les opportunités de développement clinique aux Etats-Unis aux fins du lancement d'une étude clinique en 2019. L'objectif de la Société serait de pouvoir mener une étude de faisabilité préliminaire. La Société s'est entourée à ce titre de consultants américains afin de l'assister dans ses démarches.

COMMUNICATION RELATIVE AUX RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

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

Ainsi, CARMAT a présenté en janvier 2019 les résultats intermédiaires de la première partie de l'étude pivot. L'analyse intermédiaire a porté sur les 10 patients de la première cohorte de l'étude pivot, dont le premier patient a été recruté en août 2016 et le dernier en juillet 2018. Au total, l'étude pivot prévoit l'inclusion de 20 patients souffrant d'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale.

70 % des patients de cette première cohorte ont atteint l'objectif primaire de l'étude correspondant à 6 mois de survie avec la prothèse ou à une transplantation cardiaque réussie dans les mois suivant l'implantation du dispositif CARMAT. A titre comparatif, ce taux n'était que de 50 % au cours de l'étude de faisabilité.

Les données recueillies auprès des patients ayant atteint l'objectif primaire de l'étude confirment la biocompatibilité de la prothèse CARMAT, déjà prouvée lors de l'étude de faisabilité, et notamment son bon profil de sécurité, jamais atteint par d'autres technologies, avec l'absence d'accident vasculaire cérébral, de saignement gastro-intestinal et d'infection liée au câble percutané. De plus, ces patients ne nécessitaient qu'un traitement anticoagulant léger.

Se reporter au tableau ci-dessous pour apprécier les résultats obtenus à ce stade par CARMAT (cohorte 1) par rapport aux autres thérapies :

	Taux de survie à 6 mois	Accident vasculaire cérébral	Saignement / Réintervention	Saignement gastro-intestinal	Infection liée au câble percutané
Dispositif CARMAT Etude de Faisabilité	50 %	0 %	75 %	0 %	0 %
Dispositif CARMAT Etude Pivot Cohorte 1	70 %	0 %	40 %	0 %	0 %
SynCardia *	54 % - 62 %	23 %	41 %	20 %	22 %
BIVAD **	46 % - 68 %	7 %	na	7 %	7 %

* : Arabia F et al, J Heart Lung Transplant, 2018; 37; 1304-1312. Demondion P et al, Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov; 44(5):843-8

** : Lavee J et al, J Heart Lung Transplant 2018; 37; 1399-1402

Source CARMAT – Données intermédiaires Etude pivot (Cohorte 1)

En outre les résultats intermédiaires de l'étude pivot ont montré d'une part que la transplantation cardiaque est possible après une implantation du cœur CARMAT (3 opérations réalisées avec succès, soit 100% de réussite) et d'autre part que le temps de chirurgie relatif à l'implantation du cœur CARMAT évolue très favorablement avec l'expérience (environ 5 heures à date).

1.4.3 OBTENTION DU MARQUAGE CE

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

Les actions liées à cette phase se déroulent en parallèle de la phase pivot et comprennent notamment :

- la soumission des différents modules constituant le dossier technique de marquage CE à l'organisme notifié DEKRA en charge de leur évaluation ;
- la poursuite des tests d'endurance des systèmes ;
- la localisation de la documentation – réglementaire comme destinée aux utilisateurs – en vue de l'extension en dehors de la France des essais cliniques, du marquage CE et ultérieurement de la commercialisation.

Au cours de l'exercice 2018, les équipes techniques ont fortement avancé dans la constitution du dossier d'obtention du marquage CE, préalable nécessaire à la commercialisation.

La plupart des modules a été soumise en 2018, et tous les modules vont être audités par l'organisme notifié en 2019. La finalisation des modules de l'étude pivot est prévue en 2019 et l'évaluation et la soumission du module clinique en 2020.

1.4.4 CALENDRIER PRÉVISIONNEL

CARMAT a fait en 2018, des avancées très significatives parmi lesquelles :

- Sur le plan clinique : La finalisation de la cohorte 1 (10 patients) de l'étude pivot, pour laquelle elle a communiqué en Janvier 2019 des résultats positifs. 70% des patients de cette cohorte ont atteint l'objectif primaire



de l'étude correspondant à 6 mois de survie avec la prothèse ou une transplantation cardiaque réussie dans les 6 mois suivant l'implantation du dispositif. En outre, les données recueillies auprès des patients ayant atteint l'objectif primaire reconfirment la biocompatibilité de la prothèse CARMAT, et notamment son bon profil de sécurité, jamais atteint par d'autres technologies.

- Sur le plan industriel : La certification de son nouveau site de production de Bois d'Arcy, et le transfert de l'essentiel de la production de l'ancien site de Vélizy vers celui de Bois d'Arcy. A terme, ce nouveau site permettra de produire annuellement plusieurs centaines de prothèses. En outre, CARMAT a poursuivi en 2018 ses actions de fiabilisation du processus de production.
- Sur le plan de l'accès aux marchés : La poursuite de la préparation de la soumission de son dossier technique de marquage CE, laquelle est prévue en 2019 ; et par

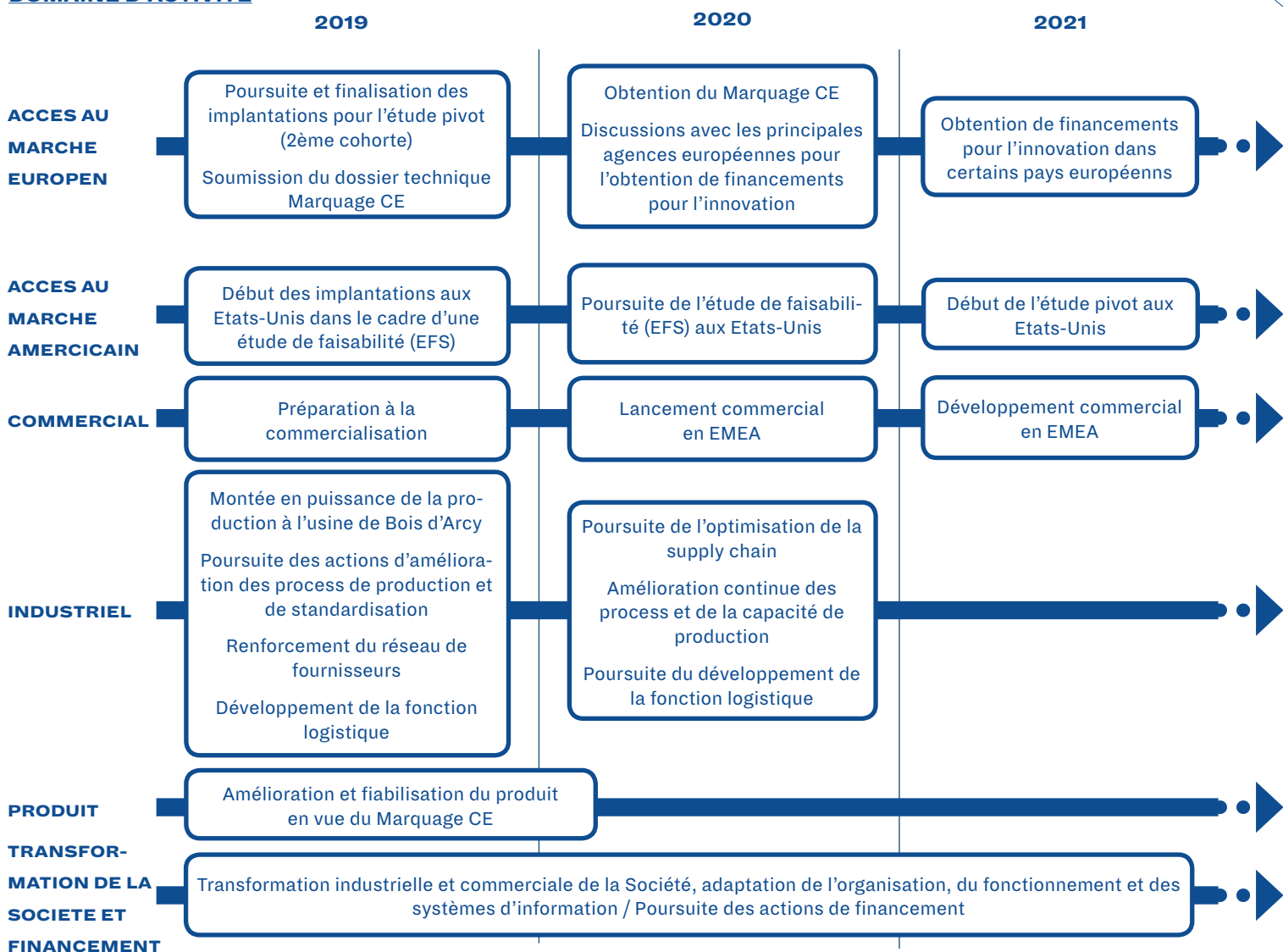
ailleurs la poursuite d'un dialogue positif avec la FDA (Food & Drug Administration – Etats-Unis) en vue d'obtenir l'autorisation de démarrer un essai clinique (EFS – Early Feasibility Study) aux Etats-Unis

- Sur le plan de la transformation de CARMAT en société manufacturière et commerciale : le renforcement des systèmes d'information de la Société, la poursuite de la préparation du lancement commercial, et le renforcement de l'équipe de direction, dans les domaines de la Qualité et de la Finance.

Compte tenu de ces avancées, le calendrier du projet CARMAT est mis à jour de la manière suivante.

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

DOMAINE D'ACTIVITÉ



Source CARMAT – Calendrier prévisionnel d'écoulement du projet

1.5 STRATÉGIE DE LA SOCIÉTÉ

1.5.1 STRATÉGIE RÉGLEMENTAIRE

CONTEXTE FRANÇAIS ET EUROPÉEN

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

Il s'agit d'un processus très rigoureux dont CARMAT a déjà franchi avec succès la première étape grâce à sa certification ISO 13485-9001 en juillet 2011. Les audits annuels de re-certification ont eux aussi été franchis avec succès, le dernier en date en juillet 2017.

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

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

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

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

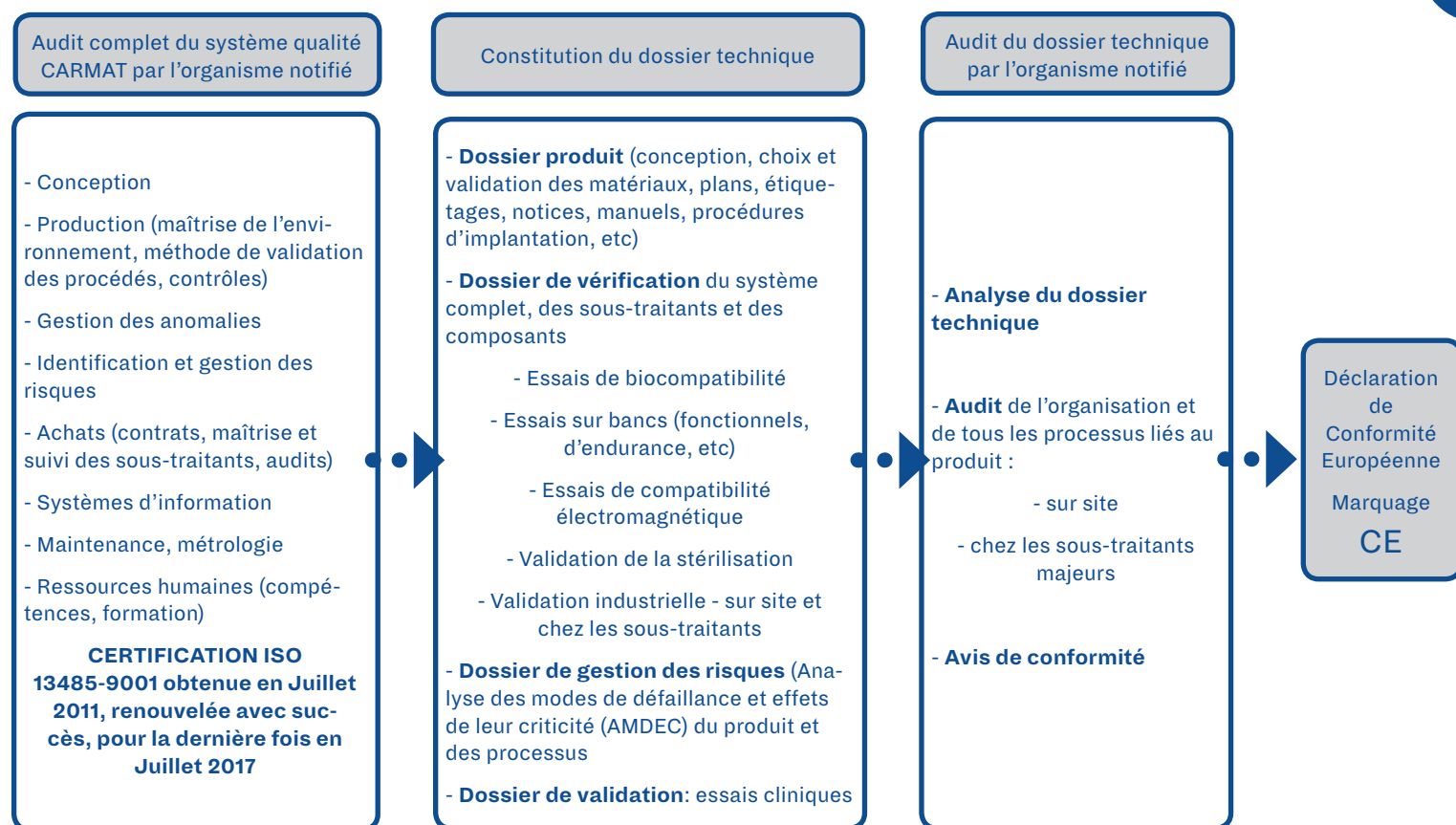
des considérations de sécurité et de l'usage prévu du dispositif, d'autres aspects tels que la conception ou les propriétés concernant la construction, la protection contre le rayonnement, les risques mécaniques, thermiques et électriques, ou la mesure de la fonction ou bien encore l'étiquetage.

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

En cas de succès des essais cliniques, et sous réserve d'absence de difficulté notamment dans la poursuite des essais ou le rythme de recrutement des patients, le dossier de marquage CE complet sur le projet de cœur artificiel bioprothétique sera soumis à l'organisme notifié. Le processus de validation par l'organisme notifié prend alors en général de six semaines à quelques mois. Ce processus est résumé dans l'illustration ci-après (se référer aux paragraphes 2.2 « Risques relatifs à l'activité de la Société » et 2.3 « Risques réglementaires et juridiques » pour les risques liés notamment aux essais cliniques et au marquage CE).

RÉGLEMENTATION AMÉRICAINE

La mise sur le marché du cœur CARMAT aux États-Unis d'Amérique est conditionnée par l'obtention d'une approbation (PMA : Premarket Approval) délivrée par l'autorité sanitaire américaine (FDA : Food & Drug Administration). Avant le dépôt de demande d'obtention de cette PMA auprès de la FDA, CARMAT devra compléter le dossier clinique existant avec de nouveaux tests précliniques ainsi qu'avec les données issues d'une nouvelle étude clinique multicentrique portant sur une plus large population (se référer au paragraphe 2.2.4 « Risques liés aux études cliniques aux États-Unis »). La réalisation aux États-Unis



Source CARMAT – Procédure de marquage CE

de cette étude est elle-même conditionnée à l'obtention d'une autorisation (IDE : Investigational Device Exemption) de la FDA, fondée notamment sur l'ensemble des données précliniques (essais techniques, essais animaux, etc.) requises du promoteur et les données cliniques recueillies dans d'autres pays.

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

La Société avait débuté en 2014 des travaux exploratoires pour l'élaboration de sa stratégie réglementaire aux États-Unis.

En août 2018, CARMAT a soumis auprès de la FDA (Food & Drug Administration aux États Unis) une demande d'autorisation de démarrage d'une étude de faisabilité (EFS - Easy Feasability Study). CARMAT travaille sur ce dossier avec les équipes de la FDA et effectue en parallèle les tests pré-cliniques nécessaires. CARMAT espère le démarrage de l'EFS d'ici la fin de l'année 2019.

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

1.5.2 STRATÉGIE COMMERCIALE

La Société pourra commercialiser son produit dans toute l'Europe à compter de l'obtention du marquage CE, sous réserve de l'application des systèmes nationaux de prise en charge du coût du dispositif (se référer au paragraphe 2.3.4 « Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des dispositifs médicaux »).

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

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

Le choix de cette option découle de deux facteurs :

- une sélection rigoureuse des indications et la nécessité d'un support technique et clinique à chaque implantation, support assuré principalement par la Société en phase de formation et de lancement ;
- une stratégie d'approche concentrique du marché, qui consistera à se focaliser dans un premier temps sur le cœur de cible, c'est-à-dire les centres actifs de transplantation cardiaque (au moins 20 transplantations cardiaques par an), puis les centres moins actifs, puis les centres disposant d'équipes dédiées à l'insuffisance cardiaque (chirurgie et cardiologie) mais ne disposant pas d'agrément de transplantation, puis enfin, si la réglementation locale le permet, tout centre de chirurgie cardiaque.

Cette approche devrait permettre des investissements progressifs. En effet, compte tenu du nombre très limité de greffons, le nombre de centres de transplantation cardiaque vraiment actifs – c'est-à-dire qui exploitent leur agrément et réalisent un volume suffisant de transplantations pour maintenir des équipes disponibles et entraînées – est très faible, de l'ordre de moins d'une dizaine dans chaque grand pays. Par exemple, moins de 10 centres en France et en Allemagne réalisent plus de 20 transplantations par an.

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

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

Le développement d'une approche commerciale du marché américain est prématuré à ce stade.

En ce qui concerne la politique de fixation des prix, l'objectif de prix du projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT reste en cohérence avec les pratiques actuelles de remboursement des dispositifs disponibles. Par exemple, un dispositif implantable d'assistance monoventriculaire gauche est aujourd'hui remboursé en Europe entre 60 000 et 110 000 euros hors taxes (environ 90 000 euros hors taxes en France ⁶⁵). S'agissant d'un système, qui comprend une partie implantable, mais aussi des parties externes et des services pré ou post-opératoires associés, les variables d'ajustement sont nombreuses et pourraient permettre de s'adapter aux conditions de volume et de remboursement propres à chaque centre ou chaque marché.

Les procédures de remboursement sont multiples et différentes pour chaque pays. La force de vente sera donc dans un premier temps composée de profils très cliniques pour assurer la formation et l'adoption par la communauté médico-chirurgicale et la collecte de données médico-économiques. La Société pourrait s'associer à des experts locaux du remboursement afin d'optimiser et d'accélérer la prise en charge.

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

⁶⁵ Liste des Produits et Prestations remboursables – LPP (ameli. fr) : le prix unitaire réglementé (arrêté du 29/11/2012) du HeartMate II® monoventriculaire est de 87 565 euros.

1.5.3 STRATÉGIE INDUSTRIELLE

LE CHOIX D'UN MODÈLE D'INTÉGRATION

La Société conçoit ou spécifie l'ensemble des éléments composant le projet de cœur artificiel CARMAT, y compris ses éléments externes, ainsi que tous les outils auxiliaires, le packaging, les systèmes et les méthodes destinés à la validation (bancs d'essais) et à la production

de composants, de sous-ensembles et du système (salle blanche). Elle a ainsi développé une propriété intellectuelle forte concernant l'ensemble de ces éléments. Néanmoins, compte tenu du nombre très important de spécialités et de compétences qu'impliquent chaque composant et sous-ensemble du système, il était exclu de pouvoir tous les développer et encore moins de les produire en interne.

La Société a donc adopté un modèle d'intégration : elle

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

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

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

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

En parallèle, la Société poursuit activement une stratégie de développement de deuxième source d'approvisionnement, notamment pour la transformation de matières premières critiques ou la fourniture de composants clés. Initier une deuxième source implique notamment de sélectionner un nouveau fournisseur, de l'aider à réaliser ses premières pièces, puis de les qualifier en s'assurant que chaque pièce provenant d'une source est strictement identique à celles provenant d'une autre source, y compris dans la documentation qui l'accompagne pour satisfaire à la traçabilité. Il s'agit d'un travail important mais indispensable pour réduire la dépendance de la Société à l'égard de ses fournisseurs, et anticiper la phase d'industrialisation.

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

UNE PRODUCTION INTERNALISÉE ET CAPACITÉS DE PRODUCTION

En revanche, la Société a tenu à conserver en interne la

production des éléments biosynthétiques de la prothèse (biomembrane ventriculaire, habillage des ventricules et des interfaces de connexion aux oreillettes) protégés par de nombreux brevets et par le secret industriel.

La salle blanche dont dispose CARMAT sur le site de Vélizy 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.

L'année 2017 a été marquée par la construction d'un nouveau site dédié permettant de fabriquer à terme 500 unités par an, site qui a été ouvert et certifié en 2018. Ce site, d'une superficie de 1.600 m², situé à Bois d'Arcy en proche banlieue parisienne, dispose d'une salle blanche de 270 m² conforme aux normes ISO 7. L'essentiel de la production a d'ores et déjà été transféré de Vélizy à Bois d'Arcy en 2018, et il est prévu que ce transfert soit finalisé au cours du premier trimestre 2019.

Sur le plan industriel, la Société poursuit par ailleurs ses actions de sécurisation des approvisionnements, d'amélioration des systèmes d'information, d'adaptation des processus de production des composants et équipements et de fiabilisation du processus de production. L'objectif visé consiste à obtenir une meilleure répliquabilité, et à accroître la qualité et les capacités de production.

PRINCIPAUX PARTENAIRES

Dans le cadre du financement Bpifrance (se référer au paragraphe 3.1.10 « Contrats importants »), le projet de cœur artificiel bioprothétique s'est construit autour de CARMAT en qualité de chef de file avec quatre autres partenaires dans des domaines de recherche et développement complémentaires, permettant ainsi de participer au développement d'une filière de haute technologie dans le domaine du dispositif médical :

- Dedienne Santé est une PME spécialisée dans la conception, la fabrication, la mise sur le marché et la distribution d'implants chirurgicaux, principalement dans le domaine de l'orthopédie. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, Dedienne Santé a développé des ensembles en PEEK biocompatible constituant les parties structurales de la prothèse ;
- Iréïs (anciennement dénommé HEF R&D) est une filiale du groupe HEF, spécialisée dans l'ingénierie des surfaces et à l'origine de l'invention de nombreux traitements et revêtements de surface à usage tribologique ou anticorrosion depuis 1953. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, Iréïs réalise la qualification du groupe motopompe, qui représente une partie critique de la prothèse ;

- **PaxiTech** est un essaimage technologique du CEA créé en septembre 2003, dont l'objectif est de produire et commercialiser des piles à combustible portables ainsi que des composants de pile à combustible, quelle que soit leur gamme de puissance. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, PaxiTech a développé une pile à combustible ayant vocation à être utilisée comme source d'énergie externe portable. Après avoir développé un 1er prototype prometteur avec la société PaxiTech, CARMAT évalue la faisabilité du développement industriel d'un tel produit avec Air Liquide. L'enjeu serait d'offrir aux patients implantés une mobilité accrue d'une dizaine d'heures au moins sans avoir à se connecter au réseau domestique ;
- forte d'une expérience de presque 50 ans (société créée en 1959), **Vignal Artru Industries** (groupe Pack'Aero) est une PME spécialisée dans la réalisation de microsystèmes mécaniques de haute précision. Dans le cadre du projet de cœur artificiel bioprothétique, VAI produit les ensembles « groupe motopompe » (GMP), constitués de deux micro-pompes et d'un conduit. VAI prend en charge l'intégration de ces groupes, les différents tests de caractérisation et de rodage, ainsi que les dossiers de recette

des ensembles groupe motopompe.

Au cours du 4ème trimestre 2017, CARMAT a signé un partenariat avec **AddUp**, la co-entreprise des groupes Michelin et Fives, spécialisée dans l'impression 3D. Cette collaboration vise à renforcer le développement industriel du cœur CARMAT en contribuant à augmenter les capacités de production de la Société en vue de la phase de fabrication à grande échelle. Dans ce but, CARMAT et AddUp prévoient d'utiliser les possibilités offertes par la technologie de fabrication additive pour simplifier et optimiser la production de pièces primaires mécaniques.

Grâce au savoir-faire d'AddUp, CARMAT ambitionne, à terme, de mettre à disposition des chirurgiens et des patients une version de son cœur artificiel bénéficiant des avantages technologiques de l'impression 3D, notamment :

- des interfaces anatomiques optimisées, permettant une compatibilité anatomique et un confort chirurgical accru ;
- une réduction du nombre de composants, sécurisant ainsi davantage l'assemblage du dispositif.

1.5.4 INNOVATION ET GESTION DE LA R&D

APPLICATION DES SAVOIR-FAIRE

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

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

C'est la raison pour laquelle, forte de cette capacité unique à créer des synergies entre les compétences de l'industrie et du monde médical, CARMAT entend, au-delà du domaine du cœur artificiel bioprothétique, s'atteler dans le futur au développement de nouvelles applications de ses savoir-faire dans le domaine cardiovasculaire. Des dispositifs originaux simples dérivés de la recherche déjà réalisée par CARMAT et des brevets détenus, notamment en ce qui concerne les bio matériaux hémocompatibles pourraient aussi être développés. Des produits dérivés de brevets déjà déposés – notamment dans les domaines de la simulation numérique et des ancillaires d'implantation – pourraient donner également lieu à une exploitation commerciale ou à la cession de droits.

Des services originaux pourraient être commercialisés.

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

PROPRIÉTÉS INTELLECTUELLES

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

- Brevets :

Le portefeuille de brevets et demandes de brevet de CARMAT se compose de 12 familles de brevets détenus en nom propre, classés en deux catégories, d'une part les brevets et demandes de brevets liés à l'architecture du projet de cœur artificiel bioprothétique et d'autre part les brevets et demandes de brevets liés aux matériaux hémocompatibles et aux sous-ensembles de la prothèse.

Ces brevets et demandes de brevets sont détaillés ci-dessous :

Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt / Publication	Date de dépôt	Statut
« Prothèse cardiaque implantable à chambres ventriculaires indépendantes »	France	FR9812941 FR2784585	15/10/1998	Délivré le 26/01/2001 Expiration prévue : 15/10/2018
	France	FR0605333 FR2902345	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290725.6 EP1867352	11/06/2007	Délivré le 15/07/2009 Expiration prévue : 11/06/2027
« Prothèse cardiaque monobloc implantable en position anatomique »	International	PCT/FR2007/000962 WO2007/144497	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
	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
« Prothèse cardiaque monobloc implantable »	International	PCT/FR2009/000008 WO2009/112662	07/01/2009	Publié le 17/09/2009
	France	FR0511430 FR2892939	10/11/2005	Délivré le 22/01/2010 Expiration prévue : 10/11/2025
	Europe	EP06291657.2 EP178515	25/10/2006	Délivré le 23/09/2009 Expiration prévue : 25/10/2026
« Matériau hémocompatible composite et son procédé d'obtention »	International	PCT/FR2006/002471 WO2007/054637	07/11/2006	Publié le 18/05/2007
	France	FR0604206 FR2900988	12/05/2006	Délivré le 01/01/2010 Expiration prévue : 12/05/2026
	Europe	EP7290571.4 EP1855005	07/05/2007	Délivré le 28/01/2009 Expiration prévue : 07/05/2027
« Pompe volumétrique rotative à encombrement radial réduit »	International	PCT/FR2007/000778 WO2007/135261	07/05/2007	Publié le 29/11/2007



Titre	Zone géographique	Numéro de dépôt / Publication	Date de dépôt	Statut
« Dispositif de connexion rapide entre une prothèse cardiaque totalement implantable et des oreillettes naturelles »	France	FR0605331 FR2902343	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290723.1 EP1867350	11/06/2007	Délivré le 24/09/2008 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000959 WO2007/144495	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
« Dispositif de raccordement entre une prothèse cardiaque et les oreillettes naturelles »	France	FR0605332 FR2902344	15/06/2006	Délivré le 05/09/2008 Expiration prévue : 15/06/2026
	Europe	EP07290724.9 EP1867351	11/06/2007	Délivré le 24/09/2008 Expiration prévue : 11/06/2027
	International	PCT/FR2007/000960 WO2007/144496	11/06/2007	Publié le 21/12/2007
« Procédé pour la réalisation d'un objet hémocompatible de configuration complexe et objet ainsi obtenu »	France	FR0703339 FR2915903	10/05/2007	Délivré le 04/06/2010 Expiration prévue : 10/05/2027
	Europe	EP08290405.3 EP1992369	28/04/2008	Délivré le 06/05/2015 Expiration prévue : 28/04/2028
	International	PCT/FR2008/000607 WO2008/145870	28/04/2008	Publié le 04/12/2008
« Procédé pour l'obtention d'un matériau hémocompatible composite et matériau obtenu »	France	FR1001724 FR2959134	22/04/2010	Délivré le 13/07/2012 Expiration prévue : 22/04/2030
	Europe	EP11161291.7 EP2380608	06/04/2011	Délivré le 12/09/2012 Expiration prévue : 06/04/2031
	International	PCT/FR2011/050768 WO2011/131887	06/04/2011	Publié le 27/10/2011
« Prothèse pour assurer le raccordement d'un canal anatomique »	France	FR1152364 FR2972919	22/03/2011	Délivré le 04/07/2014 Expiration prévue : 22/03/2031
	Europe	EP12158011.2 EP2502577	05/03/2012	Délivré le 02/11/2016 Expiration prévue : 05/03/2032
	International	PCT/FR2012/050449 WO2012/127145	05/03/2012	Publié le 27/09/2012
« Endoprothèse tissulaire et procédé pour sa réalisation »	France	FR1500457	10/03/2015	Délivré le 24/03/2017 Expiration prévue : 10/03/2035
	Europe	EP16159051.8	07/03/2016	Publié le 14/09/2016
	International	PCT/FR2016/050525 WO2016/142617	07/03/2016	Publié le 15/09/2016
« Membrane barrière flexible et procédé de fabrication de la membrane barrière flexible »	France	FR1756847	19/07/2017	
	Europe	EP18179971.9	26/06/2018	
	International	PCT/FR2018/051562	26/06/2018	

- Accords de licence exclusive :

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

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

Si initialement Matra Défense a utilisé les droits de propriété industrielle ainsi consentis, CARMAT a repris le bénéfice de cette licence, ce que l'Université Pierre et Marie Curie a accepté par le biais d'un protocole d'accord dûment signé entre l'Université Pierre et Marie Curie, Matra Défense, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier et CARMAT. Dans le cadre de ce protocole, (i) l'Université Pierre et Marie Curie a renoncé expressément au bénéfice éventuel de tous droits de propriété intellectuelle liés ou résultant directement ou indirectement des travaux concernant le projet de cœur artificiel bioprothétique et a reconnu que CARMAT

était le titulaire exclusif de tous les droits de propriété intellectuelle qui auraient pu être attribués à l'Université Pierre et Marie Curie ; et (ii) en contrepartie, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier a cédé à titre gratuit, en son nom et pour son compte ainsi que dans l'intérêt de Matra Défense, 400 actions CARMAT (équivalent à 10 000 actions CARMAT après division du nominal par 25) au profit de l'Université Pierre et Marie Curie.

Le brevet n° 8800381 est désormais expiré depuis 2008. Toutefois, le contrat de licence exclusive stipule qu'il sera valable pendant cinq ans à compter de la date de la première commercialisation du produit mettant en œuvre les revendications du brevet pour les pays européens ainsi que les autres pays et sera renouvelable par tacite reconduction pour deux périodes successives de cinq ans, sauf résiliation de l'une ou l'autre des parties un an avant chaque échéance.

- Marques :

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

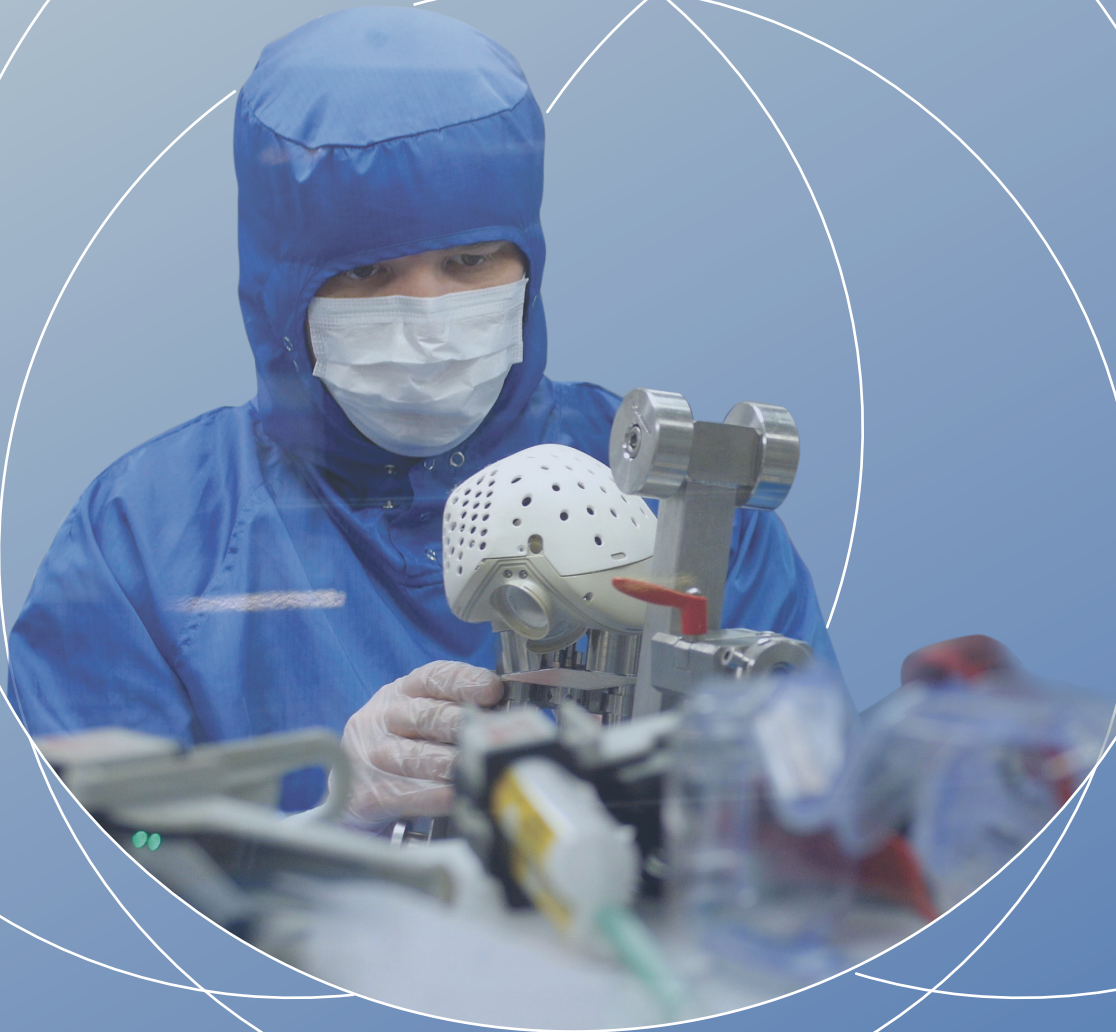
Numéro d'enregistrement	Statut	Date de dépôt	Date de renouvellement	Territoires	Classes
023184827	Enregistrée	23/09/2002	23/09/2022	France	9, 10, 42
007374821	Enregistrée	29/10/2008	29/10/2028	Communautaire (Union Européenne)	9, 10, 42
1022720	Enregistrée	19/06/2009	19/06/2019	International	9, 10, 42
3663230	Enregistrée	07/01/2009	04/08/2019	Désignations : Chine, Japon, Suisse, Russie	10, 42
1442665	Enregistrée	25/06/2009	27/09/2026	États-Unis d'Amérique (USA)	10, 42
200911637	Enregistrée	24/06/2009	24/06/2019	Canada	10
200911638	Enregistrée	24/06/2009	24/06/2019	Afrique du Sud	42
1838058	Enregistrée	09/07/2009	09/07/2019	Inde	10, 42

- Noms de domaines :

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Date de réservation	Echéance de renouvellement
carmatsas.com	29/10/2008	29/10/2028
carmatsas.fr	29/10/2008	29/10/2028
carmatsas.eu	29/10/2008	31/10/2028
carmat.tel	20/02/2009	22/03/2019
carmatsa.fr	29/04/2010	29/04/2021
carmatsa.com	29/04/2010	30/04/2021
carmatsa.eu	29/04/2010	29/04/2021

FACTEURS DE RISQUES



Avertissement :

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

Dans le cadre de la préparation du document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son

développement ou ses perspectives et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

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

2.1 RISQUES RELATIFS AU MARCHÉ SUR LEQUEL INTERVIENT LA SOCIÉTÉ

2.1.1 RISQUES LIÉS À LA TAILLE DU MARCHÉ

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

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

Néanmoins, les progrès qui pourraient être réalisés en matière de prévention de certains facteurs de risque des maladies cardiovasculaires en général (tabagisme,

hypertension, obésité...) ou des avancées thérapeutiques spécifiques au domaine de l'insuffisance cardiaque pourraient conduire à une réduction de la prévalence de la pathologie à son stade avancé.

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

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

2.1.2 RISQUES LIÉS À LA CONCURRENCE

La concurrence potentielle de CARMAT se compose :

- d'une part de cœurs artificiels totaux, commercialisés ou en projet, et de systèmes d'assistance circulatoire biventriculaire implantables (BIVAD - Biventricular Assist Device), d'une substituabilité forte vis-à-vis du cœur développé par CARMAT :
- Sur ce segment, seul l'acteur Syncardia® dispose d'un produit cœur artificiel total actuellement commercialisé en Europe et aux Etats-Unis. Après avoir connu des difficultés financières (« Chapter 11 »), la société a reçu en septembre 2016 le soutien du fonds de private equity Versa Capital Management, soutien susceptible de relancer de manière pérenne ce concurrent de CARMAT.
- d'autre part et dans une moindre mesure de systèmes d'assistances circulatoires mécaniques mono-ventriculaires implantables (RVAD/LVAD - Right/Left

Ventricular Assist Device) d'une substituabilité plus faible puisqu'ils ne supportent qu'un seul ventricule.

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

- le leader historique, la société Thoratec®, dont plus de 18 000 produits avaient été implantés à fin 2014, et qui a été rachetée mi 2015 par Saint Jude Medical sur la base d'une valorisation de 3,3 milliards de dollars (et ce même si les produits HeartMate® ont pu toutefois conduire à observer des niveaux de complications relativement importants, notamment en matière de thrombose). En avril 2016, le groupe Abbott et Saint Jude Medical ont annoncé leur fusion, valorisant Saint Jude Medical à environ 25,0 milliards de dollars. Le nouvel ensemble se positionne en tant que leader mondial des dispositifs médicaux, avec des applications dans le domaine cardiaque, le traitement du diabète, ou encore des troubles de la vision. Abbott a annoncé fin août 2017 qu'elle avait reçu l'approbation de la FDA pour son système de support de ventricule gauche HeartMate® 3 (LVAD) sur l'indication de Bridge To Transplant et en octobre 2018 en Destination Therapy. Selon Abbott, ce système offre une nouvelle option pour les médecins qui gèrent des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée nécessitant un soutien hémodynamique à court terme (en attente de transplantation ou de greffe).

Le système fournit également aux patients qui vivent avec leur appareil de nouveaux avantages qui incarnent l'évolution du traitement du dispositif d'assistance ventriculaire gauche (LVAD), comme l'amélioration du flux sanguin dans une pompe qui utilise une lévitation magnétique complète pour réduire le traumatisme du sang passant dans le système. Pour mémoire toutefois, ce système est non-pulsatile et se limite à une assistance du ventricule gauche.

L'approbation pour l'indication de Bridge To Transplant par la FDA du système HeartMate® 3 a été soutenue par une étude clinique qui a montré une amélioration significative de l'état d'insuffisance cardiaque des patients, une augmentation de 83% de leur distance de marche et une amélioration de 68% de la qualité de vie à six mois. Les patients recevant le système HeartMate® 3 ont également eu un taux de survie de 86% à six mois. Au cours de l'étude clinique, toujours selon Abbott, le système HeartMate® 3 n'a pas eu de cas de coagulation sanguine présumée ou établie dans la pompe à six mois.

L'étude clinique comprenait plus de 1.000 patients atteints de l'insuffisance cardiaque de classe IIIB ou IV de New York Heart Association (NYHA). Les patients ont été suivis pour un critère d'évaluation à court terme de six mois et continuent d'être suivis pour un critère d'évaluation à long terme de deux ans.

L'approbation pour la Destination Therapy par la FDA du système HeartMate® 3 a été soutenue par une étude clinique sur 366 patients comparant la survie des patients utilisant HeartMate® 3 à celle des patients utilisant HeartMate® 2. L'étude a montré un pourcentage de survie à 2 ans (sans AVC et sans besoin de changement de pompe) de 77,9 % pour les utilisateurs de HeartMate® 3, contre 56,4 % pour les utilisateurs de HeartMate® 2.

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

À ce jour et à la connaissance de CARMAT, 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 l'innovation technologique que CARMAT entend offrir aux patients.

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

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

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

significative dans la mesure où son produit est toujours en phase de développement clinique.

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

par l'attribution de titres donnant accès au capital à ses salariés.

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

2.1.3 RISQUES D'ÉCHEC COMMERCIAL

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

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

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

- le nombre d'établissements susceptibles de réaliser des implantations de cœurs artificiels ;
- le processus et la qualité de la formation des chirurgiens cardiaques à un nouveau geste chirurgical ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- la survenance éventuelle d'effets indésirables dans ses essais ou dans les essais cliniques de ses concurrents, une fois le marquage CE obtenu ;
- le soutien d'experts reconnus ;
- la volonté des patients ciblés d'essayer un nouveau produit ; et
- la volonté des professionnels de prescrire le produit.

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

2.1.4 RISQUES LIÉS À LA RÉALISATION D'OPÉRATIONS DE CROISSANCE EXTERNE

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

Pour aller dans ce sens, la Société pourrait envisager de réaliser des acquisitions sélectives de produits ou de technologies nouveaux ou complémentaires. La mise en œuvre de cette stratégie dépend, en partie, de la capacité de la Société à identifier des cibles attractives, à réaliser ces

acquisitions à des conditions satisfaisantes et à intégrer les cibles acquises avec succès dans ses opérations ou sa technologie.

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

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

2.2 RISQUES RELATIFS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ

2.2.1 RISQUES RELATIFS À LA DÉPENDANCE À L'ÉGARD D'UN SEUL PRODUIT, LE CŒUR ARTIFICIEL, ET À L'APPROCHE TECHNOLOGIQUE RETENUE PAR LA SOCIÉTÉ

La Société reste dépendante du développement clinique et du succès commercial de son cœur artificiel bioprothétique. Le développement de cette bioprothèse complexe, dont la Société ne peut garantir l'issue, a exigé et continuera d'exiger jusqu'à sa phase de commercialisation des investissements importants en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié.

Le futur succès de CARMAT et sa capacité à dégager des revenus dépendront donc 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 nécessaires à l'obtention du marquage CE du cœur artificiel CARMAT dans l'Union Européenne, étant précisé que si les résultats de ces études n'étaient pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement en temps et en argent correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir ;
- l'obtention de la part de la FDA d'une IDE (Investigational Device Exemption) permettant la conduite d'un essai aux États-Unis, nécessaire à l'obtention d'une PMA (Premarket Approval), prélude à la mise sur le marché américain, ou encore dans le respect des dispositions publiées en Octobre 2013 par la FDA dans son document d'orientation « Investigational Device Exemptions for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, including certain First in Human (FIH) Studies » (se référer au paragraphe 1.5.1 « Stratégie réglementaire », du Document de Référence) ;
- le succès du lancement commercial ; et
- l'acceptation du cœur artificiel bioprothétique par la communauté médicale et plus particulièrement les cardiologues et les chirurgiens cardiaques et les tiers payeurs (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Les barrières réglementaires quant au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique CARMAT sont d'autant plus fortes que ce produit constitue une innovation technologique. L'utilisation

combinée de matériaux biologiques et d'un système d'autorégulation par le biais de capteurs embarqués multiples étant inédite, la fabrication d'un produit répondant à l'ensemble des contraintes qui lui seraient imposées présente un défi quant à son développement technique qui rend difficile de prédire le calendrier et le coût de développement du produit ainsi que les exigences successives des autorités réglementaires.

Ledit produit nécessitant une intervention chirurgicale et l'assistance d'une équipe aguerrie de chirurgien(s), anesthésiste(s), perfusionniste(s) et personnels infirmiers (sur le point de leur formation, voir le facteur de risque numéroté 2.2.6 figurant au présent document de référence), le succès de l'implantation du cœur artificiel bioprothétique CARMAT dépend également de l'intervention de tiers que la Société ne peut maîtriser. Les chirurgiens pourraient utiliser le cœur artificiel bioprothétique CARMAT de manière inappropriée. Une mauvaise utilisation pourrait porter atteinte à l'image de la Société et pourrait, dans certains cas, conduire à des poursuites judiciaires à son encontre. Toutes ces conséquences pourraient avoir des effets défavorables sur l'activité en général de la Société.

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

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

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

2.2.2 RISQUES LIÉS AUX RÉSULTATS FUTURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Dans le cadre de son développement, la Société aura recours à de nombreuses études, afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de ses produits. Après avoir finalisé avec succès début 2016 l'étude de faisabilité, la Société a entamé l'étude dite « pivot ». Les résultats d'études cliniques restent inmanquablement incertains. Si la Société ne pouvait pas obtenir de résultats positifs prouvant l'avancée thérapeutique de ses produits, la Société pourrait ne pas obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à leur commercialisation. Si un tel risque se matérialisait, la capacité de la Société à conquérir des parts de marché en serait affectée de manière négative et significative, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Si la Société se trouve dans l'incapacité d'achever de

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

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

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

2.2.3 RISQUES LIÉS AUX ÉTUDES CLINIQUES EN EUROPE

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

Si la Société n'arrivait pas à recruter le nombre de patients requis, engendrant ainsi des retards dans les études cliniques et dans la publication de leurs résultats, il en

résulterait un décalage dans la reconnaissance des produits de la Société et de sa capacité à conquérir des parts de marché, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

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

2.2.4 RISQUES LIÉS AUX ÉTUDES CLINIQUES AUX ÉTATS-UNIS

Comme précisé au sein du paragraphe 1.5.1 « Stratégie réglementaire », la Société dispose de plusieurs solutions pour avoir accès au marché américain, mais ces

démarches de conception et de mise en place d'études cliniques restent coûteuses.

Si la Société a déjà initié des relations avec des leaders d'opinion et des spécialistes américains des affaires

réglementaires, elle n'a cependant jamais réalisé d'études cliniques aux États-Unis ou sous l'autorité de la FDA, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la durée et les coûts associés à ces études. Aucune assurance ne peut être donnée sur le fait que la Société puisse réaliser les études cliniques prévues aux États-Unis de manière rentable et dans des délais raisonnables.

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

2.2.5 AUTRES RISQUES SPÉCIFIQUES LIÉS AUX ÉTUDES CLINIQUES

Actuellement, la Société est en phase d'exécution de l'étude pivot nécessaire au marquage CE. Elle initie par ailleurs les démarches nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, selon les modalités décrites au paragraphe 1.5.1 - section Réglementation américaine.

CARMAT doit à cet effet procéder à l'assemblage industriel de prothèses destinées aux tests cliniques, et ce dans des volumes plus importants que par le passé.

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

La divulgation d'informations confidentielles relatives au déroulement d'essais cliniques en cours et, en particulier, la divulgation d'informations permettant d'identifier directement ou indirectement des personnes se prêtant aux essais (données personnelles de santé) pourrait,

d'une part, altérer défavorablement la perception de la communauté médicale et du grand public sur le produit de CARMAT et ses perspectives, et d'autre part, exposer la Société à un risque de poursuites initiées par les personnes concernées et/ou leurs familles.

Il est précisé que la Société pourrait décider ou encore, les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin aux essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés aux essais, pourraient se produire et ainsi imposer de retarder ou d'interrompre ces essais et, par conséquent, empêcher la Société de poursuivre le développement de son cœur artificiel bioprothétique dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

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

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

2.2.6 RISQUES LIÉS AU RALENTISSEMENT DES EFFORTS DE LA SOCIÉTÉ EN MATIÈRE DE FORMATION DES CHIRURGIENS CARDIAQUES

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

La Société estime que les méthodes prévues de formation des chirurgiens sont conformes aux lois applicables

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

Ce processus de formation pourrait donc se révéler plus long que prévu et ainsi affecter le développement des

ventes de la Société. Si la Société ne pouvait former les chirurgiens de manière adéquate, ceux-ci risquent de pratiquer des manipulations ou un geste chirurgical inapproprié pouvant retarder ou stopper le déroulement des essais clinique, voire entraîner la mort de patients.

Ce type de situation pourrait porter atteinte à l'image de la

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

2.2.7 RISQUES LIÉS À L'ADOPTION DU CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE CARMAT PAR LES CHIRURGIENS CARDIAQUES, CARDIOLOGUES, PROFESSIONNELS DE SANTÉ, LEADERS D'OPINION ET LES PATIENTS

La Société estime que les chirurgiens cardiaques, cardiologues et autres professionnels de santé n'utiliseront ses produits à grande échelle que lorsqu'ils auront acquis la conviction, grâce à des données cliniques ou des publications scientifiques, que son produit offre des avantages ou constitue une alternative intéressante aux produits déjà existants sur le marché. Ces mêmes professionnels pourraient être réticents à changer leurs pratiques de traitement ou pourraient reconsidérer l'utilisation du cœur artificiel bioprothétique de la Société. En outre, les patients eux-mêmes ne seront intéressés par le cœur artificiel bioprothétique CARMAT que s'ils le perçoivent comme un facteur d'amélioration de leur confort et de leur qualité de vie en comparaison des traitements existants.

L'évolution des dispositifs d'assistance ventriculaire a donné lieu ces dernières années à un intérêt croissant pour les pompes mécaniques miniatures axiales ou centrifuges à débit non-pulsatile. Le cœur artificiel bioprothétique CARMAT s'adresse à des indications différentes et

proposera des caractéristiques dont ces produits ne disposent pas, comme l'utilisation de matériaux biologiques et de capteurs visant à assurer un débit pulsatile physiologique en fonction de la demande métabolique.

Par ailleurs, le manque de précision dans la couverture médiatique de la Société, en ce compris à l'occasion du décès éventuel d'un ou plusieurs patients, pourrait influencer négativement l'adhésion immédiate ou à terme des patients au cœur artificiel bioprothétique CARMAT. La survenance d'effets indésirables sur des patients au cœur artificiel bioprothétique CARMAT, mais aussi sur des patients à d'autres essais cliniques portant sur des cœurs artificiels, pourrait donner lieu à l'exigence de conditions réglementaires supplémentaires par les autorités, à une perception négative de la part du public, à des retards dans l'octroi d'autorisations réglementaires au stade des essais ou des approbations, à des exigences plus accrues pour l'obtention du marquage CE ou encore à une diminution de la demande du produit.

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

2.2.8 RISQUES DE DÉPENDANCE VIS-À-VIS DES PARTENARIATS ET COLLABORATIONS STRATÉGIQUES ACTUELS ET FUTURS

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

En effet, la Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires et fournisseurs existants ou futurs consacrent et consacreront au cœur artificiel bioprothétique. Ces partenaires ou fournisseurs pourraient ne pas remplir ou ne pas être en mesure

de remplir, leurs obligations comme la Société l'a anticipé. C'est pourquoi la Société pourrait être confrontée à des retards de développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives. Afin de limiter ce risque, la Société mène des actions d'analyse de risques liés aux différents sous-traitants en vue de mettre en place des solutions de remplacement en tant que de besoin et envisage de systématiser les doubles-sources pour la phase de production série.

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

du Plessis-Robinson et l'Hôpital Laënnec de Nantes. 3 centres étrangers participent par ailleurs actuellement à l'étude pivot.

La Société pourrait être dépendante de ces premiers centres de transplantation 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.

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

2.2.9 RISQUES LIÉS À L'EXTERNALISATION DE LA FABRICATION DES COMPOSANTS DU CŒUR ARTIFICIEL BIOPROTHÉTIQUE

La Société intervient comme intégrateur de différents composants en vue de constituer le cœur artificiel bioprothétique, la fabrication de nombreux composants étant externalisée auprès de différents fournisseurs. La Société dépend donc de tiers pour la fabrication de la majorité des composants et sous-ensembles composant la bioprothèse et ses systèmes d'alimentation et de contrôle (se référer au paragraphe 1.5.3 « Stratégie industrielle »). La capacité de CARMAT à commercialiser son cœur artificiel bioprothétique dépendra en partie de sa capacité à obtenir de ses fournisseurs des composants fabriqués dans le strict respect des dispositions réglementaires et des protocoles établis, dans les quantités demandées et de manière rentable.

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

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

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

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

Dans l'hypothèse où la Société changerait de fournisseurs critiques (valves cardiaques biologiques, groupe motopompe, PEEK implantable en longue durée, PTFE expansé

implantable...) pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. L'obtention de ce nouveau marquage CE pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si ce nouveau marquage CE devait être refusé, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

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

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

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être infligées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des dommages et intérêts, le refus des instances réglementaires de lui laisser procéder aux essais cliniques ou d'accorder le marquage CE ou toute autre autorisation de commercialisation de son cœur artificiel bioprothétique, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licences, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales.

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

Si la Société a toujours cherché à développer ses sources d'approvisionnements auprès de plusieurs fournisseurs et sous-traitants, afin de réduire les risques évoqués ci-dessus, CARMAT reste à ce jour dépendante d'un

unique fournisseur pour un certain nombre de matières et composants.

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

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits biologiques ou

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

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

2.2.10 RISQUES LIÉS À DES DYSFONCTIONNEMENTS DES PROCESSUS INDUSTRIELS (COMME LE NON-RESPECT DE LA MATÉRIOVIGILANCE ET DE LA TRAÇABILITÉ DES PRODUITS)

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

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

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

Aujourd'hui, la Société dépend de fabricants tiers pour la fabrication de la majorité des composants et sous-ensembles composant la bioprothèse et ses systèmes d'alimentation et de contrôle, ce qui continuera certainement

à être le cas à l'avenir. La Société ne peut garantir que ses fournisseurs ou sous-traitants respectent ou respecteront la réglementation applicable. L'organisme notifié, lors d'un audit de certification ou de suivi, ou les autorités réglementaires, au cours d'une inspection ou à l'occasion de tout autre processus réglementaire, pourraient identifier des manquements à la réglementation ou aux normes applicables et demander à ce qu'il y soit remédié par la conduite d'actions correctives susceptibles d'interrompre la fabrication et la fourniture des produits de la Société. La suspension, l'arrêt total ou l'interdiction totale ou partielle des activités des fournisseurs et sous-traitants de la Société sont susceptibles de nuire à la réputation de la Société et d'avoir un effet défavorable significatif sur l'utilisation ou la vente des produits de la Société.

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

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

corriger les défauts de conformité.

Le traitement de toute déclaration d'incident ayant des conséquences sur les patients et/ou utilisateurs et/ou tiers est défini par la réglementation relative à la matériovigilance qui décrit les modalités de signalement d'incidents aux autorités compétentes. La Société possède en interne une procédure de suivi et d'analyse des rapports d'incidents reçus et, le cas échéant, de leurs déclarations

par le correspondant matériovigilance auprès des autorités réglementaires nationales (par exemple, l'ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France).

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

2.3 RISQUES RÉGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

2.3.1 RISQUES LIÉS À LA RÉGLEMENTATION ET À SON ÉVOLUTION

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

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

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

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

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

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

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

2.3.2 RISQUES LIÉS À L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE EN EUROPE (MARQUAGE CE)

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

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

La réglementation sur les dispositifs médicaux à laquelle CARMAT est soumise est complexe et tend à devenir de plus en plus stricte. Pour l'heure, ce sont 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, qui définissent les exigences devant être satisfaites pour que les dispositifs médicaux puissent recevoir le marquage CE. Des lois et règlements similaires dans d'autres pays du monde encadrent de nombreux aspects des dispositifs médicaux, et 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.

La nouvelle réglementation (EU) 2017/745, adoptée par le Parlement Européen en Avril 2017, est entrée en vigueur le 26 Mai 2017 et se substituera aux directives 93/42/CEE et 2007/47/CEE au terme d'une période de transition de 3 ans (mise en application le 26 Mai 2020). Dans l'année qui précède la fin de la période de transition, les Organismes Notifiés habilités à délivrer les certifications ne pourront plus délivrer de certificats en référence aux anciennes Directives et CARMAT pourrait donc avoir à établir le cas échéant un dossier de soumission conforme aux exigences du nouveau règlement qui renforce les obligations des fabricants concernant principalement la surveillance postérieure à la mise sur le marché. 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. Néanmoins, le produit de CARMAT étant toujours en phase d'évaluation clinique, l'entreprise estime que les coûts additionnels relatifs à la mise en conformité au nouveau règlement seront limités.

Par ailleurs, les données provenant des essais cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences du régulateur. Des modifications de la réglementation pendant le développement du cœur artificiel bioprothétique et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Tout manquement aux obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris un refus d'attribution du marquage CE qui peut aussi influencer négativement l'évaluation du dispositif dans les autres juridictions extra-européennes. Après l'obtention du marquage CE, ces manquements peuvent aussi conduire à la suspension ou au retrait d'autorisations, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales susceptibles, individuellement, d'accroître de manière significative les coûts supportés par la Société, de retarder le développement et la commercialisation de son cœur artificiel bioprothétique et ainsi d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

2.3.3 RISQUES LIÉS À L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE AUX ÉTATS-UNIS

Le marché américain est régi par la réglementation établie par la FDA qui réglemente les tests précliniques et cliniques, la fabrication, l'étiquetage, la distribution et la

commercialisation du matériel médical. La FDA détient un pouvoir étendu pour prohiber, consigner et saisir les dispositifs médicaux falsifiés ou dont l'étiquetage n'est pas aux normes, exiger un rappel, des réparations, un remplacement ou le remboursement de tels dispositifs, refuser d'accorder une autorisation de mise sur le marché,

suspendre des études en cours ou exiger des certificats d'exportation d'États étrangers.

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

Dans le cas du marquage CE, le choix de l'indication d'attente de transplantation ou de traitement définitif est laissé à l'appréciation des équipes médicales. Aux États-Unis, la FDA réclame une étude clinique de sécurité et d'efficacité par indication, en commençant par la moins longue, celle d'attente de transplantation. Aucun dispositif équivalent (dispositif d'assistance ventriculaire ou cœur artificiel) n'a à ce jour soumis une IDE puis un PMA pour l'indication de traitement définitif sans avoir au préalable obtenu une PMA pour l'indication d'attente de transplantation (se référer au paragraphe 1.2.2 « Technologies et acteurs du marché »).

Il existe une alternative au processus classique d'IDE et de PMA qui concerne les indications compassionnelles (se référer au paragraphe 1.5.1 « Stratégie réglementaire »).

CARMAT pourrait également bénéficier des nouvelles dispositions rendues publiques par la FDA en octobre 2013 au sein d'un document d'orientation « Investigational Device Exemptions for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, including certain First in Human (FIH) Studies » : Une étude de faisabilité (=EFS, early feasibility study) peut ainsi être conduite sur de nouveaux dispositifs médicaux, sans expérience clinique préalable, et dans certains cas, pourrait également être conduite avec une expérience clinique préalable limitée ; c'est le cas par exemple de dispositifs médicaux déjà utilisés en dehors des États-Unis.

Si la Société ne parvenait pas à obtenir une PMA, elle ne pourrait pas commercialiser ses produits sur le marché américain.

Même lorsque les produits ont reçu une PMA, les autorisations de mise sur le marché accordées par la FDA peuvent être retirées à la suite d'un non-respect des normes réglementaires ou l'apparition de problèmes inattendus après que l'autorisation ait été accordée.

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

2.3.4 RISQUES LIÉS À L'ÉVOLUTION DES POLITIQUES DE REMBOURSEMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

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

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

remboursement accordé pourrait être réduit ou supprimé à l'avenir.

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

De nouvelles réformes législatives ou administratives des systèmes de remboursement en Europe, aux États-Unis ou d'autres pays qui réduiraient substantiellement le remboursement des interventions utilisant les dispositifs médicaux de la Société ou qui refuseraient d'assurer ces interventions, entre autres par la régulation des prix, la tarification compétitive, les politiques de couverture et de paiement, l'efficacité comparative des thérapies, les évaluations technologiques et les systèmes de soins gérés, pourraient avoir un effet défavorable important sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

2.3.5 RISQUES LIÉS À LA PROTECTION DES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

La Société est propriétaire de brevets et d'un savoir-faire qui lui est propre ainsi que d'autres droits de propriété intellectuelle (tels que notamment des droits d'auteur, des marques et des noms de domaine).

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société que cette dernière soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle qu'elle possède et ainsi de protéger ses technologies contre les utilisations illicites qui pourraient en être faites par des tiers.

Compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, la Société avait commandé en 2008 une étude par un cabinet spécialisé afin de confirmer qu'elle dispose d'une liberté d'exploitation, tant aux États-Unis qu'en Europe, quant aux brevets américains et européens correspondants portant des revendications sur tout appareil, système et méthode afférents au cœur artificiel bioprothétique. Selon les conclusions de l'étude, les brevets concernés de la Société ne contrefaisaient pas à cette date les brevets américains et européens relevés dans le cadre des recherches effectuées.

Une mise à jour de cette étude a été commandée par la Société au cours du quatrième trimestre 2017, en recherchant et analysant les demandes de brevet et les brevets déposés auprès de l'Office Européen des Brevets (OEB) et de l'Office Américain de Brevets (USPTO) portant des revendications sur tout appareil, système et méthode afférents au cœur artificiel bioprothétique et qui ont été rendus publiques après janvier 2008. Le cabinet spécialisé en charge de cette étude a conclu aux termes de cette étude que le cœur CARMAT ne contrefait pas les revendications des brevets délivrés – et les revendications telles que rédigées dans les demandes de brevet – pour l'ensemble des brevets et demandes de brevet trouvés lors de la recherche effectuée.

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

Cependant, les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient n'offrir qu'une protection limitée et ne pas prévenir toute utilisation illicite de ses technologies. À cet égard, l'exploitation non autorisée des technologies de la Société par des tiers pourrait notamment priver CARMAT de son avantage concurrentiel. En dépit des efforts menés par CARMAT pour protéger ses technologies, ses actifs et son savoir-faire, il existe un aléa quant à la validité et/ou la valeur des droits de

propriété intellectuelle y afférents.

En effet, il ne peut être exclu que :

- les brevets délivrés et plus généralement les droits de propriété intellectuelle de la Société soient contestés ou invalidés à un stade ultérieur ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions ou toute autre demande de titre afférent à un droit de propriété intellectuelle, ne soient pas délivrés à terme ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet ou un titre de propriété intellectuelle soit insuffisante pour être protégé efficacement des concurrents ;
- ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou qu'elle exploite.

Il est précisé qu'il existe une grande disparité entre les législations nationales applicables dans les différents pays dans lesquels la Société enregistre ou protège ses droits de propriété intellectuelle. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des dispositifs médicaux et de portée des revendications autorisées.

Enfin, la protection et le respect des droits de propriété intellectuelle de la Société exigent le cas échéant d'introduire des actions en justice dont les coûts et les aléas peuvent avoir un impact sur les activités de la Société. En ce sens et au-delà des dépenses que ces actions de justice occasionnent, elles pourraient avoir pour effet de détourner l'équipe de direction de ses priorités et de réduire les bénéfices de la Société.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

2.3.6 RISQUES LIÉS À LA CONFIDENTIALITÉ DES INFORMATIONS DE LA SOCIÉTÉ

La Société peut être amenée à fournir des informations sensibles et propriétaires à des entités publiques ou privées dans le but notamment de conduire certains tests aux fins de recherche ou de validation de ses projets commerciaux. La Société dépend également de technologies, de méthodes, de procédés, de savoir-faire et de données propres non brevetés qu'elle considère comme étant des secrets industriels et techniques. Dans les deux cas, la protection de ceux-ci est notamment assurée par la conclusion d'accords de confidentialité entre la Société et ses employés, ses consultants et les tiers concernés.

Ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux et techniques ne sont toutefois pas toujours

efficaces et ne permettent pas de sécuriser de manière certaine la confidentialité de ces informations ou secrets industriels et techniques puisque tout manquement aux accords contractuels précités, y compris par la divulgation à des concurrents, entraînerait potentiellement un dommage imminent pour la Société sans qu'elle dispose de mesure de réparation réellement appropriée.

En outre, la diffusion notamment par les médias ou par des tiers, d'informations confidentielles ou même non confidentielles concernant la Société ou ses activités, avec ou sans son autorisation, de même que la diffusion d'informations fausses ou erronées par des tiers peuvent également avoir des conséquences défavorables sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

2.3.7 RISQUES LIÉS À LA MISE EN JEU DE LA RESPONSABILITÉ DE LA SOCIÉTÉ DU FAIT DES PRODUITS

Toute chirurgie cardiaque comporte des risques non négligeables de complications sérieuses pouvant conduire à des conséquences mortelles. Les essais cliniques et la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique comportent un risque de mise en cause de la responsabilité du fabricant du fait de produits défectueux. Dans l'hypothèse où CARMAT verrait sa responsabilité du fait de produits défectueux recherchée et si elle ne parvenait pas à assurer avec succès sa défense, sa responsabilité pourrait être lourdement engagée.

La Société n'étant pas entrée en phase de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, elle n'a pas souscrit d'assurance relative à la responsabilité du fait des produits défectueux. La Société a en revanche déjà souscrit des assurances relatives à la phase d'essai clinique lui permettant de disposer du niveau d'assurance requis par

la réglementation en vigueur en France (conformément au code de la santé publique et des dispositions issues de la loi Huriet du 20 décembre 1988) et dans d'autres pays. Elle souscrit le cas échéant d'autres assurances au fur et à mesure de l'extension de son programme clinique (se référer au paragraphe 2.4 « Assurances et couverture des risques » ci-dessous).

Cependant, la Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance sera suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si la responsabilité de CARMAT était ainsi mise en cause et qu'elle n'était pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait de produits défectueux, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique et plus généralement de nuire à sa réputation, ses activités, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

2.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité. Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élève à 110 889 euros au titre de l'exercice 2018, contre 69 088 euros au titre de l'exercice 2017.

La Société n'étant pas entrée en phase de commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, elle n'a pas encore souscrit d'assurance relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.

2.5 RISQUES FINANCIERS

2.5.1 HISTORIQUE DE PERTES OPÉRATIONNELLES - RISQUES LIÉS AUX PERTES PRÉVISIONNELLES

La Société a été créée en juin 2008. Au 31 décembre 2018, les pertes cumulées s'élevaient à 187,5 millions d'euros. Cette perte résulte essentiellement des frais de recherche et des coûts de développement visant à mettre au point le cœur artificiel bioprothétique CARMAT, ces charges ne pouvant donner lieu à la reconnaissance d'actifs incorporels en application des règles comptables françaises.

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

- de la réalisation de recherches et essais cliniques en Europe puis aux États-Unis sur le cœur artificiel bioprothétique en vue de l'obtention des autorisations de commercialisation ;
- de l'extension de ses capacités de production du cœur artificiel bioprothétique CARMAT ;
- des frais liés à la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique 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 bioprothétique ; et
- du paiement d'étapes supplémentaires, de redevances ou des paiements relatifs à des licences ou à des partenariats.

À la date du présent document de référence, le cœur

artificiel bioprothétique n'a engendré aucun revenu d'exploitation. La rentabilité de la Société sera fonction des résultats des essais cliniques et dépendra de la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, qui pourrait être initiée à compter de l'obtention du marquage CE. La Société estime que ses seules sources de financement préalablement aux revenus générés par la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique proviendront des fonds levés sur le marché Euronext Growth, des subventions publiques, des remboursements de crédit d'impôt recherche, d'emprunts bancaires, et de façon plus marginale, des produits du placement de la trésorerie et des instruments financiers courants, lui permettant ainsi de faire face à un risque de liquidité à court et moyen termes (se référer au paragraphe 2.5.5 Risques de liquidité).

Au-delà du financement intervenu courant décembre 2017 pour 52,9 millions d'euros et du prêt de 30,0 millions d'euros accordé sous conditions par la BEI en décembre 2018, des financements complémentaires seront nécessaires pour que la Société puisse financer notamment la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital (se référer au paragraphe 2.5.3 Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société).

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

2.5.2 RESSOURCES INCERTAINES EN CAPITAUX ET FINANCEMENTS COMPLÉMENTAIRES INCERTAINS

La Société a réalisé d'importants investissements en recherche et développement depuis le début de son activité en 2008. Le coût global engagé par la Société au titre du développement du cœur artificiel bioprothétique représente à ce stade un montant total de l'ordre de 229 millions d'euros (montant total des charges d'exploitation depuis la création de la Société).

La Société anticipe des besoins de financement importants, notamment en vue de préparer puis d'initier la commercialisation du cœur artificiel bioprothétique dès l'obtention du marquage CE. La Société devra notamment financer son exploitation courante et sa recherche et développement durant la phase initiale de lancement commercial, le besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes et des investissements destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les processus de production.

Les besoins futurs de CARMAT sont dépendants de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour son programme de développement du cœur artificiel bioprothétique ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de réalisation de tests additionnels aux fins d'obtenir ces autorisations ou le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention du financement des dispositifs et services de la Société, tel que le remboursement, par les instances publiques ou privées concernées, dans les pays européens ou dans d'autres pays, y compris le temps de réalisation de tests additionnels aux fins d'obtenir ce financement ou le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances concernées ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- la capacité de la Société à établir ou à maintenir des accords de collaboration dans les délais envisagés ;
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés ou d'autres activités ; et
- de la date du lancement commercial du cœur total de la Société, actuellement prévu en 2020.

La Société estime que, compte tenu de sa position de trésorerie à fin 2018, l'ensemble de ses besoins financiers complémentaires jusqu'à ce qu'elle parvienne à générer des flux de trésorerie positifs pourrait atteindre 100 millions d'euros au total (dont une partie pourra être couverte par la ligne de financement en fonds propres Kepler, dont le solde était de 24,2 millions d'euros au 31 décembre 2018, et une autre partie par le prêt de 30,0 millions d'euros accordé sous conditions par la BEI en décembre 2018).

En conséquence, des levées de fonds seront nécessaires,

au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler et de l'emprunt BEI. Le dimensionnement et le séquençage de ces levées dépendront notamment de l'avancement de l'étude pivot et du processus d'obtention du marquage CE, et de la date d'obtention de l'autorisation de démarrer une «Early Feasibility Study» aux Etats-Unis, mais également des conditions de marché.

La Société pourrait ne pas parvenir à lever des fonds suffisants dans des conditions favorables ou ne pas parvenir à lever des fonds du tout, lorsqu'elle en aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire son programme de développement ou de commercialisation ;
- réduire ses effectifs ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou à des tiers ou conclure des accords de collaboration dans des conditions moins favorables 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.

De plus, dans l'hypothèse où la Société leverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des conditions restrictives pour la Société et ses actionnaires. En outre, la recherche de financements supplémentaires pourrait détourner la direction de ses activités courantes, ce qui pourrait limiter sa capacité à développer et commercialiser son produit.

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

2.5.3 RISQUE DE DILUTION LIÉ À L'ÉMISSION DE TITRES DONNANT ACCÈS, IMMÉDIATEMENT OU À TERME, AU CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ

Ainsi qu'il est indiqué au paragraphe 2.5.2 « Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains » du document de référence, la Société pourrait recourir à l'émission d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès à son capital pour financer son développement, opération susceptible de conduire à une certaine dilution des actionnaires de la Société.

Au-delà des opérations de financement, dans le cadre de la politique de motivation de ses dirigeants et employés, la Société a par ailleurs, depuis sa création, attribué ou émis des BCE, des BSA, des stock-options et des actions de préférence gratuites convertibles en actions ordinaires. 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.

Au 31 décembre 2018, l'exercice ou la conversion de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 1.246.750 actions ordinaires nouvelles représentant 13,44% du capital social émis actuel et 11,85% du capital social après émission de ces actions ordinaires nouvelles.

A noter qu'au sein de cette enveloppe, 366.000 actions ordinaires nouvelles (soit 29,36 % du potentiel de dilution) sont susceptibles de résulter de l'exercice de BSA Kepler, outil de financement mis en place par la Société en septembre 2018.

L'exercice ou la conversion des instruments donnant accès au capital en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution éventuellement importante pour les actionnaires.

Type d'instruments	Nombre d'actions ordinaires nouvelles susceptibles d'être créées (au 31 décembre 2018)
<u>Outil d'incentive Management et Membres du conseil d'administration</u>	
- BCE-2009-2	63 950
- BCE-2012-1	34 000
- BCE-2012-2	6 700
- BSA-2009-1	22 600
- BSA-2017-Membres du conseil d'administration	12 000
- BSA-2018-Consultant	10 000
- Options de souscription d'actions - 2018	46 000
- Actions de préférence 2017	421 000
- Actions de préférence 2018	264 500

<u>Total outil d'incentive</u>	880 750
<u>Outil de financement</u>	
- BSA Kepler Cheuvreux Tranche 1 & 2	366 000

<u>Total outil de financement</u>	366 000

2.5.4 RISQUES LIÉS À L'ACCÈS AUX SUBVENTIONS PUBLIQUES, AU CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE ET À L'EMPRUNT BEI

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans la convention de subventions et d'avances remboursables conclues avec Bpifrance pour un montant global de 31,6 millions d'euros (se référer au paragraphe 3.1.10 « Contrats importants »), la Société pourrait ne pas recevoir les aides prévues. (Solde à percevoir par la Société au 31 décembre 2018 : 1 450 732 euros)

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues avec Bpifrance, elle pourrait en outre être amenée à rembourser les sommes avancées. Ces situations pourraient priver la Société des

moyens financiers pour mener à bien ses recherches et développements.

Dans le cas où la Société ne remplirait pas les conditions prévues dans le contrat de prêt de 30,0 millions d'euros signé avec la BEI en décembre 2018, elle pourrait ne pas être en mesure de bénéficier d'une ou plusieurs des 3 tranches de 10,0 millions d'euros prévues dans ce contrat. En outre, ce contrat prévoit, dans certaines situations, un remboursement anticipé obligatoire des sommes empruntées. Ces deux configurations pourraient priver la Société de moyens financiers importants nécessaires pour mener à bien ses recherches et préparer la phase de commercialisation de sa prothèse.

(Se reporter au chapitre 3 paragraphe 3.1.10 en ce qui concerne les conditions particulières de l'emprunt BEI).

En outre, pour financer ses activités, la Société a également opté pour le crédit d'impôt recherche (CIR) au titre des exercices 2009 à 2018. 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 2018 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat et figure sur la ligne « Autres créances » du bilan. Le compte de résultat de la période du 1er janvier 2018 au

31 décembre 2018 fait apparaître un CIR d'un montant de 1 983 916 euros.

Le CIR est une source importante de financement. Il pourrait être remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses.

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

2.5.5 RISQUES DE LIQUIDITÉ

En 2018, la Société a consommé 40,5 millions d'euros de trésorerie. Le financement de l'activité de la Société s'est effectué par l'utilisation de fonds propres.

En décembre 2018, la Banque Européenne d'Investissement (BEI) a accordé à CARMAT un prêt de 30,0 millions d'euros. A la date du présent document de référence, la Société a procédé dans ce cadre, en Janvier 2019, au tirage d'une première tranche de 10,0 millions d'euros. Le contrat de prêt prévoit que dans certaines conditions, la Société soit dans l'obligation de rembourser les sommes empruntées, ceci exposant CARMAT à un risque de liquidité.

À la date du présent document de référence, la Société n'a pas d'autres dettes bancaires que celle résultant du prêt accordé par la BEI.

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

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été toutefois retenue par le conseil d'administration qui s'est prononcé sur les comptes de la Société au 31 décembre 2018 compte tenu, notamment, des éléments suivants :

- le niveau de la trésorerie et des instruments de trésorerie mobilisables au 31 décembre 2018, soit un montant total de 25 301 658 euros ;
- le versement des avances remboursables (1 450 732 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant à l'étape clé n° 7 (marquage CE attendu pour 2020) ;
- le crédit d'impôt recherche d'un montant de 2,0 millions d'euros dégagé au titre de l'exercice 2018 ;

- la possibilité d'utiliser le solde de la ligne de financement en fonds propres mise en place en septembre 2018 avec Kepler Cheuvreux, exerçable à l'initiative de ce dernier sous réserve notamment de certaines hypothèses de cours et de liquidité, pour un montant total, sur lequel s'est engagé Kepler Cheuvreux sous ces mêmes hypothèses, de 24,2 millions d'euros au 31 décembre 2018 ;
- le prêt de 30,0 millions d'euros accordé par la BEI en décembre 2018.

Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les process de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 100 millions d'euros. Des levées de fonds complémentaires seront nécessaires, au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler et du prêt BEI.

Ces fonds seront notamment nécessaires :

- pour financer la formation d'autres centres chirurgicaux – au-delà des centres ayant été formés pour les essais cliniques de l'étude de faisabilité ;
- pour développer et animer une force de vente directe ou indirecte, pour assurer un support technique et clinique aux centres d'implantation et à leurs patients ;
- pour poursuivre des activités cliniques de type registre, étude comparative ou étude médico-économique – à la demande des autorités réglementaires ou de manière volontaire à des fins de marketing ;
- pour proposer des améliorations aux systèmes ou pour assurer les activités nécessaires au remboursement du cœur artificiel bioprothétique, de ses systèmes externes et des services associés dans différents pays ;
- pour finaliser l'étude multicentrique (IDE) aux

États-Unis, en vue d'obtenir de la FDA l'autorisation d'y commercialiser la prothèse ;

- pour assurer la montée en charge de l'industrialisation en développant des processus d'automatisation de la production, en poursuivant la sécurisation de deuxième sources pour les approvisionnements critiques,

et en mettant en place des capacités de production supplémentaires.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances.

2.5.6 RISQUES SUR ACTIONS

À la date du présent document de référence, la Société ne détient pas de participation dans des sociétés cotées tierces et n'est par conséquent pas exposée à un risque sur actions de sociétés tierces.

La Société a conclu avec un prestataire de services financiers indépendant, Dexia Securities France (aujourd'hui DSF Markets) dans un premier temps à compter de 2010, puis Tradition Securities and Futures à partir de 2014, et aujourd'hui avec Gilbert Dupont, un contrat de liquidité dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et

la régularité des cotations des titres CARMAT sans entraver le fonctionnement régulier du marché et sans induire autrui en erreur. À ce titre, la Société a mis à disposition de ce prestataire la somme de 300 000 euros. Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition.

Le cas échéant, une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen officiel de bourse du dernier mois précédant la clôture (se référer au paragraphe 3.2.2.4 « Compléments d'informations relatifs au bilan »).

2.5.7 RISQUE LIÉ À L'ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION ET À LA VALORISATION DE LA SOCIÉTÉ

Le cours de l'action de la Société est soumis à la volatilité des marchés financiers et peut être affecté de manière significative par des événements tels qu'une évolution des conditions de marché propres au secteur d'activité de la Société, des annonces effectuées par la Société, la réalisation ou non, ou la réalisation avec retard, par la Société d'étapes scientifiques ou réglementaires dans le développement du projet de cœur artificiel total de CARMAT.

Les marchés financiers ont pu connaître par ailleurs au

cours des dernières années des variations significatives qui pouvaient ne pas refléter les performances opérationnelles ou financières des sociétés cotées.

A cet égard, le cours de bourse de l'action CARMAT a beaucoup varié depuis son introduction en bourse en juillet 2010 ainsi qu'en témoigne le graphique page suivante.

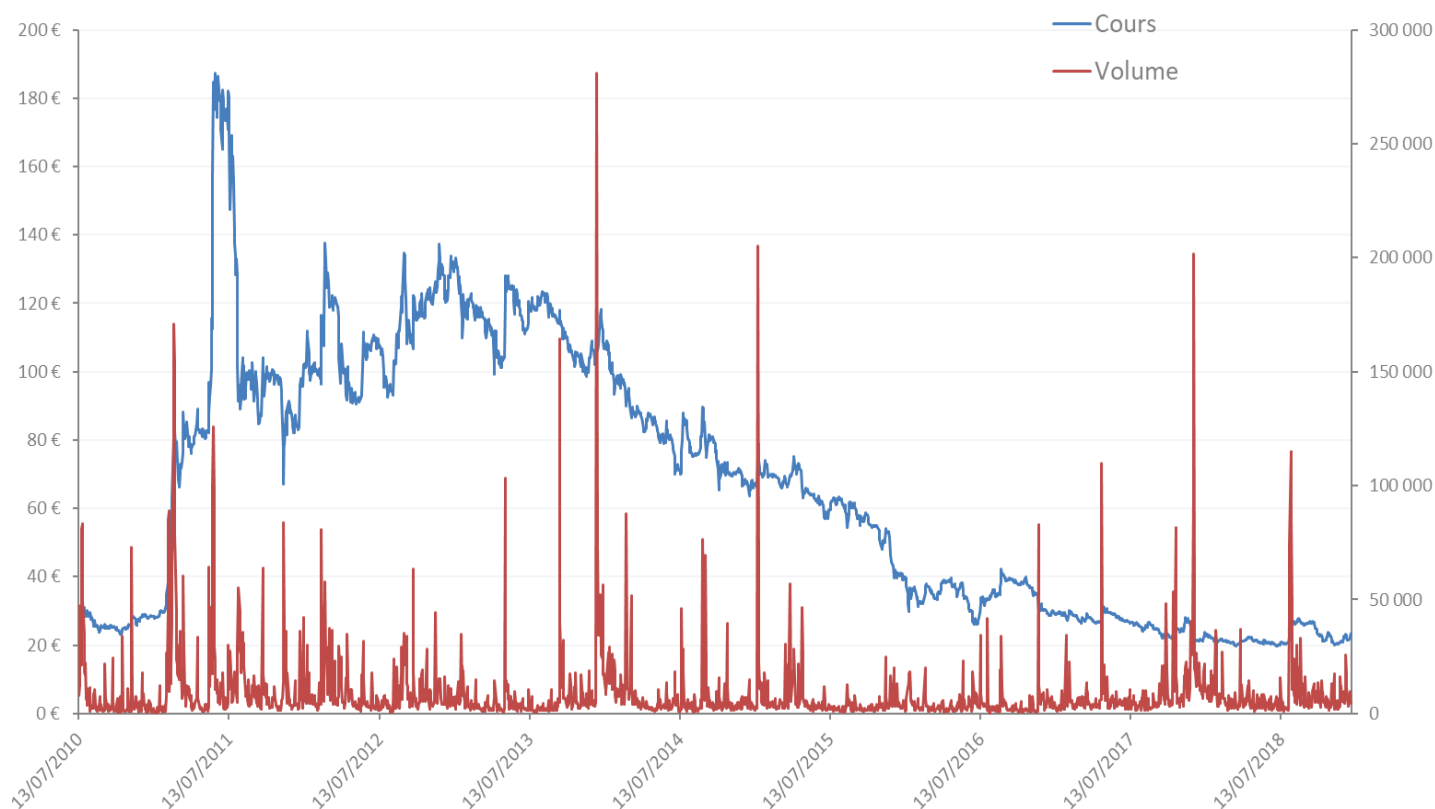
Les fluctuations des marchés boursiers, la conjoncture économique ou tout échec ou retard de la Société dans la réalisation de nouvelles étapes scientifiques ou réglementaires pourraient avoir un effet défavorable significatif sur le cours de bourse et la valorisation boursière de la Société.

2.5.8 RISQUE LIÉ À L'ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION ET À LA VALORISATION DE LA SOCIÉTÉ EN RAISON DU PROFIL DES PATIENTS ET DE LA PATHOLOGIE VISÉS

Le projet de cœur bioprothétique CARMAT vise notamment l'indication de traitement définitif des patients en insuffisance cardiaque biventriculaire terminale (classe NYHA IV – classe Intermacs 1 à 4), c'est à dire les patients dont la maladie est très avancée et dont le pronostic vital est engagé à brève échéance. Le traitement de référence de cette pathologie est aujourd'hui la transplantation cardiaque.

Les performances de la transplantation cardiaque en France en matière de survie à 1 mois sont de 84,8% pour

les patients « jeunes » de 18 à 60 ans, mais de 79,3% pour les patients de plus de 60 ans. À un an, cette survie s'établit à 75,8% pour la première catégorie et à 67% pour la seconde (se référer au paragraphe 1.1.4 « Traitements disponibles » - Transplantation et au rapport annuel 2013 de l'agence de biomédecine référencé dans ce paragraphe). Cette performance relative doit aussi être appréciée en rapport avec le profil de la population éligible à la transplantation, c'est-à-dire des patients dont l'état général est suffisamment bon pour donner les meilleures chances de succès à l'utilisation de greffons cardiaques, compte tenu de leur pénurie. Les patients de l'essai en cours de CARMAT ne sont pas systématiquement éligibles à la transplantation en raison de comorbidités ou de leur âge, et donc encore plus fragiles que la population éligible ou transplantée.



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

À ce jour, aucun traitement de la pathologie visée, disponible ou en étude clinique, n'atteint une survie à 100% à 1 an. Si l'objectif de la Société est bien de proposer une alternative crédible à la transplantation cardiaque, en atteignant une survie au moins comparable, la Société ne prétend pas atteindre des objectifs de survie à 100% à quelque terme que ce soit.

CARMAT a présenté en janvier 2019 les résultats intermédiaires de la première partie de l'étude pivot. L'analyse intermédiaire a porté sur les 10 patients de la première cohorte de l'étude pivot, dont le premier patient a été recruté en août 2016 et le dernier en juillet 2018. Au total, l'étude pivot prévoit l'inclusion de 20 patients souffrant d'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale.

70 % des patients de cette première cohorte ont atteint l'objectif primaire de l'étude correspondant à 6 mois de survie avec la prothèse ou à une transplantation cardiaque réussie dans les mois suivant l'implantation du dispositif CARMAT. A titre comparatif, ce taux n'était que de 50 % au cours de l'étude de faisabilité.

Avec l'essai de faisabilité mené sur 4 patients et l'étude pivot (avec 11 patients implantés au 31 Décembre 2018), le système CARMAT cumule une expérience clinique de 6,8 ans de fonctionnement de la prothèse. Toutefois, durant ces essais, plusieurs patients sont décédés. Malgré des résultats encourageants sur le plan clinique et scientifique, le sujet de la survie est complexe, à forte charge émotionnelle. Il reste encore mal compris des médias, et en conséquence, du public.

Des décès durant les études cliniques à venir sont prévisibles et inhérents au profil des patients et de la pathologie visés. Pris individuellement, un décès ne remet pas en cause le projet si la survie globale définie dans les protocoles d'étude est atteinte ou dépassée. Cependant, tout décès qui serait médiatisé négativement, malgré les efforts - d'une part de réserve, d'autre part d'éducation - de la Société, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le cours de bourse et la valorisation boursière de la Société, ainsi que sur le patrimoine des actionnaires de la Société et sur la capacité de celle-ci à lever de nouveaux capitaux.

2.5.9 RISQUES LIÉS À L'UTILISATION FUTURE DES DÉFICITS REPORTABLES

Au 31 décembre 2018 après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 221 385 242 euros. À ce jour,

ce déficit est indéfiniment reportable sur les bénéfices futurs. En France, pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2012, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le

temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir en matière de fiscalité des sociétés viennent remettre en cause, pour tout ou partie, l'imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à la limiter dans le temps.

2.6 RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

2.6.1 RISQUES LIÉS À L'ABSENCE DE RESSOURCES DE VENTE ET DE MOYENS DE DISTRIBUTION

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a encore qu'une expérience limitée dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Pour permettre le succès de la vente du cœur artificiel bioprothétique à grande échelle, la Société devra adapter son organisation, se développer à l'international, mettre en place un réseau de distribution et procéder au recrutement d'équipes dédiées et qualifiées (notamment pour assurer un support technique et clinique aux centres d'implantation et à leurs patients). C'est dans cette perspective que CARMAT a annoncé le 1er septembre 2016 l'arrivée de Stéphane Piat en qualité de directeur général, en remplacement de Marcello Conviti. Fort de son expérience dans le domaine de la commercialisation de dispositifs médicaux, en particulier au sein de Johnson & Johnson Cordis ou d'Abbott, Stéphane Piat entend mettre en œuvre une stratégie visant la commercialisation par l'intermédiaire d'une force de vente directe dans les principaux pays européens, au moins lors d'une première phase. Dans d'autres pays, tels que les États-Unis, des formes de distributions indirectes

pourraient être envisagées. La Société ne peut toutefois garantir qu'elle pourra conserver ses distributeurs ou conclure de nouveaux contrats de distribution, ni que ces distributeurs consacreront les ressources nécessaires au succès commercial de ses produits.

Par ailleurs, la Société devra assurer la formation de médecins au sein des pays dans lesquels elle souhaite intervenir et donc disposer d'« ambassadeurs » et de centres de formation (se référer au paragraphe 1.5.2 « Stratégie commerciale »).

La Société pourrait ne pas parvenir à mettre en place une structure adéquate ou connaître un retard dans l'organisation des moyens de commercialisation et de distribution ainsi que dans le recrutement et la formation d'équipes de vente ou dans la mise en place de son réseau de distribution.

L'un ou l'autre de ces événements pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

2.6.2 RISQUES RELATIFS À LA NÉCESSITÉ DE CONSERVER, D'ATTIRER ET DE RETENIR LE PERSONNEL CLÉ ET LES CONSEILLERS SCIENTIFIQUES

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de sa direction et de son personnel scientifique clé, en particulier, Stéphane Piat, directeur général, le docteur Piet Jansen, directeur médical, Éric Richez, directeur du développement et Marc Grimmé, directeur technique. La Société n'a conclu à ce jour aucune assurance dite « personne clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès) et la perte de leurs compétences altérerait sa capacité à atteindre ses objectifs. Bien que la Société mène depuis plusieurs années des programmes de gestion et de transfert de la connaissance, constituant ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ simultané de plusieurs

employés importants dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et développement altérerait de manière significative la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter du personnel très qualifié pour le développement de ses activités au fur et à mesure qu'elle s'étendra dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que la fabrication, la commercialisation, le support clinique, le remboursement et les affaires réglementaires.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés

à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

Face à ce risque, la Société a mis en place des systèmes de motivation et de fidélisation du personnel sous la forme de rémunération variable en fonction de la performance et d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société et d'actions de préférence gratuites convertibles en actions ordinaires, bien que rien ne garantisse que ces dispositifs soient suffisants pour permettre à la Société de

retenir ou de recruter le personnel nécessaire. Voir section 5.2.1 « Montant du capital social et catégories d'actions » du document de référence.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés l'empêcherait globalement d'atteindre ses objectifs et aurait ainsi un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

2.6.3 RISQUES LIÉS À LA GESTION DE LA CROISSANCE

La Société prévoit de croître de manière importante et d'étendre à terme le champ de ses activités à la conception et à la réalisation d'autres dispositifs médicaux que le cœur artificiel bioprothétique. Elle sera ainsi obligée d'adapter sa structure organisationnelle et de mettre en œuvre de nouvelles compétences, et elle aura par conséquent besoin de recruter du personnel et d'étendre ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

À cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés

ou de distributeurs qualifiés croissant ;

- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

2.7 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et/ou du groupe.

- page blanche -

3

INFORMATIONS FINANCIERES



3.1 COMMENTAIRES SUR L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE 2018

3.1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Compte de résultat simplifié (en milliers d'euros)	12 mois 2018	12 mois 2017	12 mois 2016
Chiffre d'affaires	0	0	0
Autres produits d'exploitation	722	28	263
Charges d'exploitation	-43 489	-31 063	-24 842
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	-42 766	-31 035	-24 579
Résultat financier	-945	-472	-1 143
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	-43 711	-31 507	-25 722
Résultat exceptionnel	-2	-56	-75
Crédit d'impôt recherche	1 984	2 335	2 817
RÉSULTAT NET	-41 729	-29 228	-22 980

Tableau de flux de trésorerie simplifié (en milliers d'euros)	12 mois 2018	12 mois 2017	12 mois 2016
RESULTAT NET	-41 729	-29 228	-22 980
Capacité d'autofinancement	-39 863	-27 227	-21 573
Flux de trésorerie liés à l'exploitation	-38 174	-24 279	-21 254
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements	-2 308	-3 709	-1 040
Flux de trésorerie résultant des opér. de financement	5 059	57 547	50 465
Variation de trésorerie	-35 421	29 560	28 171
TRESORERIE INITIALE	60 723	31 163	3 012
TRESORERIE FINALE	25 302	60 723	31 163

L'activité de la Société est exclusivement consacrée à la recherche et au développement d'un produit innovant dans le secteur médical. Aucune commercialisation n'est prévue à très court terme.

EVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DE L'EXERCICE

Le cœur artificiel total développé par CARMAT étant encore en phase de développement clinique, la Société n'a enregistré aucun chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2018.

La structure et l'évolution des charges d'exploitation, qui se sont élevées à 43,5 M€ (+40% par rapport à l'exercice 2017), reflètent la réalisation des priorités stratégiques de la Société, et notamment :

- la poursuite du processus de marquage CE mené avec DEKRA, avec la confirmation d'un objectif de soumission du dossier technique en 2019 ;
- la conduite de l'étude pivot dont les résultats positifs de la première cohorte de 10 patients ont été présentés par CARMAT le 15 janvier 2019 ;

- la montée en puissance de la capacité industrielle de la Société avec la certification du nouveau site de production de Bois-d'Arcy et le transfert, au cours de l'exercice, de l'essentiel de la production sur ce site ;

- la poursuite de la transformation de CARMAT en une société industrielle et commerciale, avec notamment le renforcement de sa structure marketing et commerciale ainsi que l'adaptation de son système d'information.

Après prise en compte des autres postes du compte de résultat, et notamment des reprises de provisions d'exploitation (autres produits d'exploitation) de 708,8 K€, du résultat financier de -944,8 K€ et du Crédit d'Impôt Recherche de 2,0 M€, CARMAT enregistre sur l'exercice 2018 une perte de 41,7 M€, contre une perte de 29,2 M€ en 2017.

• Développement clinique

La Société a finalisé la première partie de l'étude pivot (cohorte 1 de 10 patients) et en a communiqué les résultats en Janvier 2019. Ceux-ci sont positifs puisque 70% des patients de cette première cohorte ont atteint l'objectif primaire de l'étude correspondant à 6 mois de survie avec la prothèse ou à une transplantation cardiaque réussie dans les 6 mois suivant l'implantation du dispositif.

Les données recueillies auprès des patients ayant atteint l'objectif primaire de l'étude reconfirment la biocompatibilité de la prothèse CARMAT, déjà prouvée lors de l'étude de faisabilité, et notamment son bon profil de sécurité, jamais atteint par d'autres technologies, avec l'absence d'accident vasculaire cérébral, de saignement gastro-intestinal et d'infection liée au câble percutané. De plus, ces patients ne nécessitaient qu'un traitement anticoagulant léger.

Le recrutement des patients de la 2^{de} partie de l'étude pivot a démarré conformément au protocole, en septembre 2018, dans les centres internationaux (République tchèque, Kazakhstan et Danemark).

A date, le temps de support cumulé du cœur CARMAT dans le cadre de l'étude pivot a atteint 5 ans chez les 11 patients implantés. Ce cumul d'expérience montre la capacité de la technologie CARMAT à apporter une réponse durable aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale, accompagnée d'une nette amélioration de la qualité de vie.

Par ailleurs, CARMAT a également soumis en 2018 à la FDA (Food & Drug Administration, l'autorité de santé des Etats-Unis aux Etats-Unis) un dossier d'autorisation (Investigational Device Exemption - IDE) d'une étude de faisabilité (Early Feasibility Study - EFS). Le dossier est en bonne voie et devra être complété avec des tests de biocompatibilité sur un certain nombre de prothèses en cours de production, ce qui permet à CARMAT d'envisager, en cas de validation par la FDA, un début des implantations chez des patients américains avant la fin de l'année 2019. La sélection des centres cliniques et la formation des comités scientifiques sont en cours.

- Industrialisation et production

Au cours de l'exercice, CARMAT a mis en service et obtenu la certification de son nouveau site de production de Bois d'Arcy. Le transfert de la production du site de Vélizy au site de Bois d'Arcy sera complètement finalisé au cours du premier trimestre 2019.

L'analyse des données collectées, représentant plus de 20 ans de fonctionnement cumulé de la prothèse entre étude clinique et tests de fiabilité sur bancs d'essais, a permis d'identifier des points d'amélioration à apporter au processus de fabrication.

La mise en œuvre de ces actions correctives a nécessité une suspension de la production et par conséquent des implantations durant le 4^{ème} trimestre 2018. La production a repris début 2019 et les nouvelles prothèses seront disponibles dès le mois d'avril 2019.

A terme, plusieurs centaines de prothèses pourront être produits annuellement sur le site de Bois d'Arcy.

- Développement commercial

En vue du lancement commercial de la prothèse en Europe (post marquage CE), CARMAT a également étoffé ses équipes marketing et commerciale, lesquelles travaillent de concert avec l'ensemble de l'organisation, pour assurer le moment venu un lancement commercial optimal, en Europe, puis aux Etats-Unis.

- Gouvernance et management

Au cours de l'exercice, CARMAT a étoffé sa gouvernance et son management avec des profils expérimentés, correspondant à l'internationalisation de son projet :

- la nomination, au mois de décembre 2018, de Jean-Pierre Garnier en tant que nouveau Président du conseil d'administration : scientifique et chef d'entreprise, Docteur en pharmacologie et titulaire d'un MBA (Master in Business Administration) de l'université de Stanford, Jean-Pierre Garnier a notamment été Président du groupe pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) de 2000 à 2008, et Président d'Actelion (biotechnologies) de 2011 à 2017.

- la nomination de M. Pierre Bastid au poste d'administrateur indépendant.

- la nomination de Thierry Dupoux au poste de Directeur Qualité Sénior et celle de Pascale d'Arbonne au poste de Directrice Administrative et Financière, tous deux ayant une solide expérience, y compris à l'international, dans le secteur de la Santé.

STRUCTURE FINANCIERE RENFORCEE

Au 31 décembre 2018, la trésorerie de la Société s'élevait à 25,3 M€, contre 60,7 M€ à fin 2017.

En outre, CARMAT bénéficie notamment :

- d'une ligne de financement flexible en fonds propres, mise en place avec Kepler Cheuvreux, dans le cadre de laquelle elle disposait au 31 décembre 2018 d'une capacité de tirage de 24,2 M€ (cette capacité pouvant être exercée en fonction des besoins et des conditions de marché jusqu'à fin septembre 2020) ; et

- d'un financement non dilutif de la Banque Européenne d'Investissement (BEI) via un prêt de 30 M€ accordé sous conditions le 17 décembre 2018. A la clôture de l'exercice 2018, CARMAT n'avait pas encore fait usage de ce prêt.

Compte tenu de ces éléments, la Société est confiante dans sa capacité à mener à bien son développement clinique et la préparation de la phase commerciale.

3.1.2 INVESTISSEMENTS RÉALISÉS OU À VENIR

PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS RÉALISÉS AU COURS DES 3 DERNIERS EXERCICES

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2018, la Société a enregistré des dépenses d'investissements pour un montant de 2,3 M€ correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 2 176 599 euros, liées principalement à la finalisation des aménagements du nouveau site de production de Bois d'Arcy ;
- immobilisations incorporelles, pour un montant de 116 700 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2017, la Société avait largement accru ses dépenses d'investissements pour un montant de 3,5 M€ correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 3 528 393 euros, liées principalement à l'acquisition de moyens de mesures et de contrôles et outillages industriels, et aux travaux d'aménagement en cours du nouveau site de production de Bois d'Arcy, et ce pour un montant de 2 760 389 euros ;
- immobilisations incorporelles, pour un montant de 30 243 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

Au cours de l'exercice comptable clos le 31 décembre 2016, la Société avait engagé des nouvelles dépenses d'investissements pour un montant de 1,1 M€ correspondant à des :

- immobilisations corporelles pour un montant de 977 980 euros, liées principalement l'acquisition de moyens de mesures et de contrôles et outillages industriels, à des travaux d'aménagement des locaux et à l'acquisition de matériels informatiques ;
- immobilisations incorporelles, pour un montant de 118 177 euros, correspondant à l'acquisition de licences et de logiciels informatiques.

PRINCIPALES IMMOBILISATIONS EN COURS

Les immobilisations corporelles en cours à la clôture de l'exercice 2018 s'élèvent à 1,6 M€ et concernent la fin des aménagements du nouveau site de production de Bois d'Arcy.

PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS ENVISAGÉS

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

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

Pour mémoire, l'analyse des données collectées, représentant plus de 20 ans de fonctionnement cumulé de la prothèse entre étude clinique et tests de fiabilité sur bancs d'essais, a permis d'identifier des points d'amélioration à

apporter au processus de fabrication.

La mise en œuvre de ces actions correctives a nécessité une suspension de la production et par conséquent des implantations durant le 4ème trimestre 2018. La production a repris début 2019 et les nouvelles prothèses implantables seront disponibles dès le mois d'avril 2019.

3.1.4 EVOLUTION PRÉVISIBLE, PERSPECTIVES D'AVENIR ET ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

Conformément à sa stratégie, CARMAT poursuit ses développements cliniques (étude pivot en Europe et discussions en cours avec la FDA pour le démarrage d'une early feasibility study aux Etats-Unis (cf. section 3.1.1).

Les données cliniques de l'étude pivot constitueront le dernier élément restant à apporter au dossier de

marquage CE avant sa soumission à l'organisme de certification DEKRA, que CARMAT envisage début 2020.

L'obtention du marquage CE ouvrirait la voie à la commercialisation de la prothèse en Europe.

Sur le plan financier, la Société a procédé fin Janvier 2019 au tirage de la première tranche (soit 10 millions d'euros) de l'emprunt de 30 millions d'euros accordé par la BEI en Décembre 2018.

PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale n'a eu lieu depuis la clôture de l'exercice au 31 décembre 2018.

La Société se consacre exclusivement aux essais cliniques nécessaires à la mise au point du projet de cœur artificiel

bioprothétique et à la constitution du dossier de marquage CE, en vue de sa commercialisation.

PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE BÉNÉFICES

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

3.1.5 RÉSULTATS ANNUELS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

TABLEAU DES RÉSULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(en euros)	31 déc. 2018	31 déc. 2017	31 déc. 2016	31 déc. 2015	31 déc. 2014
<u>Capital en fin d'exercice</u>					
Capital social	371 036,76	360 661,76	241 277,76	183 117,40	175 200,80
Nombre des actions ordinaires existantes	9 275 919	9 016 544	6 031 944	4 577 935	4 380 020
Nombre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligation	-	-	-	-	-
- par exercice de droit de souscription	1 246 750	943 025	852 140	466 610	640 875
<u>Opérations et résultats</u>					
Chiffre d'affaires hors taxes	0	0	0	0	0
Résultat avant impôts, participation et dotations	-42 784 848	-30 020 856	-25 378 370	-20 229 406	-19 975 189
Impôts sur les bénéfices	1 983 916	2 334 690	2 817 116	3 148 534	2 209 185
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultats après impôts, participation et dotations	-41 729 066	-29 227 910	-22 980 178	-17 545 761	-18 263 056
Résultat distribué	-	-	-	-	-
<u>Résultat par action</u>					
Résultat après impôts, participation mais avant dotations	-4,40	-3,07	-3,74	-3,73	-4,06
Résultat après impôts, participation et dotations	-4,50	-3,25	-3,81	-3,83	-4,17
Dividende distribué à chaque action	-	-	-	-	-
<u>Personnel</u>					
Effectif moyen employé pendant l'exercice	90	70	56	48	47
Montant de la masse salariale de l'exercice	6 819 510	5 220 243	4 371 200	4 069 741	3 792 937
Montant des avantages sociaux de l'exercice	3 906 890	2 163 452	1 803 184	1 611 888	1 272 566

3.1.6 PROPOSITION D'AFFECTATION DU RÉSULTAT

Nous vous proposons de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous ont été présentés.

Ces comptes font apparaître une perte nette de 41 729 066 euros.

Nous vous proposons d'affecter cette perte au poste Report à nouveau, dont le solde serait porté de -145 751 009 euros à - 187 480 075 euros.

3.1.7 HISTORIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDE

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du code général des impôts, il est rappelé qu'aucune distribution de dividendes n'a eu lieu au titre des trois derniers

exercices.

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de

dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

3.1.8 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIÉES

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

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

Pour mémoire, au cours de l'exercice 2018, CARMAT a mis en service et obtenu la certification de son nouveau site de production de Bois d'Arcy. Le transfert de la production du site de Vélizy au site de Bois d'Arcy sera complètement finalisé au cours du premier trimestre 2019.

Il permettra une production à plus grande échelle avec un meilleur rendement pour satisfaire aux besoins des essais cliniques et du lancement commercial.

QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

Dans le cadre de la recherche de matériaux non thrombogènes*, CARMAT a décidé de suivre une voie originale ouverte par l'expérience des valves biologiques du Professeur Alain Carpentier, en utilisant du péricarde animal traité chimiquement pour le rendre inerte et biologiquement stable, de façon à éviter tout rejet par le corps humain.

Dans la conception et la fabrication du cœur artificiel bio-prothétique, la Société est donc soumise à des risques chimiques et biologiques la contraignant à mettre en place des mesures de prévention et de protection des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation et la mise au rebut de matières dangereuses. La Société estime être en règle avec ces réglementations.

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

Société titulaire du bail	Adresse	Nature des locaux	Surface	Date d'entrée en vigueur	Echéance
CARMAT SA	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	1 053 m ²	1 février 2009	31 janvier 2027
CARMAT SA	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	1 octobre 2010	30 septembre 2019
CARMAT SA	36, avenue de l'Europe Immeuble l'Étendard Energy III 78140 Vélizy-Villacoublay	Locaux d'activité	595 m ²	1 juillet 2011	31 mars 2022
CARMAT SA	9, rue René Clair Batiment G Sis parc Spirit Meliers III 78390 Bois d'Arcy	Locaux d'activité	1 558 m ²	7 décembre 2017	6 décembre 2027

3.1.9 INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE PAIEMENT

INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE PAIEMENT DES DETTES FOURNISSEURS

Conformément aux dispositions des articles L.441-6-1 et D.441-4 du code de commerce, nous portons à votre connaissance les informations suivantes sur les délais de paiement de nos fournisseurs :

Au 31 décembre 2018, les dettes envers les fournisseurs représentent un total de 3 281 077 euros, rapprochées comme suit des montants figurant aux états financiers :

(en euros)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Dettes fournisseurs et comptes rattachés figurant au passif	7 615 547	5 825 388
Moins : postes fournisseurs débiteurs inscrits à l'actif du bilan	0	-13 342
Moins : Charges à payer incluses sous cette rubrique	-4 334 470	-2 131 654
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	0	0
Charges à payer incluses sous cette rubrique	0	0
SOIT	3 281 077	3 680 392

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

(en euros)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Echues (incluant les fournisseurs débiteurs)	404 414	606 658
Dettes échéance au 31 janvier	2 876 663	3 073 734
Dettes échéance au 28 février	0	0
Dettes échéance au et après le 31 mars	0	0

Détail des dettes échues à la date de clôture de l'exercice

Article D.441 I.-1° : Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu

(en euros)	0 jour	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	> 90 jours	Total
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées	34					
Montant total des factures concernées (TTC)	258 520	0	0	0	0	0
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)	0,70 %	0	0	0	0	0
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes litigieuses						
Nombre de factures concernées	1 facture pour un montant de 145 894 euros TTC					

3.1.10 CONTRATS IMPORTANTS

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

- une convention de redevances (Royalties Agreement) signée le 24 juin 2008 et modifiée par avenant du 5

INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE RECOUVREMENT DES CRÉANCES CLIENTS

Non applicable.

février 2010 entre CARMAT, le Professeur Alain Carpentier et la société Matra Défense (filiale d'Airbus Group) : se référer au paragraphe 5.6 « Conventions réglementées » ;

- un contrat de licence exclusive avec l'Université Pierre et Marie Curie portant sur le brevet n° 8800381 : se référer au paragraphe 1.5.4 « Innovation et gestion de la R&D » ;

- un contrat de licence exclusive avec le Centre technique des industries mécaniques portant sur le brevet n° 2760973 : se référer au paragraphe 1.5.4 « Innovation et gestion de la R&D » ;
- un contrat-cadre d'aide au projet d'Innovation stratégique industrielle (ISI) CARMAT et un contrat bénéficiaire au projet CARMAT conclus le 24 juillet 2009 pour un montant total consenti par Bpifrance de 33,0 millions d'euros ;
- un contrat de financement non dilutif conclu en décembre 2018 avec la Banque Européenne d'Investissement pour un montant de 30,0 millions d'euros.

CONTRAT CADRE AVEC BPI FRANCE

Conditions initiales du contrat

La Société a conclu avec Bpifrance le 24 juillet 2009 un contrat-cadre d'aide au projet CARMAT d'innovation stratégique industrielle (ISI). Aux termes de ce contrat, Bpifrance a consenti de verser un montant total de 33,0 millions d'euros dont 18,5 millions d'euros au titre des subventions et 14,5 millions d'euros d'avances remboursables, payables au fur et à mesure du franchissement d'étapes clés définies au contrat, la dernière étant l'obtention du marquage CE.

La Société agit comme chef de file du projet et perçoit ainsi l'intégralité des avances remboursables et 17,4 millions d'euros de subventions, soit 31,9 millions d'euros, le solde de 1,1 million d'euros étant perçu par les quatre partenaires associés au projet : Dedienne Santé, PaxiTech, Vignal Artru Industries (groupe Pack'Aero), et Iréis (anciennement HEF R&D).

Dans le cadre du contrat-cadre Bpifrance, chacun des partenaires s'est engagé à mettre les moyens nécessaires pour l'aboutissement du projet de développement du cœur artificiel bioprothétique et de ses composants. En contrepartie, Bpifrance versera ses subventions et ses avances remboursables en fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés.

Comptabilisation et conditions financières

Les subventions sont définitivement acquises par la Société et ne donneront donc pas lieu à remboursement en cas de succès du projet.

Les subventions sont ainsi comptabilisées sur la ligne « Subventions d'exploitation » du compte de résultat.

Les avances remboursables devront être remboursées par CARMAT selon les modalités décrites aux paragraphes ci-dessous. Les avances remboursables sont ainsi comptabilisées au passif du bilan sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées ».

Les intérêts correspondants sont présentés au passif du

bilan sous la rubrique « Emprunts et dettes financières diverses ».

Par avenant au contrat initial, avenant signé en septembre 2013, il a été convenu de calculer le montant des retours financiers dus par CARMAT en fonction de seuils de chiffres d'affaires générés par les produits et services issus du projet (produits et services de référence).

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

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

Si le seuil S1 tel que défini ci-dessus est atteint, CARMAT versera à Bpifrance, au plus tard le 30 juin de chaque année suivant l'année de référence, les sommes forfaitaires de :

Année 1 au plus tard le 30 juin	184 000 €
Année 2 au plus tard le 30 juin	368 000 €
Année 3 au plus tard le 30 juin	1 472 000 €
Année 4 au plus tard le 30 juin	2 784 000 €
Année 5 au plus tard le 30 juin	8 316 000 €
Année 6 au plus tard le 30 juin	11 300 000 €

Le remboursement s'effectue au moyen de versements déterminés comme ci-dessus, en fonction des résultats d'exploitation par CARMAT des produits issus du projet, au vu des rapports annuels d'exploitation.

Si le seuil S1 n'est pas atteint, CARMAT ne versera pas à Bpifrance les sommes prévues ci-dessus.

À partir de l'année 2 et pour toutes les années suivantes, si une baisse de chiffre d'affaires supérieure à 20% par rapport aux prévisions actualisées (en 2013) telles que définies dans le tableau ci-dessous devait intervenir, ces montants seraient alors plafonnés.

Dans une telle hypothèse, CARMAT produira de nouvelles prévisions permettant d'établir un nouvel échéancier de remboursement avec Bpifrance.

L'accroissement des chiffres d'affaires des produits et services de référence par rapport aux chiffres d'affaires prévisionnels n'aura pas d'incidence sur les montants forfaitaires définis ci-dessus.

En tout état de cause, si aucun remboursement dû au titre du présent article n'est intervenu dans un délai de 10 années à compter du dernier versement de l'aide tel que prévu au contrat bénéficiaire d'avance remboursable, CARMAT sera délié de toute obligation de versement des retours financiers et le présent contrat sera résilié de plein droit sans autre formalité, sous réserve que CARMAT ait souscrit à toutes ses obligations. Le franchissement du

seuil S1 avant cette date imposera à CARMAT d'effectuer les versements forfaitaires définis ci-dessus uniquement jusqu'à l'échéance de cette même date.

Lorsque le remboursement de l'avance remboursable a été effectué conformément aux dispositions ci-dessus, CARMAT versera à Bpifrance, pendant l'année après la date de la terminaison dudit remboursement et dès lors qu'il aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes généré par l'exploitation des produits et services de référence égal ou supérieur à 2 milliards d'euros, 2,5% du chiffre d'affaires annuel généré l'année précédente par l'exploitation des produits et services issus du projet.

Les sommes correspondantes seront dues sur tout chiffre d'affaires réalisé jusqu'à l'atteinte d'un plafond de retours financiers cumulés de 50 millions d'euros en valeur courante ou si celui-ci est atteint avant les 8 ans.

Synthèse des subventions et avances remboursables reçues et restant à percevoir au 31 décembre 2018

Le contrat Bpifrance prévoit le versement d'une somme totale de 17,4 millions d'euros au titre de subventions, dont l'intégralité a été perçue à la clôture de l'exercice 2018.

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

CONTRAT DE FINANCEMENT BANQUE EUROPEENNE D'INVESTISSEMENT (BEI)

L'accord financier signé avec la BEI permet à CARMAT d'emprunter jusqu'à 30 millions d'euros, en trois tranches de 10 millions d'euros chacune.

Dans le contexte des résultats intermédiaires positifs de la première partie de l'étude pivot, publiés le 15 janvier dernier par CARMAT, la Société a pu d'ores et déjà procéder, le 31 janvier 2019, au tirage de la première tranche du prêt BEI, soit 10 millions d'euros.

Le tirage de la deuxième et de la troisième tranche est conditionné à l'atteinte d'étapes techniques et financières, dont le bon déroulement des études cliniques et/ou des levées de fonds supplémentaires.

Les sommes empruntées portent intérêt à un taux fixe moyen de 8% pour la première tranche, 8% pour la deuxième tranche et 5% pour la troisième tranche. Le remboursement de chaque tranche s'effectue « in-fine », soit cinq ans après la date de tirage de la tranche concernée. Le contrat de prêt prévoit certains engagements d'information et opérationnels (tels que des limitations quant à l'endettement autorisé, les opérations de croissance externe autorisées, etc.) dont le non-respect permettrait à la BEI, si elle l'estimait nécessaire, de déclarer l'exigibilité

anticipée du crédit.

La survenance de certains changements d'actionnariat ou d'un changement de management non agréés par avance par la BEI permettrait également à la BEI, si elle l'estimait nécessaire après discussion avec la Société, de déclarer l'exigibilité anticipée du crédit.

Le crédit n'est pas assorti de sûretés. Toute nouvelle filiale du groupe qui viendrait à devenir matérielle au titre du contrat financier, devra devenir caution personnelle de la Société. A ce jour, CARMAT n'a aucune filiale.

Par ailleurs la Société a signé avec la BEI un accord de royalties (royalty agreement) prévoyant le versement à la BEI d'une rémunération complémentaire fonction de la performance commerciale de la Société. Cet accord court sur une durée de 13 ans à partir de l'année au cours de laquelle les ventes cumulées de CARMAT atteindront 500 000 euros. A tout moment, la Société peut décider de mettre un terme au contrat de royalties en payant une somme forfaitaire (déduction faite des royalties déjà payés), fonction du montant emprunté et de l'année de la décision.

En cas de survenance de certains événements (en particulier en cas de déclaration de l'exigibilité anticipée du crédit par la BEI ou si un nouvel actionnaire venait à détenir 33% des droits de vote de CARMAT), la BEI pourrait, si elle l'estimait nécessaire, demander à CARMAT le paiement anticipé des royalties à hauteur d'un certain pourcentage du montant du crédit effectivement tiré (ce pourcentage progressif allant de 100% du montant emprunté si l'évènement survient au cours des quatre premières années du contrat financier, à 160% si l'évènement survient après la onzième année).

AUTRES CONTRATS IMPORTANTS

Edwards Lifesciences

Un accord d'une durée initiale d'un an renouvelable automatiquement chaque année, a été conclu au 4e trimestre 2010 entre CARMAT et Edwards Lifesciences, numéro un mondial dans le secteur des valves cardiaques et dans la surveillance hémodynamique, pour l'utilisation et la fourniture de valves cardiaques biologiques Carpentier-Edwards dans le projet de cœur artificiel bioprothétique CARMAT.

Invivio Limited

Un accord d'une durée de 12 ans a été conclu au 3e trimestre 2012 entre CARMAT et Invivio Limited pour la fourniture et l'utilisation de matériau polymère PEEK-OP-TIMA®. Ce matériau est utilisé par CARMAT pour ses caractéristiques de biocompatibilité, certifié implantable longue durée, et pour ses propriétés mécaniques. Les sous-ensembles structurels de la prothèse sont usinés à partir de ce matériau.

3.2 COMPTES ANNUELS 2018

3.2.1 COMPTES 2018

COMPTE DE RESULTAT

Compte de résultat	31 décembre 2018		31 décembre 2017
(en euros)	France	Exportation	Total
PRODUITS D'EXPLOITATION			
Ventes de marchandises			
Productions vendues de Biens			
Production vendue de Services			
CHIFFRES D'AFFAIRES NET			
Production stockée			
Production immobilisée			
Subventions d'exploitation (note 3.2.2.5)		14 000	28 000
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges		708 481	
Autres produits			
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)		722 481	28 000
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats de marchandises			
Variations de stock (marchandises)			
Achats de matières premières et autres approvisionnements		6 523 753	2 410 973
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)			
Autres achats et charges externes		24 148 661	19 478 803
Impôts, taxes et versements assimilés		372 399	185 402
Salaires et traitements		6 819 510	5 220 243
Charges sociales		3 906 890	2 163 452
Dotations aux amortissements et dépréciations			
- sur immobilisations : dotations aux amortissements (note 3.2.2.4)		919 829	751 822
- sur immobilisations : dotations aux dépréciations			
- sur actifs circulants : dotations aux dépréciations			
Dotations aux provisions (note 3.2.2.4)		716 829	789 922
Autres charges		81 059	61 980
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)		43 488 886	31 062 596
1 - RESULTAT D'EXPLOITATION (I - II)		-42 766 405	-31 034 596
QUOTES-PARTS DE RESULTAT SUR OPERATIONS FAITES EN COMMUN			
Bénéfices attribués ou perte transférée (III)			
Perte ou bénéfice transféré (IV)			
PRODUITS FINANCIERS			
Produits financiers de participations			
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé			
Autres intérêts et produits assimilés			707
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges			
Différences positives de changes		41 149	73 797
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement			
TOTAL (V)		41 149	74 504

Compte de résultat (en euros)	31 décembre 2018		31 décembre 2017
	France	Exportation	Total
CHARGES FINANCIERES			
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions			
Intérêts et charges assimilées			937 512
Différences négatives de change			48 425
Charges nettes sur cession de valeurs mobilières de placement			
TOTAL (VI)			985 937
2 - RESULTAT FINANCIER (V-VI)			-944 788
3 - RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I-II+III-IV+V-VI)			-43 711 193
PRODUITS EXCEPTIONNELS (NOTE 3.2.2.5)			
Produits exceptionnels sur opérations de gestion			
Produits exceptionnels sur opérations en capital			60 198
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges			
TOTAL (VII)			60 198
CHARGES EXCEPTIONNELLES (NOTE 3.2.2.5)			
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			3 424
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			58 564
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions			
TOTAL (VIII)			61 987
4 - RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)			-1 789
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)			
Impôts sur les bénéfices (X) (note 3.2.2.4)			-1 983 916
TOTAL PRODUITS (I+III+V+VII)			823 829
TOTAL DES CHARGES (II+IV+VI+VIII+IX+X)			42 552 895
5 - PERTE (total des produits – total des charges)			-41 729 066
			-29 227 910

BILAN

Bilan actif (en euros)	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
	Brut	Amortissements et dépréciations	Net	Net
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE (TOTAL I)				
Actif immobilisé				
Immobilisations incorporelles (note 3.2.2.4)				
- Frais d'établissement				
- Frais de développement				
- Concession, Brevets et droits similaires	1 978 685	1 888 907	89 777	72 072
- Fonds commercial *				
- Immobilisations en cours				
- Avances et acomptes				
Immobilisations corporelles (note 3.2.2.4)				
- Terrains				
- Constructions				
- Installations techniques Matériels et outillage	8 068 236	5 741 022	2 327 214	1 211 681
- Autres immobilisations corporelles	2 807 037	1 177 835	1 629 202	235 010
- Immobilisations en cours	1 606 508		1 606 508	2 760 389
- Avances et acomptes				
Immobilisations financières ** (note 3.2.2.4)				
- Participations mises en équivalence				
- Autres participations				
- Autres titres immobilisés				
- Prêts				
- Autres immobilisations financières	485 877		485 877	472 542
TOTAL II	14 946 342	8 807 764	6 138 578	4 751 694
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	375 721		375 721	181 706
Créances ***				
- Clients et Comptes rattachés				
- Autres créances (note 3.2.2.4)	4 579 872		4 579 872	3 825 641
- Capital souscrit – appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				
Instruments de trésorerie (note 3.2.2.4)				
Disponibilités	25 301 658		25 301 658	60 722 988
Charges constatées d'avance *** (note 3.2.2.4)	433 318		433 318	367 492
TOTAL III	30 690 569		30 690 569	65 097 827
COMPTES DE REGULARISATION				
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)				
Écarts de conversion actif (VI)				
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V+VI)	45 636 911	8 807 764	36 829 147	69 849 521

* dont droit au bail.

** dont à moins d'un an.

*** dont à plus d'un an.

139 725

Bilan passif	31 décembre 2018	31 décembre 2017
(en euros)		
CAPITAUX PROPRES		
Capital (dont versé : 371 037) (note 3.2.2.4)	371 037	360 662
Primes d'émission, de fusion, d'apport (notes 3.2.2.3 et 3.2.2.4)	194 560 697	189 541 644
Écarts de réévaluation		
Réserves		
- Réserve légale		
- Réserves statutaires ou contractuelles		
- Réserves réglementées		
- Autres réserves	29 840	
Report à nouveau	-145 751 009	-116 523 099
Résultat de l'exercice (Bénéfice ou perte)	-41 729 066	-29 227 910
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
TOTAL I	7 481 498	44 151 297
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées (note 3.2.2.4)	13 056 577	13 056 577
TOTAL II	13 056 577	13 056 577
PROVISIONS		
Provisions pour risques		
Provisions pour charges (notes 3.2.2.4 et 3.2.2.5)	991 440	983 135
TOTAL III	991 440	983 135
DETTES *		
Dettes financières		
- Emprunts obligataires convertibles		
- Autres emprunts obligataires		
- Emprunts auprès d'établissements de crédit		
- Concours bancaires courants		
- Emprunts et dettes financières diverses (note 3.2.2.4)	4 651 634	3 714 150
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes d'exploitation (note 3.2.2.4)		
- Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 615 547	5 825 388
- Dettes fiscales et sociales	2 985 907	2 118 974
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés (note 3.2.2.4)		
Autres dettes (note 3.2.2.4)	46 544	
COMPTES DE REGULARISATION		
Produits constatés d'avance * (note 3.2.2.4)		
TOTAL IV	15 299 631	11 658 512
Écarts de conversion du passif		
TOTAL V		-
TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	36 829 147	69 849 521
* dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an.	10 647 998	7 944 362

TABLEAU DE FLUX

Tableau de flux	31 décembre 2018	31 décembre 2017
(en euros)		
Résultat net	-41 729 066	-29 227 910
Dotations aux amortissements et provisions	1 636 615	1 541 744
Reprises sur amortissements et provisions	-708 481	-42 847
Plus ou moins values sur cession d'actifs		
Subventions d'investissements virées au résultat		
Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	937 484	501 650
CAPACITE D'AUTOFINANCEMENT	-39 863 448	-27 227 364
Dettes fiscales et sociales	866 933	512 352
Dettes fournisseurs	1 790 159	2 236 651
Autres dettes	46 544	
Produits constatés d'avance		
Stocks et en-cours		
Avances et acomptes versés sur commande	-194 015	-166 561
Autres créances	-754 231	402 667
Créances clients		
Charges constatées d'avance	-65 826	-36 410
DECALAGES DE TRESORERIE D'EXPLOITATION (VARIATION DU BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT)	1 689 564	2 948 699
FLUX DE TRESORERIE LIE A L'EXPLOITATION	-38 173 884	-24 278 664
Acquisition d'immobilisations corporelles	-2 176 599	-3 528 393
Acquisition d'immobilisations incorporelles	-116 780	-30 243
Acquisition d'immobilisations financières	-13 335	-150 543
Produit de cession d'immobilisations financières		
TRESORERIE LIEE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENTS	-2 306 714	-3 709 179
Augmentation de capital	10 375	119 384
ORA/BSA		
Prime d'émission et réserves	5 048 893	57 428 100
Incorporation des comptes courants		
Dettes financières et avances conditionnées		
TRESORERIE RESULTANT DES OPERATIONS DE FINANCEMENT	5 059 268	57 547 484
VARIATION DE LA TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	-35 421 330	29 559 640
TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE - INITIALE (NOTE 3.2.2.4)	60 722 988	31 163 348
TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE - FINALE (NOTE 3.2.2.4)	25 301 658	60 722 988

3.2.2 ANNEXES AUX COMPTES 2018

Annexe au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 2018, dont le total est de 36 829 147 euros et au compte de résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2018 présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est à néant et dégageant un déficit de 41 729 066 euros.

L'exercice débute le 1er janvier 2018 et se termine le 31 décembre 2018, 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 2018 arrêtés par le conseil d'administration en date du 11 février 2019. Ils sont présentés en euros sauf mention contraire.

3.2.2.1 FAITS CARACTÉRISTIQUES DE LA PÉRIODE

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

- Dans le cadre du contrat d'émission conclu avec la société Kepler Cheuvreux en date du 20 janvier 2015, vingt-cinq souscriptions ont été réalisées entre janvier et décembre pour un total de 242 000 BSA, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 9 680,00 euros, par émission de 242 000 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 euro, émises au prix unitaire moyen de 20,67 euros, assortie d'une prime d'émission d'un montant brut de 4 991 860,00 euros. Compte tenu des frais liés à l'augmentation de capital, d'un montant de 112 672,33 euros, qui sont déduits de la prime d'émission en application de la méthode de comptabilisation préférentielle, le montant net de la prime d'émission au titre de cette augmentation de capital est de 4 888 867,67 euros.
- Deux exercices de BCE ont été réalisés entre janvier et décembre pour un total de 45 BCE 2009-2, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 45,00 euros, par émission de 1 125 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,04 Euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action.
- Un exercice de BSA a été réalisé entre janvier et décembre pour un total de 650 BSA 2009-1, permettant d'augmenter le capital d'un montant de 650,00 euros, par émission de 16 250 actions ordinaires

d'une valeur nominale de 0,04 Euro, émises au prix unitaire de 8 euros, soit avec une prime d'émission de 7,96 euros par action.

L'ensemble des augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice a permis d'augmenter le capital social d'un montant de 10 375,00 euros, par création de 259 375 actions ordinaires nouvelles. Le capital social de la société a ainsi été porté de 360 661,76 euros à 371 036,76 euros. Le montant total des primes d'émission a été porté de 189 541 644 euros à 194 560 697 euros.

La Société maintient l'option pour le Crédit d'Impôt Recherche au titre de l'année 2018. La première option a été exercée au titre de l'année civile 2009 et renouvelée chaque année jusqu'en 2017. Le Crédit d'Impôt Recherche afférent à l'année 2018 a été comptabilisé pour 1 983 916 euros sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat (détail en note 3.2.2.5 de la présente annexe) et figure sur la ligne « autres créances » du bilan.

L'aménagement d'un nouveau site de production, à Bois d'Arcy (Yvelines), initié en 2017, s'est achevé au cours de l'exercice 2018. Il permet d'assurer la montée en puissance de la production, en phase avec les objectifs annoncés de l'étude PIVOT. A la clôture de l'exercice, un montant de 2 923 007 euros a été comptabilisé au poste Installations Techniques Matériels et Outillage au titre des aménagements du site.

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

3.2.2.2 ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

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

3.2.2.3 RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES

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

Principes et conventions générales

Les comptes de la période ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 120-1 et suivants du plan comptable général.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983 ainsi que des règlements CRC relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005 applicables à la clôture de la période.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices.

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

- le niveau de la trésorerie mobilisable au 31 décembre 2018, soit un montant total de 25 301 658 euros ;
- le versement des avances remboursables (1 450 732 euros) restant à percevoir d'ici la fin du programme d'aide Bpifrance signé en 2009, correspondant à l'étape clé n°7 ;
- la possibilité d'utiliser le financement flexible en fonds propres mise en place en septembre 2018 avec Kepler Cheuvreux, dont le solde au 31 décembre 2018 est égal à 24,2 millions d'euros.
- l'obtention d'un financement non dilutif de la Banque Européenne d'Investissement (BEI) accordé le 17 décembre 2018, dont le montant total au 31 décembre 2018 s'élève à 30,0 millions d'euros.

Le développement industriel et commercial de la Société au-delà de l'obtention du marquage CE occasionnera des besoins financiers complémentaires : financement de l'exploitation courante et de la R&D durant la phase initiale de lancement commercial, besoin en fonds de roulement lié au développement des ventes, investissement destinés à augmenter la capacité de production et à automatiser les process de production. La Société estime, à ce jour, que ces besoins complémentaires pourraient atteindre 100 millions d'euros. Des levées de fonds complémentaires seront nécessaires, au-delà de l'utilisation du solde disponible des lignes de financement en fonds propres Kepler et du prêt BEI.

Informations complémentaires

• Frais de recherche appliquée et de développement

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

• Immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Licence et logiciels	Linéaire	1 à 3 ans
Brevets	Linéaire	15 ans

• Immobilisations corporelles

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Agencements et aménagements	Linéaire	9 à 10 ans
Installations techniques	Linéaire	3 à 7 ans
Matériels et outillages	Linéaire	2 à 6 ans
Mobilier	Linéaire	8 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

- Immobilisations financières

AUTRES TITRES IMMOBILISES

La Société avait conclu en 2010 un contrat de liquidité dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres CARMAT sans entraver le fonctionnement régulier du marché et sans induire autrui en erreur. À ce titre, la Société avait mis à disposition la somme de 300 000 euros.

La Société a transféré, en date du 19 mai 2016, le contrat de liquidité à la société Gilbert Dupont, pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction.

Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition. Le cas échéant, une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen officiel de bourse du dernier mois précédant la clôture.

AUTRES IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Elles sont constituées :

- de dépôts de garantie versés enregistrés à leur valeur nominale ; et
- du solde des sommes versées au titre du contrat de liquidité sur actions propres.

- Créances et dettes

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale. Les créances sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciations éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les créances et dettes en devises sont converties en euros sur la base du cours de change à la date de la facture.

- Stocks

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

- Disponibilités en euros

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

- Disponibilités en devises

Les liquidités disponibles en devises sont converties en

euros sur la base du dernier cours de change précédant la clôture de l'exercice. Les écarts de conversion sont directement comptabilisés dans le résultat de l'exercice en perte ou en gain de change.

- Instruments de trésorerie

Ils comprennent les comptes à terme figurant à l'actif pour leur valeur d'acquisition, augmentés des intérêts courus acquis à la date de clôture de l'exercice.

- Trésorerie et équivalent de trésorerie

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actif « Instruments de trésorerie » et « Disponibilités », diminuée du poste du passif « concours bancaires courants », dans la mesure où les instruments de trésorerie sont disponibles à très court terme et ne présentent pas de risque de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. L'analyse de la trésorerie ainsi définie est fournie au pied du tableau de flux de trésorerie.

- Avances remboursables accordées par des organismes publics

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées ». Les intérêts correspondant sont présentés au passif du bilan en Emprunts et dettes financières diverses.

- Subventions d'exploitation

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention. Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

- Indemnités de départ à la retraite

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle. Ces engagements font l'objet de provisions au passif du bilan.

- Charges de sous-traitance

Le stade d'avancement des contrats de sous-traitance à des tiers de certaines prestations de recherche est évalué

à chaque clôture afin de permettre la constatation en charges à payer du coût des services déjà rendus.

- Frais d'émission de capital

En application de la méthode préférentielle, les frais d'émission de capital sont comptabilisés au bilan, en déduction de la prime d'émission.

3.2.2.4 COMPLÉMENTS D'INFORMATIONS RELATIFS AU BILAN

- Etat des immobilisations

(en euros)	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Poste à poste	Acquisitions
Cessions, brevets et droits similaires *	1 861 904	107 930	8 850
Immobilisations incorporelles en cours			
TOTAL	1 861 904	107 930	8 850
Installations techniques, matériel et outillage industriel **	6 328 507	925 351	814 378
Installations générales, agencements, aménagements divers	869 619	1 083 895	477 347
Matériel de bureau et informatique, mobilier	346 667	29 508	
Immobilisations corporelles en cours ***	2 760 389		992 803
TOTAL	10 305 182	2 038 754	2 284 528
Autres immobilisations financières ****	472 541		2 971 649
TOTAL	472 541		2 971 649
TOTAL GENERAL	12 639 628	2 146 684	5 265 027

(en euros)	Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation valeur d'origine fin d'exercice
	Poste à poste	Cessions		
Cessions, brevets et droits similaires *			1 978 684	
Immobilisations incorporelles en cours				
TOTAL			1 978 684	
Installations techniques, matériel et outillage industriel **			8 068 236	
Installations générales, agencements, aménagements divers			2 430 861	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			379 175	
Immobilisations corporelles en cours	2 146 684		1 606 508	
TOTAL	2 146 684		12 481 781	
Autres immobilisations financières ***		2 958 314	485 876	
TOTAL		2 958 314	485 876	
TOTAL GENERAL	2 146 684	2 958 314	14 946 342	

* Ce poste inclut un montant de 411 284 euros comptabilisé au titre de la quote-part de l'apport en nature effectué le 30 septembre 2008, d'un montant total de 960 000 euros, correspondant à l'apport de brevets.

** Ce poste inclut la mise en service de la salle blanche, pour un montant total de 943 582 euros. Ce poste inclut également un montant de 548 716 euros, comptabilisé au titre de la quote-part de l'apport en nature effectué le 30 septembre 2008, d'un montant total de 960 000 euros, correspondant à l'apport de matériels et outillages.

*** Ce poste inclut les travaux d'aménagement du nouveau site de production de Bois d'Arcy, pour un montant de 2 923 007 euros.

**** Ce poste inclut les 2 463 actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité pour 49 007 euros, et également (i) les liquidités non investies en actions propres à la clôture dans le cadre du contrat de liquidité pour 92 352 euros (ii) des dépôts de garantie pour un montant total de 344 518 euros, principalement constitués des dépôts liés aux contrats de location des locaux.

- Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice (en euros)	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Concessions, brevets et droits similaires	1 789 832	99 075		1 888 907
TOTAL	1 789 832	99 075		1 888 907
Installations techniques, matériel et outillage industriel	5 117 234	624 196		5 741 430
Installations générales, agencements, aménagements divers	681 273	174 014		855 287
Matériel de bureau et informatique, mobilier	299 596	22 544		322 140
TOTAL	6 098 103	820 754		6 918 857
TOTAL GENERAL	7 887 935	919 829		8 807 764

- Etat des provisions

Provisions (en euros)	Montant début d'exercice	Augmen- tations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Risques divers					
Pensions et obligations similaires *	274 654	28 314			302 968
Charges sociales sur AGAP **	708 481	688 472	708 481		688 472
TOTAL	983 135	716 786	708 481		991 440
Dépréciation des autres titres immobilisés					
TOTAL	0	0	0		0
TOTAL GENERAL	983 135	716 786	708 481		991 440
Dont dotations et reprises d'exploitation		716 786	708 481		
Dont dotations et reprises financières					

* Voir note 3.2.2.6

** Voir note ci-après Provision pour charges

- Etat des échéances des créances et des dettes

Etats des créances (en euros)	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	6 896	6 896	
Impôts sur les bénéfices *	2 034 203	2 034 203	
Taxe sur la valeur ajoutée	2 485 154	2 485 154	
Débiteurs divers	53 618	53 618	
TOTAL	4 579 871	4 579 871	

* La créance correspond :

- au CIR de l'année 2018 pour un montant de 1 983 916 euros,

- au CICE au titre de l'année 2018 pour un montant de 50 287 euros.

Etats des dettes (en euros)	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers	4 651 634		4 651 634	
Fournisseurs et comptes rattachés	7 615 547	7 615 547		
Personnel et comptes rattachés	1 447 603	1 447 603		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 448 959	1 448 959		
Taxe sur la valeur ajoutée	52 940	52 940		
Autres impôts, taxes et assimilés	36 405	36 405		
Autres dettes	46 544	46 544		
TOTAL	15 299 631	10 647 998	4 651 634	

- Capital

Composition du capital social

Différentes catégories de titres	Valeur nominale en euros	Nombre de titres			
		Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions ordinaires	0,04	9 016 544	259 375		9 275 919
TOTAL		9 016 544	259 375		9 275 919

L'augmentation de capital, par l'exercice de BSA de la part de Kepler Cheuvreux, intervenue au cours de l'exercice 2018 a donné lieu à la création de 242 000 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

L'augmentation de capital, par l'exercice de BSA, intervenue au cours de l'exercice 2018 a donné lieu à la création de 16 250 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

L'augmentation de capital, par l'exercice de BCE, intervenue au cours de l'exercice 2018 a donné lieu à la création de 1 125 actions ordinaires, d'une valeur nominale unitaire de 0,04 Euro.

Variation des capitaux propres

CAPITAUX PROPRES A L'OUVERTURE DE L'EXERCICE	44 151 297
Augmentation de capital par exercice de BCE	9 000
Augmentation de capital par exercice de BSA	161 400
Augmentation de capital par exercice de BSA Kepler	4 888 867
Résultat de l'exercice	-41 729 066
CAPITAUX PROPRES A LA CLOTURE DE L'EXERCICE	7 481 498

Stock-options

Sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 5 avril 2018, le conseil d'administration a décidé, en date du 3 décembre 2018, l'attribution de 46 000 options de souscription d'actions ordinaires, réparties de la façon suivante : 23 000 Options A et 23 000 Options B. Ces options donnent droit, en fonction de l'atteinte de critères de présence et/ou de performance, à souscrire à 46 000 actions nouvelles, représentant 0,50% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 20,35 euros, prime d'émission incluse.

Ces actions pourront être converties en fonction de l'atteinte des critères de performance en un maximum de 421 000 actions ordinaires : 32 000 actions ordinaires au titre des AGAP 2017-01, 40 000 actions ordinaires au titre des AGAP 2017-02, et 349 000 actions ordinaires au titre des AGAP 2017-03.

Plan 2018 :

Sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 5 avril 2018, le conseil d'administration a décidé, en date du 16 avril 2018, l'attribution provisionnelle de 12 080 actions de préférence réparties de la façon suivante : 580 AGAP 2018-01 et 11 500 AGAP 2018-02, puis en date du 27 septembre 2018 l'attribution provisionnelle de 370 actions de préférence (AGAP 2018-03).

Actions de préférence

Plan 2017 :

Sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 27 avril 2017, le conseil d'administration a décidé, en date du 15 mai 2017, l'attribution provisionnelle de 5 250 actions de préférence réparties de la façon suivante : 270 AGAP 2017-01, 1 800 AGAP 2017-02, 3 180 AGAP 2017-03, puis en date du 25 septembre 2017, l'attribution provisionnelle de 560 actions de préférence réparties de la façon suivante : 50 AGAP 2017-01, 200 AGAP 2017-02, 310 AGAP 2017-03.

Ces actions pourront être converties en fonction de l'atteinte des critères de performance en un maximum de 264 500 * actions ordinaires : 58 000 actions ordinaires au titre des AGAP 2018-01, 169 500 * actions ordinaires au titre des AGAP 2018-02 et 37 000 actions ordinaires au titre des AGAP 2018-03.

* : ces chiffres tiennent compte d'un part du départ d'un attributaire d'AGAP 2018-02 et d'autre part de la non atteinte d'un critère de performance attaché aux AGAP 2018-02.

Bons de souscription d'actions

BSA 2009-1

Lors de l'assemblée générale et du conseil d'administration du 8 juillet 2009 et à la suite du conseil d'administration du 8 septembre 2011, 3 096 BSA 2009-1 ont été émis, 556 BSA 2009-1 émis ont été annulés à la suite de la démission d'un administrateur et 1 636 BSA 2009-1 ont été exercés. Il reste au 31 décembre 2018 904 BSA 2009-1 qui donnent droit à souscrire à 22 600 actions nouvelles, représentant 0,24% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 8 euros.

BSA KEPLER CHEVREUX

Par décision du conseil d'administration en date du 9 décembre 2014, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 2 avril 2014, puis par décision du conseil d'administration en date du 12 décembre 2016, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 28 juin 2016, un total de 900 000 BSA ont été émis, dont 742 600 ont été exercés au 20 juillet 2018, date d'échéance du contrat. Les 157 400 BSA non exercés à cette même date sont devenus caducs.

Par décision du conseil d'administration en date du 27 septembre 2018, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 5 avril 2018, 400 000 BSA ont été émis, dont 34 000 ont été exercés au 31 décembre 2018.

Les 366 000 BSA non exercés à cette même date donnent droit à souscrire à 366 000 actions nouvelles, représentant 3,95% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire défini contractuellement entre CARMAT et la société Kepler Chevreux, titulaire des BSA, comme étant égal au cours moyen de l'action au moment du tirage, diminué d'une décote maximale de 6%.

BSA 2017

Par décision du conseil d'administration en date du 15 mai 2017, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 27 avril 2017, 12 000 BSA ont été émis, aucun n'ayant été exercé au 31 décembre 2018. Les 12 000 BSA non exercés à cette même date donnent droit à souscrire à 12 000 actions nouvelles, représentant 0,13% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 30,10 euros.

BSA 2018

Par décision du conseil d'administration en date du 11 juin 2018, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 5 avril 2018, 10 000 BSA ont été émis, aucun n'ayant été exercé au 31 décembre 2018. Les 10 000 BSA non exercés à cette même date donnent droit à souscrire à 10 000 actions nouvelles, représentant 0,11% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 20,93 euros.

TABLEAU RECAPITULATIF DES BSA

	Emis	Souscrits	Caducs	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA 2009-1 AG du 8 juillet 2009	3 096	3 096	556	0	1 636	904	8 juillet 2019
BSA Kepler Chevreux (anciennes tranches)	900 000	900 000	157 400	0	742 600	0	20 juillet 2018
BSA Kepler Chevreux (nouvelles tranches)	400 000	400 000	0	0	34 000	366 000	26 sept. 2020
BSA 2017	12 000	12 000	0	0	0	12 000	15 mai 2027
BSA 2018	10 000	10 000	0	0	0	10 000	11 juin 2028

Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BCE)

BCE 2009-1

Lors de l'assemblée générale et le conseil d'administration du 8 juillet 2009 et à la suite du conseil d'administration du 8 septembre 2011, 3 108 BCE 2009-1 ont été émis intégralement attribués, souscrits et exercés.

BCE 2009-2

Lors de l'assemblée générale et le conseil d'administration du 8 juillet 2009 et à la suite du conseil d'administration du 8 septembre 2011, 7 566 BCE 2009-2 ont été émis, intégralement attribués et souscrits, dont 3 230 ont été exercés et 1 778 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 2 558 BCE 2009-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2018 donnent droit à souscrire à 63 950 actions nouvelles, représentant 0,69% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 8 euros.

BCE 2012-1

Par décision du conseil d'administration en date du 27 juin 2012, sur délégation de compétence de l'assemblée générale mixte en date du 26 avril 2012, 56 500 BCE 2012-1 ont été émis, intégralement attribués et souscrits dont 22 500 sont devenus caducs et ont été annulés. Les 34 000 BCE 2012-1 souscrits et non exercés au 31 décembre 2018 donnent droit à souscrire à 34 000 actions nouvelles, représentant 0,37% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 108,483 euros.

BCE 2012-2

Par décision du conseil d'administration en date du 8 novembre 2012, sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale Mixte en date du 26 avril 2012, 6 700 BCE 2012-2 ont été émis, intégralement attribués et souscrits. Les 6 700 BCE 2012-2 souscrits et non exercés au 31 décembre 2018 donnent droit à souscrire à 6 700 actions nouvelles, représentant 0,07% du capital existant au 31 décembre 2018, au prix unitaire de 122,00279 euros.

TABLEAU RECAPITULATIF DES BCE

	Emis	Souscrits	Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 8 juillet 2009	3 108	3 108	0	3 108	0	9 sept. 2019
BCE 2009-2 AG du 8 juillet 2009	7 566	7 566	1 778	3 230	2 558	8 juillet 2019
BCE 2012-1 AG du 26 avril 2012	56 500	56 500	22 500	0	34 000	27 juin 2022
BCE 2012-2 AG du 26 avril 2012	6 700	6 700	0	0	6 700	8 nov. 2022

- Autres détails du bilan

Avances conditionnées

Le poste d'avances conditionnées est constitué des avances remboursables reçues de Bpifrance, dont le montant total à la clôture de l'exercice est de 13 056 577 euros. La note 3.2.2.6, ci-après, précise les conditions de remboursement de ces avances.

Elles portent intérêts au taux contractuel de 5,59%. Les intérêts courus calculés selon la méthode de la capitalisation s'élèvent à 4 651 634 euros à la clôture de la période et figurent au passif dans la rubrique Emprunts et dettes financières diverses.

Produits à recevoir

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	6 896
Total	6 896

Charges à payer

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Emprunts et dettes financières diverses	4 651 634
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 333 846
Dettes fiscales et sociales	2 278 255
Total	11 263 735

Charges et produits constatés d'avance

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	433 318
Total	433 318

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

- la quote-part des loyers du 1er trimestre 2019 facturés en décembre 2018, pour un montant total de 180 206 euros ;

- la quote-part des abonnements, des redevances de licences informatiques et des primes d'assurance correspondant à la période courant après le 31 décembre 2018, pour un montant total de 253 112 euros.

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

Informations concernant les entreprises liées

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

Dettes fournisseurs et comptes rattachés	377 843
--	---------

Provision pour charges

Deux plans d'attribution d'actions de préférence, en dates du 26 avril 2018 et du 27 septembre 2018, ont permis

l'attribution provisionnelle de 12 450 actions de préférence, pouvant être converties en fonction de l'atteinte des critères de performance en un maximum de 325 000 actions ordinaires. Les dates d'acquisition définitives de ces actions de préférence sont fixées au 16 avril 2019 pour 12 080 actions et au 27 septembre 2019 pour 370 actions. La société a comptabilisé à la clôture de l'exercice, une provision pour charges correspondant au montant de la contribution employeur de 20% qui sera due en 2019, au prorata de la période d'acquisition et basée sur l'estimation de la valeur des actions ordinaires qui pourraient être converties à l'issue de la période d'acquisition.

Les hypothèses de calcul retenues ont été les suivantes :

- Détermination d'un pourcentage d'atteinte de chacun des critères de performance ;
- Valeur d'une action ordinaire de 23,50 euros ;
- Taux de la contribution employeur de 20%.

3.2.2.5 COMPLÉMENTS D'INFORMATIONS RELATIFS AU COMPTE DE RÉSULTAT

- Subventions d'exploitation

La Société a perçu un montant de 14 000 euros au titre d'une subvention d'exploitation reçue de l'Agence nationale de la recherche et de la technologie pour l'emploi d'un doctorant.

La société n'a encaissé aucune subvention de Bpifrance.

- Frais de recherche appliquée et de développement

Les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges. Elles se sont élevées à 27 193 406 euros au cours de l'exercice 2018 contre 20 335 931 au cours de l'exercice précédent. Un changement de méthode de calcul de ces dépenses a entraîné la révision du montant calculé au titre de l'exercice 2017, précédemment valorisé à 17 051 032 euros.

- Crédit d'impôt recherche

Le compte de résultat de l'exercice fait apparaître un crédit d'impôt recherche d'un montant de 1 983 916 euros, correspondant au montant calculé au titre de l'année 2018.

- Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes pris en charge au titre de l'exercice est de 70 600 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 : 70 600 euros (dont 41 850 euros pour PWC et 28 750 euros pour LCA Audit) ;
- honoraires au titre des services autres que la certification des comptes : Néant.

- Produits et charges exceptionnels

Nature	31 décembre 2018	31 décembre 2017
--------	------------------------	------------------------

Produits exceptionnels

- Cession d'immobilisations

- Cession d'actions propres 60 198 59 740

Total 60 198 59 740

Charges exceptionnelles

- Cession d'immobilisations

- Cession d'actions propres 58 564 105 513

- Amendes et pénalités 3 424 9 869

Total 61 987 115 382

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

- Informations concernant les sociétés liées

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

Autres achats et charges externes 384 506

3.2.2.6 ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

- Engagements financiers

Engagements donnés

Un montant total de 13 056 577 euros d'avance remboursable a été reçu à la clôture de l'exercice. Cette somme est remboursable sous condition d'atteinte d'un chiffre d'affaires cumulé au moins égal à 38 000 000 euros. Le contrat Bpifrance prévoit des versements complémentaires sous conditions, par conséquent le montant total des remboursements pourrait excéder le montant de l'avance initialement accordée, dans la limite d'un plafond de 50 000 000 euros.

La Société a signé en date du 24 juin 2008 un contrat de redevances avec le Professeur Alain Carpentier et Matra Défense, respectivement actionnaires à hauteur de 5,91% et de 14,38% au 31 décembre 2018. 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 2018, la commercialisation du Cœur Artificiel « CARMAT » n'ayant pas commencé, aucune redevance n'a été payée par la Société au titre du Contrat.

Par ailleurs la Société a signé avec la BEI un accord de royalties (royalty agreement) prévoyant le versement à la BEI d'une rémunération complémentaire fonction de la performance commerciale de la Société. Cet accord court sur une durée de 13 ans à partir de l'année au cours de laquelle les ventes cumulées de CARMAT atteindront 500 000 euros. A tout moment, la Société peut décider de mettre un terme au contrat de royalties en payant une somme forfaitaire (déduction faite des royalties déjà payés), fonction du montant emprunté et de l'année de la décision.

En cas de survenance de certains événements (en particulier en cas de déclaration de l'exigibilité anticipée du crédit par BEI ou si un nouvel actionnaire venait à détenir 33% des droits de vote de CARMAT), la BEI pourrait, si elle l'estimait nécessaire, demander à CARMAT le paiement anticipé des royalties à hauteur d'un certain pourcentage du montant du crédit effectivement tiré (ce pourcentage progressif allant de 100% du montant emprunté si l'événement survient au cours des quatre premières années du contrat financier, à 160% si l'événement survient après la onzième année).

Engagements reçus

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

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

Engagements en matière de pensions et retraites

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière

d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.

En application de la méthode préférentielle, la provision pour engagements de retraite a été comptabilisée à la date du 31 décembre 2018.

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 salaires de 2% par an ;
- taux de rotation lent ;
- taux d'actualisation de 1,57% par an (contre un taux retenu de 1,30% au 31 décembre 2017 et 1,45% au 30 juin 2018).

Le montant global de la provision s'élève à 302 968 euros à la clôture de la période, en hausse de 28 314 euros sur l'exercice.

• Autres informations

Informations relatives aux dirigeants

AVANCES ET CREDITS ALLOUES AUX DIRIGEANTS

Aucun crédit ou avance n'a été alloué aux dirigeants de la Société au cours de la période, selon les dispositions prévues à l'article R. 123-197 du code de commerce.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS

Le total des jetons de présence comptabilisés au titre de 2018 s'élève à 79 241 euros (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 637 477 euros et se décompose comme suit :

Nature	2018	2017
Salaires bruts	471 295	460 314
Avantages en nature	5 270	9 062
Bonus	160 912	156 000
Rémunérations totales	637 477	625 375

Accroissements et allègements dette future d'impôt

Nature des différentes temporaires	Montant
Déficits reportables	221 385 242

Ce montant comprend :

- le report de la perte fiscale dégagée lors des exercices antérieurs et disponible au 1er janvier 2018, pour un

montant de 177 648 794 euros ;

- la perte fiscale dégagée au titre de l'exercice 2018, pour un montant de 43 736 448 euros.

Effectif moyen

Personnel salarié	2018	2017
Cadres	66	48
Agents de maîtrise et techniciens	15 *	13 ***
Employés	9 **	9 *
Total	90	70

* : incluant 2 intérimaires

** : incluant 1 intérimaire

*** : incluant 5 intérimaires

3.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2018

Aux actionnaires
CARMAT
36 avenue de l'Europe
Immeuble l'Estandard energy III
78140 Vélizy Villacoublay

OPINION

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société CARMAT relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie «Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels» du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

VERIFICATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-4 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES ANNUELS

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

RESPONSABILITES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES ANNUELS

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit.

En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Fait à Neuilly Sur Seine et Paris, le 11 mars 2019

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers
Audit
Thierry Charron

Lison Chouraki
Audit
Lison Chouraki

GOVERNEMENT D'ENTREPRISE



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

4.1.1 COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

L'assemblée générale du 5 avril 2018 a nommé au poste d'administrateur Monsieur Pierre Bastid, et ce pour une durée de 6 années venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Par ailleurs, CARMAT a annoncé le 3 décembre 2018 la cooptation de Monsieur Jean-Pierre Garnier au conseil d'administration de la Société en remplacement de Monsieur Jean-Claude Cadudal, Président du conseil d'administration démissionnaire, pour la durée restant à courir du mandat de ce dernier et sa nomination en qualité de

Président du conseil.

Pour rappel, l'assemblée générale du 27 avril 2017 avait décidé la nomination de Monsieur Stéphane Piat, directeur général de CARMAT depuis le 29 août 2016, en qualité d'administrateur. Le conseil d'administration est ainsi désormais composé de 10 membres, dont 5 administrateurs indépendants.

Le tableau ci-après détaille les informations concernant l'ensemble des membres du conseil d'administration (étant précisé que les informations sur les autres mandats des administrateurs sont celles dont la Société a connaissance et que les sociétés signalées par une * sont des sociétés cotées) :

Nom, prénom ou dénomination sociale du membre et adresse prof.	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions précédemment exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années
M. Jean-Pierre Garnier	1re nomination : 3 décembre 2018 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Président du conseil d'administration	- Président d'Idorsia - Administrateur de Radius Health - Membre du conseil d'administration d'United Technology - Administrateur de la fondation Paul Newman	- Président d'Actelion (jusqu'à son acquisition par Johnson and Johnson en 2017)
M. Stéphane Piat CARMAT 36, avenue de l'Europe 78 941 Velizy Villacoublay	1re nomination : 27 avril 2017 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022	Directeur général Membre du conseil d'administration	Membre du conseil d'administration de Triflo Cardiovascular Inc.	Division vice-president, Global Market Development, au sein de la division Structural Heart d'Abbott Vascular à San Francisco
Professeur Alain Carpentier Hôpital Européen Georges Pompidou 20, rue Leblanc 75 908 Paris Cedex 15	1re nomination : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur	- Président du conseil scientifique de la Fondation Lefoulon-Delalande Institut de France - Membre du conseil d'administration de la Fondation Singer Polignac - Administrateur de l'Association Recherche Scientifique de la fondation Alain Carpentier (ARSFAC)	- Ancien président de l'Académie des sciences
Matra Défense Représenté par Mme Anne-Pascale Guédon Airbus Group 42, avenue Raymond Poincaré 75016 Paris	1re nomination : 20 mars 2015 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur	Néant	Néant

Nom, prénom ou dénomination sociale du membre et adresse prof.	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions précédemment exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années
M. Henri Lachmann Association Marie Lannelongue 133, avenue de la Résistance 92 350 Le Plessis Robinson	1re nomination : 23 décembre 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant	- Membre du conseil de surveillance de Norbert Dentressangle SA* - Président du conseil d'administration du Centre chirurgical Marie-Lannelongue (Association loi de 1901) - Président de l'Institut Télémaque (Association loi de 1901) - Administrateur de la Fondation Entreprendre - Président du comité de campagne de la Fondation Université de Strasbourg	- Administrateur de diverses sociétés du groupe Schneider Electric * - Vice-Président d'honneur du conseil de surveillance de Vivendi SA* - Vice-président et trésorier de l'Institut Montaigne (Association loi de 1901)
Truffle Capital Représenté par Dr Philippe Pouletty Truffle Capital 5, rue de la Baume 75 008 Paris	1re nomination : 7 mai 2010 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur	En tant que Philippe Pouletty : - Président du conseil d'administration d'Abivax SA* - Gérant de Nakostech SARL - Directeur général et administrateur de Truffle Capital - Président d'honneur et administrateur de France Biotech, Association loi de 1901 En tant que représentant de Truffle Capital : - Administrateur de Biokinesis SAS - Administrateur de Pharnext SA* - Administrateur de Deinove SA* - Administrateur de Carbios SA* - Administrateur d'Affluent Medical SA - Président de Nanosive SASU - Administrateur de Holistic Medical SASU - Président de Diaccurate SASU	- Administrateur de Vexim SA* jusqu'en 2017 - Administrateur de Neovacs SA* jusqu'en 2014 - Président et administrateur de Splicos SAS jusqu'à 2013 - Administrateur de Wittycell SAS jusqu'en 2013 - Administrateur de Plasmaprime SAS jusqu'à 2015 - Administrateur d'Immune Targeting Systems Ltd (Royaume-Uni) jusqu'à 2015 - Administrateur d'Altimune (Etats Unis) jusqu'en décembre 2016
M. Pierre Bastid Hougou 480, avenue Louise 1050 Bruxelles Belgique	1re nomination : 5 avril 2018 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023	Administrateur indépendant	- Président de Babalia - Administrateur de Hougou SA - Administrateur de Collectis - Administrateur de Pharnext	Néant
Santé Holdings SRL Représenté par M. Antonino Ligresti NCTM Via Agnello 12 20121 Milan Italie	1re nomination : 12 avril 2016 Échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant	- Actionnaire unique d'Immobiliare Cosio SRL, d'Iniziative Immobiliari Due SRL et d'Iniziative Immobiliari Tre SRL	Néant

Nom, prénom ou dénomination sociale du membre et adresse prof.	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions précédemment exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années
M. Jean-Luc Lemerrier	1re nomination : 2 janvier 2017			
Edwards Lifesciences Chemin du Clusel 1 1261 Le Vaud Suisse	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant	Corporate officer Edwards Lifesciences	Néant
Dr Michael Mack	1re nomination : 2 janvier 2017			
The Heart Hospital Baylor Plano 1100 Allied Drive 4708 Alliance - S. 500 TX 75093 Plano Etats-Unis	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur indépendant	Néant	Néant

À la connaissance de la Société :

- il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs de la Société ;
- aucun administrateur n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur n'a fait l'objet d'une incrimination ou sanction publique officielle prononcée par des

autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années ; et

- aucun administrateur n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

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

4.1.2 BIOGRAPHIE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

ANNE-PASCALE GUÉDON



Anne-Pascale Guédon dispose de plus de 25 ans d'expérience dans l'investissement et les fusions-acquisitions. Elle assure plusieurs postes de direction au sein des sociétés françaises de renom Bouygues, Loxam et Crédit Agricole, et des sociétés internationales GE Capital et Man Group, avant de rejoindre Airbus Group. Elle occupe depuis 2008 le poste de Vice-President Finance Engineering, où elle est notamment en charge de la gestion des fonds avec pour objectif d'investir dans des secteurs diversifiés à l'international, sous forme de joint-ventures ou d'acquisitions.

Anne-Pascale Guédon est diplômée de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC) et de la Société Française des Analystes Financiers (SFAF), et auditeur de la 64e session nationale de l'Institut des Hautes Etudes de Défense

Nationale (IHEDN). Elle est également colonel au sein de la réserve citoyenne de l'Armée de l'air.

DOCTEUR JEAN-PIERRE GARNIER



Scientifique et chef d'entreprise, Jean-Pierre Garnier est diplômé de l'Université Louis Pasteur (doctorat en Pharmacologie) et de l'Université de Stanford (Master in Business Administration). Il a débuté sa carrière en 1975 au sein de la société pharmaceutique Schering-Plough où il a occupé différents postes de direction en Europe avant de devenir Président de leur division américaine. En 1990, il rejoint les laboratoires Smithkline Beecham en qualité de Président de la division pharmaceutique et devient Président Directeur Général en 1999.

En 2000, Jean-Pierre Garnier réalise la fusion de deux des plus grands groupes pharmaceutiques (Smithkline Beecham et Glaxo Wellcome) pour créer GlaxoSmithKline (GSK), dont il assure la présidence jusqu'en 2008. Il a également été Président d'Actelion de 2011 à 2017.

Le « Best Practice Institute » a distingué Jean-Pierre Garnier comme l'un des « top 20 » Directeurs généraux mondiaux. Il est Officier de la Légion d'honneur et Knight Commander of the Order of the British Empire (Chevalier Commandeur de l'ordre de l'Empire Britannique).

PROFESSEUR ALAIN CARPENTIER



Professeur émérite à l'Université Paris-Descartes et « adjunct » professeur au Mount Sinai Medical School à New York, le Professeur Alain Carpentier a apporté des contributions décisives à la chirurgie des valves cardiaques et de l'insuffisance cardiaque. Considéré par la communauté internationale comme le père de la chirurgie valvulaire moderne, il a rompu avec l'utilisation classique de prothèses mécaniques et apporté des solutions biologiques et physiologiques aux problèmes posés par le remplacement des valves cardiaques.

Lauréat du Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale, il reçoit en 2007 le prestigieux Prix Albert Lasker de recherche médicale, qui couronne l'invention des bio-prothèses et la mise au point de techniques de chirurgie plastique et reconstructrice des valves cardiaques.

Le Professeur Alain Carpentier occupe également divers mandats, parmi lesquels Président du conseil scientifique de la Fondation Lefoulon-Delalande Institut de France, Membre du Conseil d'administration de la Fondation Singer Polignac, Administrateur de l'Association Recherche Scientifique de la fondation Alain Carpentier (ARSFAC).

DOCTEUR PHILIPPE POULETTY



Pionnier du secteur de la biotechnologie et des dispositifs médicaux, le Docteur Philippe Pouletty fonde SangStat en 1988, thérapeutique dans la transplantation d'organes cotée au NASDAQ, puis Conjuchem en 1993, société de biotechnologie spécialisée dans la mise au point de médicaments de nouvelle génération à partir de peptides thérapeutiques cotée au Toronto Stock Exchange. Il est également co-Fondateur et Directeur Général de Truffle Capital, Fondateur et Président de Deinove, société de biotechnologie qui développe et produit des composés d'intérêt industriel issus de microorganismes rares, et d'Abivax, société innovante de biotechnologie qui cible le système immunitaire pour éliminer des maladies virales et inflammatoires, Fondateur de Carbios, société de chimie verte qui développe des procédés enzymatiques innovants pour repenser le cycle de vie des plastiques, Co-fondateur et administrateur de Pharnext, société biopharmaceutique leader de la médecine combinatoire, et de Vexim, société innovante de dispositifs médicaux, Président de Diaccurate, société de biotechnologie dans le domaine de l'immuno-modulation, et membre des Conseils d'administration de Myopowers, Biokinesis, Kephalios, ainsi que de toute autre société du portefeuille de Truffle Capital. Philippe Pouletty est Docteur en médecine de l'Université Paris VI, titulaire d'un master en immunologie et en

virologie de l'Institut Pasteur, chercheur postdoctoral de l'Université de Stanford, lauréat 1999 de l'American Liver Foundation et Chevalier de la Légion d'Honneur. Il est également l'ancien Président et Président d'Honneur de France Biotech, l'ancien Vice-Président d'Europabio et l'inventeur de 29 brevets.

HENRI LACHMANN



Henri Lachmann débute sa carrière en 1963 en qualité d'auditeur chez Arthur Andersen. Il rejoint Strafor-Facom 7 ans plus tard, groupe métallurgique français dont il est nommé Président en 1981. Administrateur de Schneider Electric depuis 1996, il devient Président-Directeur Général du groupe en 1999 et a par ailleurs occupé la fonction de Président du Conseil de surveillance à partir de 2006.

Henri Lachmann est diplômé de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC) et titulaire d'un diplôme d'expert-comptable. Il occupe divers mandats d'administrateur, parmi lesquels Vice-Président du Conseil de surveillance de Vivendi, membre du Conseil de surveillance du Groupe Norbert Dentressangle, Administrateur des mutuelles du Groupe AXA, Président du Conseil d'administration du Centre Chirurgical Marie Lannelongue, 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.

PIERRE BASTID



Ancien manager au sein de Schneider Electric puis de Valeo, Pierre Bastid devient en 1998 Vice Président de Thomson Télévision Components France (Groupe Thomson Multimédia). En 2004, via la structure Magenta Participations, il participe avec succès au rachat de Alstom Power Conversion, groupe qui devient par la suite Converteam Group, vendu à General Electric en 2011.

Depuis cette date, Pierre Bastid gère son patrimoine résultant de la vente de ses parts de Converteam.

DOCTEUR ANTONINO LIGRESTI



Le Docteur Antonino Ligresti débute sa carrière au sein de la Clinique médicale de l'Université de Milan, puis de l'Hôpital Fatebenefratelli de Milan. En 1979, suite à l'acquisition progressive de plusieurs établissements de prestige en Lombardie, il crée le premier groupe d'hospitalisation privée en Italie, reconnu pour la qualité de ses services et de l'assistance proposée, ainsi que pour sa coopération avec l'enseignement et la recherche universitaire. En 2003, il rejoint le Conseil d'administration de Générale de Santé, avant d'être nommé Président un an plus tard. Il participe également à la création de l'Institut Européen

d'Oncologie.

Le Docteur Antonino Ligresti est médecin et chirurgien de formation, spécialisé en cardiologie et en médecine interne.

JEAN-LUC LEMERCIER



Disposant de plus de 30 ans d'expérience et de leadership reconnu dans l'industrie du dispositif médical, Jean-Luc Lemercier exerce plusieurs fonctions stratégiques dans le domaine de la cardiologie, notamment au sein du groupe Johnson & Johnson Cordis entre 1996 et 2008, où il crée et dirige la division Structural Heart Disease. Depuis 2017, il occupe le poste de Corporate Vice-Président EMEA, Canada & Amérique Latine chez Edwards Lifesciences.

Jean-Luc Lemercier est diplômé de la faculté de pharmacie de l'Université Claude Bernard Lyon 1.

DOCTEUR MICHAEL MACK



Chirurgien cardiaque de renommée internationale, le Docteur Michael Mack dispose d'une longue expérience dans l'introduction de dispositifs médicaux et de procédures innovants dans le domaine des maladies cardiovasculaires. Il est l'auteur de plus de 650 publications scientifiques et a reçu la Citation Présidentielle du Collège américain de cardiologie (ACC), ainsi que le prix Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) pour « l'œuvre d'une vie ».

Le Docteur Michael Mack est diplômé du Boston College, de l'Université Saint Louis et de l'Ecole médicale du Sud-Ouest de l'Université du Texas. Il est également Directeur

du département Cardiovasculaire du groupe pharmaceutique Baylor Scott & White Health, administrateur du Conseil américain de Chirurgie Thoracique et membre du Comité consultatif de la FDA MDEpiNet (The Medical Device Epidemiology Network Initiative).

STEPHANE PIAT



Spécialiste reconnu du développement commercial des dispositifs médicaux, en particulier dans le domaine de la cardiologie, Stéphane Piat rejoint la société Carmat en qualité de Directeur Général en septembre 2016.

Stéphane Piat débute sa carrière en 1995 au Quartier Général de Becton Dickinson Europe comme Chargé de recherche. Il est nommé Responsable Européen du Business Anesthésie Loco-Régionale 5 années plus tard. Il rejoint Johnson & Johnson Cordis en 2002, où il occupe durant 5 années diverses positions au sein du management, de Business Director France à Directeur Marketing Europe pour la Cardiologie. En 2007, il intègre Abbott Vascular Mid-Size Europe en qualité de Directeur Général, puis est nommé Directeur Général pour la zone EMEA de la société Evalve 2 années plus tard, où il est notamment en charge du développement clinique et commercial d'un nouveau produit de cardiologie interventionnelle, le Mitraclip. En 2014, il devient Division Vice-President, Global Market Development, au sein de la division Structural Heart d'Abbott Vascular à San Francisco.

Stéphane Piat est titulaire d'une Maîtrise en Sciences de Gestion de l'Institut d'Administration des Entreprises (IAE) de Dijon, ainsi que d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS) en Marketing Quantitatif de l'Ecole Supérieure des Affaires (ESA) de Grenoble.

4.1.3 MEMBRES DE LA DIRECTION

STEPHANE PIAT

Cf ci-dessus

DOCTEUR PIET JANSEN



Le Dr Petrus Jansen « Piet » Jansen a une expérience de 20 ans en tant que directeur dans l'industrie du dispositif d'assistance circulatoire. Il commence sa carrière en 1997 comme directeur de recherche clinique pour la Division Novacor d'Edwards Lifesciences, société américaine spécialisée dans les innovations médicales pour les cardiopathies structurelles axées sur le patient.

En 2001, il est nommé Vice-Président chez Jarvik Heart Inc à New-York, où il est responsable des programmes cliniques. De 2004 à 2009, il est Directeur Médical de la société World Heart Corporation.

Le Dr Jansen est titulaire d'un doctorat en médecine de l'université d'Amsterdam et d'un diplôme en médecine de l'université Catholique de Nijmegen.

ÉRIC RICHEZ



Eric Richez rejoint CARMAT en septembre 2014 après avoir effectué l'ensemble de sa carrière dans l'industrie du dispositif médical en Europe.

Eric Richez occupe durant plus de 13 ans de nombreuses responsabilités commerciales et marketing chez Thoratec, leader mondial des dispositifs d'assistance ventriculaire, parmi lesquelles Directeur des Ventes et du Marketing Europe de 2002 à 2011, et Directeur des Ventes EMEA de 2011 à 2013. Par la suite, il rejoint CircuLite, société développant un appareil d'assistance circulatoire destiné au traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, en qualité de Directeur des Ventes Europe du Sud.

Eric Richez est diplômé en Mathématiques et a suivi une formation professionnelle en Commerce et Gestion, ainsi qu'une formation en Gestion des forces de vente.

PASCALE D'ARBONNEAU



Diplômée de l'ESCP Europe, titulaire d'un DEA de Gestion et du Diplôme d'Etudes Supérieures Comptables et Financières, Pascale d'Arbonneau est également maître de conférences à l'Université Paris Diderot. Avant de rejoindre CARMAT fin 2018, Pascale d'Arbonneau était Directrice exécutive au sein du family office Econocom International B.V. (EIBV).

Elle a débuté sa carrière en 1989 comme auditeur chez Coopers & Lybrand (actuellement PWC) avant d'entrer dans l'industrie pharmaceutique en tant que Directrice Finances & IT France chez Johnson & Johnson - MSD (1995-1999). Elle réalise l'essentiel de sa carrière (1999-2016) au sein de GlaxoSmithKline (GSK). Elle débute au poste de Directrice du Contrôle de Gestion France et occupe par la suite plusieurs postes à haute responsabilité au sein du Groupe (Vice-présidente Contrôle financier Pharma Europe de 2006 à 2010, Vice-présidente et Directrice Financière Europe de l'Ouest de 2010 à 2014) avant de devenir Vice-présidente Finance, en charge de l'intégration de la Compliance et du Contrôle au niveau mondial.

MARC GRIMME



Marc Grimmé pilote depuis 1996, en qualité de chef de projet, les études techniques du programme de développement du cœur artificiel bioprothétique Carmat. Il débute sa carrière en 1991 chez MBDA France, où il couvre 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.

Marc Grimmé est diplômé de l'Institut Supérieur d'Electronique et du Numérique.

THIERRY DUPOUX



Thierry Dupoux rejoint CARMAT en juillet 2018 au poste de Directeur Qualité.

Thierry Dupoux est un professionnel expérimenté dans le domaine des dispositifs médicaux avec une expertise forte et approfondie en Assurance Qualité / Affaires Réglementaires et R&D. Ingénieur diplômé de l'Ecole Centrale de Lyon, il a effectué l'essentiel de sa carrière au sein de sociétés du secteur des sciences de la vie telles que General Electric où il est devenu Supply Chain Quality & Compliance Manager pour l'usine de Buc (France) dans son dernier poste. En 2006, il rejoint le Groupe Sorin, aujourd'hui LivaNova, leader mondial de la chirurgie cardiaque et de la neuromodulation. Au cours des 12 dernières années chez LivaNova, il a tenu plusieurs postes

de direction dans les domaines de l'assurance qualité, des affaires réglementaires et de la R&D. Avant de rejoindre CARMAT, il était Vice-Président Monde de l'Assurance Qualité chez LivaNova où il a dirigé l'intégration des systèmes qualité suite à la fusion entre le Groupe Sorin et Cyberonics.

WENZEL HURTAK



Wenzel Hurtak est un professionnel expérimenté des dispositifs médicaux, ayant une large expertise de la R&D et de la production. Ingénieur diplômé en physique et sciences des matériaux de l'Université de Groningen (Pays-Bas), il a effectué l'essentiel de sa carrière au sein de sociétés spécialisées dans les sciences de la vie telles que Cordis, Johnson & Johnson, où il a assuré divers postes de direction dans la production et le génie des procédés, ainsi que dans la R&D avancée. En 2004, il a rejoint Integra LifeSciences Corporation, leader mondial en neurochirurgie et orthopédie, dont il est devenu Vice-Président des opérations européennes. À ce poste, il était responsable de cinq sites de production en Europe et a contribué au développement de plus de dix produits.

Avant de rejoindre CARMAT, Wenzel Hurtak était Directeur de la Division Nouveaux Produits chez Contract Medical International GmbH, leader du développement de produits pour dispositifs mini-invasifs en cardiologie et plusieurs autres applications.

FRANCESCO ARECCHI



Professionnel du marketing disposant d'une solide expérience acquise au sein de sociétés internationales leaders dans le secteur de la santé, Francesco Arecchi rejoint Carmat en septembre 2017. Francesco Arecchi effectue l'essentiel de sa carrière au sein de sociétés spécialisées dans les sciences de la vie telles que Johnson & Johnson et Abbott, où il a occupé divers postes en vente et marketing de produits de rupture en cardiologie comme Cypher et MitraClip.

Avant de rejoindre Carmat, il a occupé le poste de Directeur Produits de la division EMEA Structural Heart chez Abbott. Francesco Arecchi est ingénieur en biomédecine, diplômé de Politecnico Milano (Italie) et titulaire d'un MBA de la Rotterdam School of Management (Pays-Bas).

RAOUIA BOUYANZER



Raouia dispose de près de 16 ans d'expérience dans le domaine de la paie et des ressources humaines. Elle a débuté sa carrière dans un cabinet d'expertise comptable en 1998. En 2001, Raouia intègre Morgan Stanley, où elle occupera pendant plus de 9 ans plusieurs positions dans le contrôle de gestion sociale, la paie et les ressources humaines. Raouia a rejoint CARMAT au stade de "développement" de la société en février 2011 sur un poste de Responsable Administratif et Financier, et a mis en œuvre dès

2012 une politique de ressources humaines.

School et détient un diplôme d'expertise comptable et financière (2001).

Raouia est titulaire d'un Master RH de l'ESSEC Business

4.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

4.2.1 CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du comité d'audit, du comité des

rémunérations ou des comités scientifiques et l'intérêt de la Société.

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

À la date du présent document de référence, il n'existe aucun contrat de services liant les membres du conseil d'administration et de la direction générale à la Société.

4.2.2 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

Historiquement, il n'existait pas d'engagement de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale.

Dans le cadre du protocole d'investissement conclu le 26 février 2016 à l'occasion du placement privé de 50 millions d'euros de la Société, les investisseurs (ALIAD (Air Liquide), Cornovum, Babalia et Santé Holdings SRL) et les

actionnaires historiques (Matra Défense (Airbus Group), les fonds gérés par Truffle Capital, le professeur Alain Carpentier et l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier) s'étaient engagés à ne pas céder leurs titres de la Société (actions détenues à cette date ainsi que celles souscrites dans le cadre du placement privé), directement ou indirectement, sauf accord préalable des investisseurs et actionnaires historiques, et ce jusqu'à la plus proche des deux dates suivantes : (i) 2 ans à compter du règlement-livraison de l'augmentation de capital réservée (soit le 28 avril 2018) et (ii) la date du marquage CE du cœur CARMAT.

4.3 COMITÉS SPÉCIALISÉS

À la date du présent document de référence, la Société a

mis en place les comités suivants :

4.3.1 COMITÉ D'AUDIT

La Société a mis en place un comité d'audit, par décision du conseil d'administration du 8 juillet 2009, pour une durée illimitée. Jusqu'au 3 décembre 2018, date à laquelle M. Jean-Claude Cadudal a quitté ses fonctions, le comité

d'audit était composé de trois membres :

- M. Jean-Claude Cadudal, président du conseil d'administration et président du comité d'audit ;
- M. Henri Lachmann, administrateur indépendant et membre du comité d'audit ;
- Matra Défense, représenté par Mme Anne-Pascale

Guédon, administrateur et membre du comité d'audit.

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

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information et de la communication financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et en particulier :
 - d'évaluer les procédures de contrôle interne ainsi que toutes mesures adoptées en vue de remédier aux éventuels dysfonctionnements significatifs en matière de contrôle interne ;
 - d'examiner les programmes annuels de travaux des auditeurs ;
 - d'évaluer la pertinence de la procédure de suivi des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes et en particulier :
 - d'examiner les hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, d'étudier les comptes sociaux annuels de la Société et les comptes semestriels et, le cas échéant, trimestriels avant leur examen par le conseil d'administration, en ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société ;
 - d'évaluer, en consultation avec les commissaires aux comptes, la pertinence du choix des principes et méthodes comptables ;
 - de consulter les membres du conseil en charge des aspects financiers ainsi que le directeur administratif et financier s'il n'est pas membre du conseil, entre la fin de tout exercice et la date à laquelle le Comité statuera sur les projets de comptes annuels, sur la pertinence des principes et méthodes comptables retenus, l'efficacité des procédures de contrôle comptable et toute autre matière appropriée ;

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

- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes et en particulier :
 - de proposer la fixation de règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes afin de garantir l'indépendance de la prestation de contrôle des comptes fournie par ces derniers en conformité avec les lois, règlements et recommandations applicables à la Société, et en vérifier la bonne application ;
 - d'autoriser tout recours aux commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes ;
 - d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
 - de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Au cours de l'exercice 2018, le comité d'audit s'est réuni 3 fois, notamment pour examiner les comptes établis au titre de l'exercice 2017, pour l'analyse des besoins et des différentes options de financement pour CARMAT ainsi que pour passer en revue les comptes semestriels 2018.

A la date du présent document de référence, le comité d'audit est désormais composé de 2 membres :

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

4.3.2 COMITÉ DES RECRUTEMENTS ET DES RÉMUNÉRATIONS

La Société s'est dotée d'un comité des recrutements et des rémunérations qui est, à la date du présent document de référence, composé de trois membres, nommés par le conseil d'administration pour une durée non limitée :

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

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

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

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

4.3.3 COLLÈGES DES CENSEURS

L'article 17-VI des statuts prévoit la faculté pour l'assemblée générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, au maximum, trois personnes, physiques ou morales, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expirent leurs fonctions. Ce mandat est renouvelable sans limite. Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil

d'administration. Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au conseil d'administration.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du conseil d'administration au même titre que les administrateurs. Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

À la date du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

4.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

4.4.1 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La Société se réfère aux recommandations du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par l'AFEP-MEDEF en décembre 2008, dans la mesure où ces principes seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

À ce titre, la Société procède régulièrement à une revue de sa gouvernance d'entreprise par rapport aux recommandations du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par AFEP/MEDEF et mis à jour en juin 2018. Les principales recommandations non appliquées sont les suivantes :

Recommandation écartées	Justifications
Évaluation du conseil d'administration	Il n'existe pas de système formalisé pour mesurer la contribution individuelle de chaque administrateur. Justification : L'ensemble des membres du conseil a exprimé une appréciation positive sur le fonctionnement collégial de celui-ci, qui ne peut résulter que de contributions individuelles satisfaisantes.

Recommandation écartées	Justifications
Durée du mandat des administrateurs	Les statuts de la Société prévoient des mandats d'administrateur de 6 ans contre une limitation à 4 ans selon les recommandations émises par l'AFEP/MEDEF. Justification : Lors de la création de la Société, il a été jugé qu'une période plus longue permettrait d'assurer à la Société une stabilité de son gouvernement d'entreprise.
Composition du comité des recrutements et des rémunérations	Le comité des recrutements et des rémunérations ne comporte pas 2/3 d'administrateurs indépendants. Justification : Lors de l'exercice 2018, il a été ajouté un administrateur indépendant au comité des recrutements et des rémunérations ; la société envisage à terme de continuer à augmenter la proportion d'administrateurs indépendants au sein de ce comité.
Evaluation des travaux du conseil d'administration et des comités	Il n'est pas systématiquement effectué chaque année, au sein du conseil d'administration, un débat sur son fonctionnement et celui des comités. Justification : Une attention particulière sera portée à ce point au cours des prochains exercices.
Equilibre souhaitable en matière de composition du conseil d'administration en termes de diversité (représentation des femmes et des hommes, nationalités, etc.)	La Société, qui n'est pas tenue aux obligations de mixité prévues par le code de commerce dans la mesure où ses actions ne sont pas admises aux négociations sur un marché réglementé, envisage à terme de diversifier davantage la composition de son conseil notamment en termes de féminisation.
Conclusion d'un accord de non-concurrence avec un dirigeant mandataire social	Dans la mesure où les contrats conclus entre la Société et ses employés ne comportent pas de clauses de non-concurrence, la Société a souhaité aligner la condition des dirigeants mandataires sociaux avec celle de ses employés. La Société ne bénéficie donc pas de la protection afférente à ce type de clauses, même si elle entend par ailleurs maintenir et développer une politique de fidélisation par l'attribution de titres donnant accès au capital à ses dirigeants mandataires sociaux.

Outre la constitution des comités d'audit, des recrutements et des rémunérations ainsi que des comités scientifiques détaillés au paragraphe 4.3 « Comités spécialisés » et afin de répondre aux standards de

gouvernement d'entreprise que la Société s'est fixée, il a d'ores et déjà été mis en place les éléments décrits ci-dessous.

4.4.2 RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le conseil d'administration avait adopté en 2011 un règlement intérieur dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur. Ce règlement intérieur a été revu au cours de l'année 2016.

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

- déterminer les orientations de l'activité de la Société et veiller à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées

d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent,

- nommer le président du conseil, le directeur général et les directeurs généraux délégués, déterminer leurs pouvoirs et fixe leur rémunération,
- autoriser les conventions et engagements visés aux articles L.225-38 et suivants du code de commerce,
- autoriser les décisions et engagements énumérés en annexe du règlement intérieur. Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés.

4.4.3 DISSOCIATION DES MANDATS DE PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Dès la transformation de la Société en société anonyme, le conseil d'administration a opté pour une dissociation des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général.

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

A. Vie sociale :

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

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

B. Décisions stratégiques :

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

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

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

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

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

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

(g) tout investissement supérieur à trois cent mille euros (300.000 €) ;

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

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

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

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

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

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

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

D. Titres :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L. Nomination des commissaires aux comptes titulaires et suppléants ;

M. Souscription de tout prêt ou avance afin d'acquérir des titres d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale est détenue directement ou indirectement à 100 % par la Société ; et

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

étant précisé que :

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

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

Pour une description détaillée des dispositions statutaires du fonctionnement du conseil d'administration et de la direction générale, il est renvoyé au paragraphe 5.4.2 « Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du conseil d'administration et de la direction générale ».

4.4.4 ADMINISTRATEURS INDÉPENDANTS

La Société dispose de 5 administrateurs indépendants, à savoir : Messieurs Henri Lachmann, Jean-Luc Lemercier, Michael Mack et Pierre Bastid, et la société Santé Holding SRL, dont elle considère qu'ils répondent, depuis leur nomination, aux critères posés par le code AFEP-MEDEF de décembre 2008 (tel que révisé en juin 2018) à savoir :

- ne pas être, ni avoir été au cours des cinq dernières années :
 - salarié ou mandataire de la Société (le président du conseil pouvant être considéré comme indépendant si la Société le justifie) ou d'une société du groupe,
 - mandataire d'une autre société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat ou dans laquelle un salarié ou un mandataire de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat ;

- ne pas être (directement ou indirectement) client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq dernières années ;
- ne pas être membre du Conseil de la Société depuis plus de douze ans ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou de sa société mère exerçant un contrôle ou participant au contrôle de la Société. Au-delà d'une détention de 10 %, le Conseil doit examiner l'indépendance au regard de la composition du capital et de l'existence de conflits d'intérêts potentiels.

4.4.5 CONTRÔLE INTERNE

À la date du présent document de référence, la Société dispose de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines administratif, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques.

A la suite de l'entrée en vigueur du règlement n° 596/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (dit « règlement MAR »), CARMAT doit dorénavant, comme les sociétés cotées sur un marché réglementé, établir et maintenir à jour la liste des personnes qui ont accès à des informations privilégiées la

concernant.

CARMAT a donc mis en place un code de déontologie dans le but de sensibiliser l'ensemble des dirigeants et collaborateurs de la Société, les tiers ayant accès à des informations privilégiées ainsi que les personnes avec lesquelles ils sont en relation, sur leurs obligations en la matière, et de prévenir toute utilisation ou communication indue d'informations privilégiées.

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

4.5 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

4.5.1 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

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

Pour rappel, CARMAT a annoncé le 3 décembre 2018 la cooptation de Monsieur Jean-Pierre Garnier au conseil d'administration de la Société en remplacement de Monsieur Jean-Claude Cadudal, Président du conseil d'administration démissionnaire, pour la durée restant à courir du mandat de ce dernier et sa nomination en qualité de Président du conseil.

Jean Claude Cadudal - Président du conseil d'administration (jusqu'au 3 décembre 2018)	Exercice 2017	Exercice 2018
Rémunération dues au titre de l'exercice	63 001	62 551
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
TOTAL	63 001	62 551

Jean-Pierre Garnier - Président du conseil d'administration (depuis le 3 décembre 2018)	Exercice 2017	Exercice 2018
Rémunération dues au titre de l'exercice	-	8 333
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	-	114 900 *
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
TOTAL	-	123 233

* : 46 000 stock-options attribuées en Décembre 2018, sous conditions, avec un prix d'exercice de 20,35 euros. Compte tenu du cours de l'action CARMAT au 31 décembre 2018, soit 23,50 euros, la plus-value potentielle relative à ces stock-options était de 144 900 euros au 31 décembre 2018.

Stéphane Piat - Directeur général	Exercice 2017	Exercice 2018
Rémunération dues au titre de l'exercice *	577 201	594 028
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice **	2 316 313	3 598 438
TOTAL	2 893 514	4 192 466

* : avantages en nature compris. M. Stéphane Piat a bénéficié en 2018 d'une augmentation de 3 % de sa rémunération fixe. Il bénéficie en outre d'une rémunération variable, sujette à l'atteinte d'objectifs, pouvant atteindre 45 % de sa rémunération fixe.

** : les actions gratuites attribuées au cours de l'exercice sont soumises à conditions de performance. Leurs valeurs au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018 correspondent à l'estimation faite par la société, compte tenu de la probabilité d'atteinte estimée des critères. Les hypothèses de valorisation sont précisées à la note Provision pour charges au sein des annexes des comptes annuels. Au minimum 15 % du nombre d'actions ordinaires résultant de la conversion des actions de préférence attribuées gratuitement à M. Stéphane Piat doivent être conservées au nominatif par ce dernier jusqu'à la cessation de ses fonctions de mandataire social. A la connaissance de la Société, aucun instrument de couverture n'est mis en place.

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

Jean Claude Cadudal - Président du conseil d'administration (jusqu'au 3 décembre 2018)	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus *	Montants versés **	Montants dus *	Montants versés **
Rémunération fixe	-	-	-	-
Rémunération variable	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Jetons de présence	63 001 ***	63 001 ***	62 551 ***	62 551 ***
Avantages en nature	-	-	-	-
TOTAL	63 001	63 001	62 551	62 551

* : au titre de l'exercice

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

*** : Lors du conseil d'administration du 19 décembre 2013, il a été décidé que, pour se conformer à la réglementation en vigueur, la rémunération du président du conseil d'administration serait traitée fiscalement et socialement comme des salaires. Son montant a été porté à 63 001 euros en 2017 et à 62 551 euros en 2018.

Jean-Pierre Garnier - Président du conseil d'administration (depuis le 3 décembre 2018)	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus *	Montants versés **	Montants dus *	Montants versés **
Rémunération fixe	-	-	8 333 ***	0
Rémunération variable	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature	-	-	-	-
TOTAL	-	-	8 333 ***	0

* : au titre de l'exercice

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

*** : au titre d'un contrat de travail en qualité de US Business Development Manager

Stéphane Piat - Directeur général	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus *	Montants versés **	Montants dus *	Montants versés **
Rémunération fixe ***	397 313	397 313	408 744	408 744
Rémunération variable ***	179 888	156 000	185 284	160 912
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature	9 062	9 062	5 270	5 270
TOTAL	586 263	562 375	599 298	574 926

* : au titre de l'exercice

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

*** : M. Stéphane Piat a bénéficié en 2018 d'une augmentation de 3 % de sa rémunération fixe. Il bénéficie d'une rémunération variable sujette à l'atteinte d'objectifs. Cette rémunération variable peut atteindre 45 % de sa rémunération fixe.

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations alloués aux mandataires sociaux non dirigeants durant les exercices 2017 et 2018

	Exercice 2017	Exercice 2018
Professeur Alain Carpentier - Administrateur		
Jetons de présence	5 000	6 000
Autres rémunérations	-	-
Philippe Pouletty, représentant de Truffle Capital - Administrateur		
Jetons de présence	5 000	7 500
Autres rémunérations	-	-
Anne Pascale Guedon, représentant d'Airbus Group - Administrateur		
Jetons de présence	5 000	7 500
Autres rémunérations	-	-
Stéphane Piat - Administrateur		
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	-
Jean Claude Cadudal - Président du conseil d'administration (jusqu'au 3 décembre 2018)		
Jetons de présence	63 001	62 551
Autres rémunérations	-	-
Jean-Pierre Garnier - Président du conseil d'administration (depuis le 3 décembre 2018)		
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	8 333
Henri Lachmann - Administrateur		
Jetons de présence	7 500	7 500
Autres rémunérations	-	-
Pierre Bastid, représentant Babalia - Administrateur		
Jetons de présence	-	6 000
Autres rémunérations	-	-
Antonino Ligresti, représentant Santé Holding SRL - Administrateur		
Jetons de présence	5 000	7 500
Autres rémunérations	-	-
Jean Luc Lemercier - Administrateur		
Jetons de présence	10 000	10 000
Autres rémunérations	-	-
Michael Mack - Administrateur		
Jetons de présence	24 960	28 390
Autres rémunérations	-	-

Options de souscription ou d'achat d'actions attribués gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

En date du 3 décembre 2018, la Société a accordé à Monsieur Jean-Pierre Garnier le programme d'options de souscription d'actions tel que résumé ci-dessous :

Type de titres	Options de souscription d'actions - 2018
Nombre d'options émises et attribuées	46 000
Nombre d'options caduques	-
Nombre d'options exercées	-
Solde des options à exercer	46 000
Date de l'assemblée générale	5 avril 2018
Date du conseil d'administration	3 décembre 2018
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	20,35 euros
Date limite d'exercice des options	10 ans à compter de la date d'attribution des options
Parité	1 option de souscription pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	- 50% des options sont exerçables par tranche de 1/36 chaque mois écoulé à compter du 1er janvier 2019, et en tout état de cause au plus tard 10 ans après leur date d'attribution au bénéficiaire ; - 50% des options sont exerçables dès lors que la Société parviendrait à lever avec succès des financements additionnels (financements Equity Line et Prêts de type BEI exclus) pour un montant au moins égal à 100 millions d'euros entre la date d'attribution et le 31 décembre 2020, et en tout état de cause au plus tard 10 ans après leur date d'attribution au bénéficiaire.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	46 000

Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Néant.

Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Ainsi qu'il est détaillé à la section 5.2.1 du présent document de référence, l'assemblée générale du 27 avril 2017 ayant décidé d'introduire au sein de l'article 12.2 des statuts de la Société trois nouvelles catégories d'actions de préférence respectivement dénommées « AGAP 2017-01 », « AGAP 2017-02 » et « AGAP 2017-03 » (ci-après dénommées ensemble les « Actions de Préférence 2017 »), le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 27 avril 2017, avait attribué gratuitement le 15 mai 2017 :

- 270 AGAP 2017-01, dont 180 AGAP 2017-01 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur),
- 1.800 AGAP 2017-02, dont 1.000 AGAP 2017-02 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur), et
- 3.180 AGAP 2017-03, dont 1.720 AGAP 2017-03 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur).

Si tous les critères de performance étaient atteints, les bénéficiaires de l'attribution susvisée de 5.250 Actions de Préférence 2017 pourraient les convertir en un nombre maximum de 381.000 actions ordinaires, dont 2.900 Actions de Préférence 2017 convertibles en un nombre maximum de 210.000 actions ordinaires détenues par Stéphane Piat, dirigeant mandataire social. A titre d'information, la valeur de ces actions, sur la base du cours de clôture de l'action ordinaire le 15 mai 2017 (soit 29,96 €), était de 11 414 760 euros et 6 291 600 euros respectivement.

De la même manière, l'assemblée générale du 5 avril 2018 ayant décidé d'introduire au sein de l'article 12.2 des statuts de la Société trois nouvelles catégories d'actions de préférence respectivement dénommées « AGAP 2018-01 », « AGAP 2018-02 » et « AGAP 2018-03 » (ci-après dénommées ensemble les « Actions de Préférence 2018 »), le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 16 avril 2018 :

- 580 AGAP 2018-01, dont 500 AGAP 2018-01 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur), et
- 11.500 AGAP 2018-02, dont 7.500 AGAP 2018-02 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur).

Si tous les critères de performance étaient atteints, les bénéficiaires de l'attribution susvisée de 12.080 Actions de Préférence 2018 pourraient les convertir en un nombre maximum de 288.000 actions ordinaires, dont 8.000 Actions de Préférence 2018 convertibles en un nombre maximum de 200.000 actions ordinaires détenues par Stéphane Piat, dirigeant mandataire social. A titre d'information, la valeur de ces actions, sur la base du cours de clôture de l'action ordinaire le 16 avril 2018 (soit 21,35 €), était de 6 148 800 euros et 4 270 000 euros respectivement.

Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Après prise en compte de la période d'un an requise, les attributions d'Actions de Préférence 2017 décidées en date des 15 mai et 25 septembre 2017 sont devenues effectives au cours de l'année 2018. En particulier, à la date du présent document de référence, Stéphane Piat dispose de manière définitive de :

- 180 AGAP 2017-01 acquises définitivement en date du 15 mai 2018,
- 1.000 AGAP 2017-02 acquises définitivement en date du 15 mai 2018, et
- 1.720 AGAP 2017-03 acquises définitivement en date du 15 mai 2018.

Se référer à la section 5.4.3 « Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 14 des statuts) » du document de référence, portant notamment sur les conditions de conversion des actions de préférence en actions ordinaires.

Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux dirigeants mandataires sociaux

La Société n'a jamais attribué d'options, mais a en revanche attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (se référer au paragraphe 5.2.5). Ainsi, en date du 15 mai 2017, le conseil d'administration a émis 12 000 BSA-2017 au profit de deux administrateurs indépendants, 6 000 BSA-2017 pour Jean Luc Lemerrier et 6 000 BSA-2017 pour Michael Mack (se référer au paragraphe 5.2.5).

Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux et options levées par ces derniers

La Société n'a jamais attribué d'options de souscription d'actions, mais a en revanche attribué des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise.

Historique des attributions gratuites d'actions

L'assemblée générale du 27 avril 2017 ayant décidé d'introduire au sein de l'article 12.2 des statuts de la Société trois nouvelles catégories d'actions de préférence respectivement dénommées « AGAP 2017-01 », « AGAP 2017-02 » et « AGAP 2017-03 », le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 27 avril 2017, avait attribué gratuitement le 15 mai 2017 :

- 270 AGAP 2017-01, dont 70 AGAP 2017-01 à Marc Grimmé (directeur R&D) et 180 AGAP 2017-01 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur),
- 1.800 AGAP 2017-02, dont 200 AGAP 2017-02 à Marc Grimmé (directeur R&D), 400 AGAP 2017-02 au Docteur Piet Jansen (directeur médical), 1.000 AGAP 2017-02 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur) et 200 AGAP 2017-02 à Eric Richez (directeur du développement), et
- 3.180 AGAP 2017-03, dont 180 AGAP 2017-03 à Benoît de la Motte (ex-directeur administratif et financier), 280 AGAP 2017-03 à Marc Grimmé (directeur R&D), 310 AGAP 2017-03 au Docteur Piet Jansen (directeur médical), 90 AGAP 2017-03 à Joëlle Monnier (ex directrice de la qualité), 1.720 AGAP 2017-03 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur), 140 AGAP 2017-03 à Eric Richez (directeur du développement) et 60 AGAP 2017-03 à Raouia Bouyanzer (responsable ressources humaines).

Le conseil d'administration de la Société, faisant à nouveau usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 27 avril 2017, avait attribué gratuitement le 25 septembre 2017 :

- 50 AGAP 2017-01 et 200 AGAP 2017-02 à Wenzel Hurtak (directeur industriel), et
- 310 AGAP 2017-03, dont 190 AGAP 2017-03 à Wenzel Hurtak (directeur industriel) et 120 AGAP 2017-03 à Francesco Arecchi (responsable marketing).

Les Actions de Préférence 2017 sont soumises à des périodes d'acquisition et de conservation et à des critères de performance pour permettre leur conversion en Actions Ordinaires, décrites à la section 5.2.6 du document de référence.

De la même manière, l'assemblée générale du 5 avril 2018 ayant décidé d'introduire au sein de l'article 12.2 des statuts de la Société trois nouvelles catégories d'actions de préférence respectivement dénommées « AGAP 2018-01 », « AGAP 2018-02 » et « AGAP 2018-03 », le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 16 avril 2018 :

- 580 AGAP 2018-01, dont 80 AGAP 2018-01 à Marc Grimmé (directeur des opérations) et 500 AGAP 2018-01 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur), et
- 11.500 AGAP 2018-02, dont 950 AGAP 2018-02 à Marc Grimmé (directeur R&D), 950 AGAP 2018-02 au Docteur Piet Jansen (directeur médical), 7.500 AGAP 2018-02 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur), 350 AGAP 2018-02 à Eric Richez (directeur du développement), 200 AGAP 2018-02 à Benoît de la Motte (ex-directeur administratif et financier), 550 AGAP 2018-02 à Wenzel Hurtak (directeur industriel), 175 AGAP 2018-02 à Francesco Arecchi (responsable marketing), 100 AGAP 2018-02 à Joëlle Monnier (ex-directrice de la qualité) et 100 AGAP 2018-02 à Jean-Marc Parquet et Elizabeth Vacher.

Le conseil d'administration de la Société, faisant à nouveau usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 27 septembre 2018 :

- 370 AGAP 2018-03 à Thierry Dupoux (directeur qualité).

Les Actions de Préférence 2018 sont soumises à des périodes d'acquisition et de conservation et à des critères de performance pour permettre leur conversion en Actions Ordinaires, décrites à la section 5.2.6 du document de référence.

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

Les administrateurs et le directeur général ne bénéficient d'aucun engagement particulier en matière de retraite, d'indemnité susceptible d'être due en raison de la cessation de fonctions, d'indemnités de non-concurrence.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Jean-Claude Cadudal, président du conseil d'administration		X		X		X		X
Date début de mandat	7 mai 2010 (premier mandat sous forme de société anonyme)							
Date fin de mandat	3 décembre 2018							
Jean-Pierre Garnier, président du conseil d'administration	X			X		X		X
Date début de mandat	3 décembre 2018							
Date fin de mandat	À l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021							
Stéphane Piat, directeur général		X		X		X		X
Date début de mandat	29 août 2016							
Date fin de mandat	Durée indéterminée							

4.5.2 SOMMES PROVISIONNÉES OU CONSTATÉES PAR LA SOCIÉTÉ AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à

l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.

En application de la méthode préférentielle, la provision pour engagements de retraite a été comptabilisée à la date du 31 décembre 2018.

Se reporter à l'annexe 3.2.2.6 des comptes.

Le montant global de la provision relative aux dirigeants s'élève à 14 017 euros à la clôture de l'exercice.

4.5.3 BSA ET BCE ATTRIBUÉS AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Le tableau suivant présente à la date du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants, et souscrits par les bénéficiaires et non caducs ou exercés :

En date du 18 décembre 2018, Jean Claude Cadudal a exercé 650 BSA-2009-1 qu'il détenait, impliquant la création de 16 250 actions nouvelles.

L'exercice de chaque BSA-2009-1 donne droit à 25 actions nouvelles CARMAT. L'exercice de chaque BSA-2017-Membres du conseil d'administration donne droit à 1 action nouvelle CARMAT.

Titulaire	BSA-2009-1	BSA-2017-Membres du conseil d'administration
Jean Claude Cadudal Président du conseil d'administration jusqu'au 3 décembre 2018	904	-
Jean Luc Lemercier Administrateur	-	6 000
Michael Mack Administrateur	-	6 000

Pour une description détaillée des caractéristiques des BSA-2009-1 et des BSA-2017-Membres du conseil d'administration, il convient de se référer au paragraphe 5.2.5 « Autres titres donnant accès au capital ».

4.5.4 DÉCLARATION RELATIVE AUX CONTRATS DE SERVICES

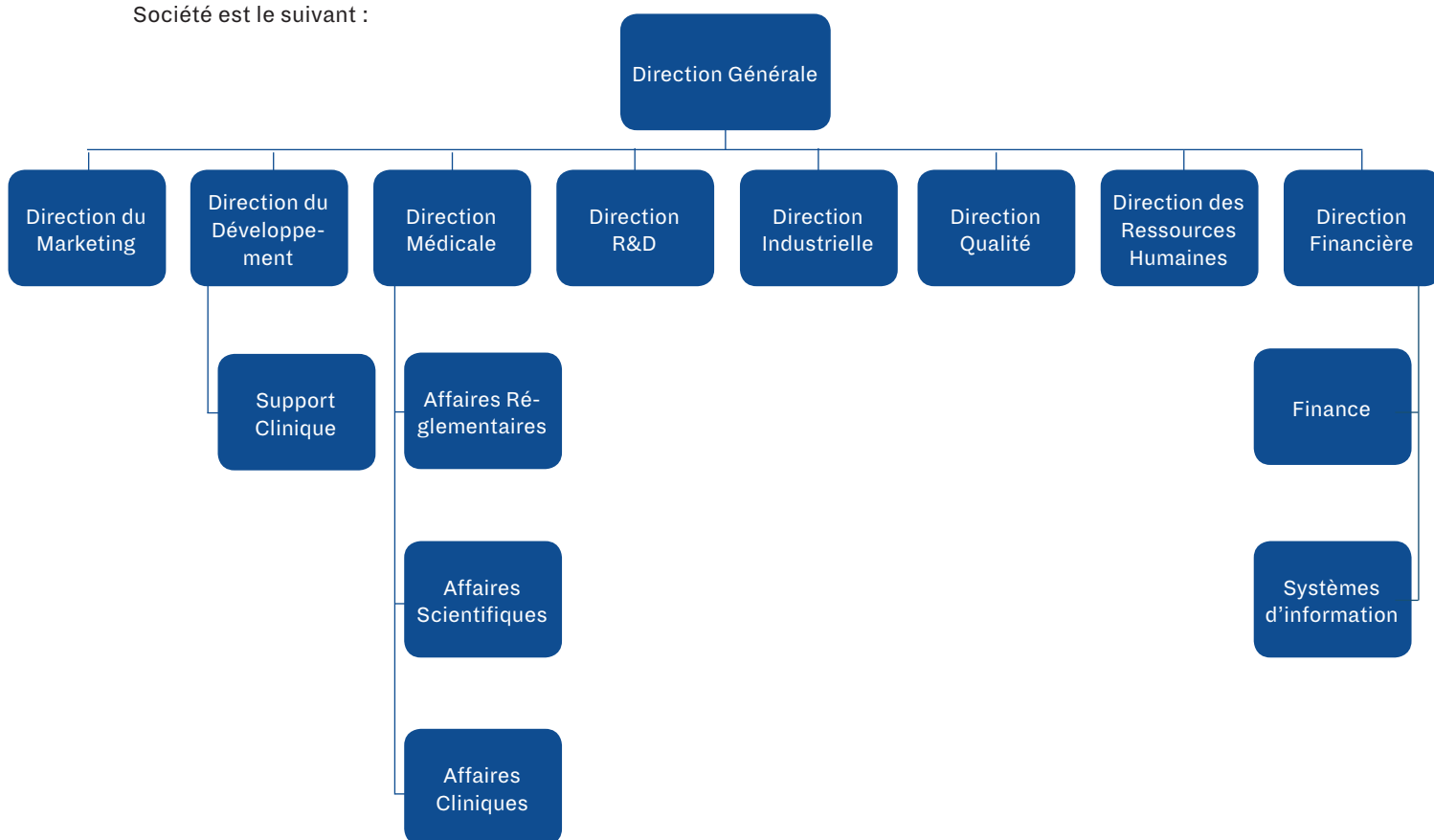
Il n'existe pas de contrat de service liant les membres du conseil d'administration ou des organes de direction à la Société et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat.

4.6 SALARIÉS ET ORGANISATION

4.6.1 RESSOURCES HUMAINES

ORGANIGRAMME FONCTIONNEL

Au 31 décembre 2018, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



Pour des prestations spécifiques dans le cadre de certaines étapes du développement du projet de cœur artificiel bioprothétique, la Société a recours à différents prestataires extérieurs. Au 31 décembre 2018, 79 prestataires extérieurs travaillent pour CARMAT et se répartissent de la façon suivante :

- 1 Direction Business Développement,
- 1 Direction Achats,
- 6 Direction Médicale,
- 14 Direction Qualité,
- 5 Direction Informatique,
- 2 Direction Marketing,
- 17 Direction Industrielle,
- 33 Direction de Recherche et développement.

NOMBRE ET RÉPARTITION DES SALARIÉS

Au 31 décembre 2018, l'effectif de la Société est de 90 personnes, dont 3 intérimaires.

Au 31 décembre 2018, tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée indéterminée, excepté 9 salariés sous contrat à durée déterminée et 3 intérimaires.

Evolution des effectifs au...	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016	31 décembre 2015	31 décembre 2014
Cadres	66	48	42	35	35
Non-cadres	21	15	12	10	9
Intérimaires	3	7	2	3	3
TOTAL	90	70	56	48	47

POLITIQUE DE RESSOURCES HUMAINES

La gestion des ressources humaines 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 2018 se composait de 31 femmes et 59 hommes et comprenait 2 médecins, 53 ingénieurs, et 8 techniciens supérieurs diplômés. L'âge moyen de l'effectif salarié était de 40 ans. Environ 23% des salariés ont moins de 30 ans. Au cours de l'exercice 2018, la Société a financé environ 640 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 45% 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 interne du 1er juillet 2016 relative aux horaires et à l'aménagement du temps de travail a été établie (en sus des dispositions de la convention collective applicable au sein de l'entreprise). Cette note prévoit notamment l'amplitude journalière de travail (7h30 à 20h30), ainsi qu'une plage commune de travail (9h15 à 11h45 et de 13h45 à 16h45).

L'effectif salarié de la Société a augmenté de 20 collaborateurs avec 90 personnes au 31 décembre 2018, par rapport à 70 au 31 décembre 2017. 12 embauches ont été réalisées depuis le 31 décembre 2017 au sein de la direction industrielle, 5 ingénieurs en R&D, un responsable produit, un directeur Qualité (Thierry Dupoux) et un Responsable Qualité Risque, une Directrice Financière (Pascale D'Arbonneau), un ingénieur au sein de la direction médicale et deux spécialistes cliniques pour renforcer la direction de développement de la Société.

4.6.2 PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS DÉTENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE AINSI QUE PAR LES SALARIÉS

L'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) non encore exercés ou caducs émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et salariés est présenté dans les tableaux figurant à la section 5.2.5 « Autres titres donnant accès au capital » du document de référence, étant précisé que les dix premiers salariés

non-mandataires sociaux détiennent des BCE leur donnant droit de souscrire un total de 73 925 actions de la Société (dont 23 500 au titre de BCE-2012-1 et 50 425 au titre de BCE-2009-2).

En outre, le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors des assemblées générales du 27 avril 2017 et du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 15 mai 2017, le 25 septembre 2017, le 16 avril 2018 et le 27 septembre 2018, des Actions de Préférence 2017 et des Actions de Préférence 2018 au bénéfice de plusieurs mandataires sociaux et salariés ainsi qu'il est détaillé à la section 4.5.1

« Rémunérations et avantages en nature des dirigeants et administrateurs » du document de référence.

3 décembre 2018 d'accorder à Monsieur Jean-Pierre Garnier un programme d'options de souscription d'actions à hauteur de 46 000 stock options.

Enfin, le conseil d'administration a décidé en date du

4.6.3 INTÉRESSEMENT ET PARTICIPATION DU PERSONNEL

La Société n'a mis en place aucun contrat d'intéressement ou de participation des salariés à la date du présent document de référence.



- page blanche -

INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL



5.1 STRUCTURE JURIDIQUE

5.1.1 DÉNOMINATION SOCIALE

La Société a pour dénomination sociale : « CARMAT ».

5.1.2 LIEU ET NUMÉRO D'IMMATRICULATION DE LA SOCIÉTÉ

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

5.1.3 DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE DE VIE DE LA SOCIÉTÉ

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

5.1.4 SIÈGE SOCIAL, FORME JURIDIQUE ET Législation APPLICABLE

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

5.1.5 ORGANISATION DU GROUPE

La Société ne fait pas partie d'un groupe.

5.1.6 FILIALES ET PARTICIPATIONS

La Société ne détient ni filiale ni participation.

5.2 CAPITAL SOCIAL

5.2.1 MONTANT DU CAPITAL SOCIAL

Au 31 décembre 2018, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 371.036,76 €, divisé en 9.275.919 actions d'une valeur nominale de 0,04 € chacune (ci-après dénommées les « Actions Ordinaires »).

L'assemblée générale du 27 avril 2017 a décidé d'introduire au sein de l'article 12.2 des statuts de la Société trois catégories d'actions de préférence convertibles en actions

ordinaires régies par les articles L. 228-11 et suivants du code de commerce qui sont respectivement dénommées « AGAP 2017-01 », « AGAP 2017-02 » et « AGAP 2017-03 » (ci-après dénommées ensemble les « Actions de Préférence 2017 »).

Le 15 mai 2017, le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 27 avril 2017, a attribué gratuitement :

- 270 AGAP 2017-01,
- 1 800 AGAP 2017-02, et
- 3 180 AGAP 2017-03.

Le 25 septembre 2017, le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 27 avril 2017, a attribué gratuitement :

- 50 AGAP 2017-01,
- 200 AGAP 2017-02, et
- 310 AGAP 2017-03.

Les Actions de Préférence 2017 sont soumises à des périodes d'acquisition et de conservation et à des critères de performance pour permettre leur conversion en Actions Ordinaires, décrites à la section 5.2.6 du document de référence.

De la même manière, l'assemblée générale du 5 avril 2018 a décidé d'introduire au sein de l'article 12.2 des statuts de la Société trois nouvelles catégories d'actions de préférence respectivement dénommées « AGAP 2018-01 », « AGAP 2018-02 » et « AGAP 2018-03 » (ci-après dénommées ensemble les « Actions de Préférence 2018 »).

Le 16 avril 2018, le conseil d'administration de la Société,

faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement :

- 580 AGAP 2018-01, et
- 11.500 AGAP 2018-02.

Le 27 septembre 2018, le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement :

- 370 AGAP 2018-03.

Les Actions de Préférence 2018 sont elles aussi soumises à des périodes d'acquisition et de conservation et à des critères de performance pour permettre leur conversion en Actions Ordinaires, décrites à la section 5.2.6 du document de référence.

A la date du présent document de référence, tenant compte de la période d'acquisition d'un an requise, ont été définitivement émises :

- 320 AGAP 2017-01,
- 2.000 AGAP 2017-02, et
- 3.490 AGAP 2017-03.

5.2.2 TITRES NON REPRÉSENTATIFS DU CAPITAL

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

5.2.3 NANTISSEMENTS, GARANTIES ET SÛRETÉS

À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement, aucune garantie ou sûreté pris sur le capital.

5.2.4 ACQUISITION PAR LA SOCIÉTÉ DE SES PROPRES ACTIONS

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 2 463 de ses propres actions, soit 0,03% de son capital social.

L'assemblée générale mixte du 5 avril 2018, a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du code de commerce et conformément au règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

Nombre d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la

liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations

d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;

- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ;
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées, ou
- plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Prix d'achat maximum : 240 euros, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital.

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 5 000 000 d'euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées dans la limite de 10% du capital par période de 24 mois.

5.2.5 AUTRES TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL

A la date du 31 décembre 2018, l'exercice ou la conversion de l'ensemble des titres donnant accès au capital permettrait la souscription de 1.246.750 actions ordinaires nouvelles représentant 13,44% du capital social émis actuel et 11,85% du capital social après émission de ces actions

ordinaires nouvelles.

Ainsi, pour un actionnaire détenant 1% du capital social actuel, sa participation passerait à 0,88%, en cas d'exercice de l'ensemble de ces titres.

Type d'instruments

Nombre d'actions ordinaires nouvelles susceptibles d'être créées (au 31 décembre 2018)

Outil d'incentive Management et Membres du conseil d'administration

- BCE-2009-2	63 950
- BCE-2012-1	34 000
- BCE-2012-2	6 700
- BSA-2009-1	22 600
- BSA-2017-Membres du conseil d'administration	12 000
- BSA-2018-Consultant	10 000
- Options de souscription d'actions - 2018	46 000
- Actions de préférence 2017	421 000
- Actions de préférence 2018	264 500

Total outil d'incentive

880 750

Outil de financement

- BSA Kepler Cheuvreux Tranche 1 & 2	366 000
--------------------------------------	---------

Total outil de financement

366 000

Les tableaux ci-après détaillent l'ensemble des titres donnant accès au capital de la Société émis, attribués et en vigueur au 31 décembre 2018 permettant la souscription de 1.246.750 actions ordinaires nouvelles.

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

Type de titres	BCE-2009-2
Nombre de BCE émis et attribués	7 566 *
Nombre de BCE caducs	1 778 *
Nombre de BCE exercés	3 230 *
Solde des BCE à exercer	2 558 *
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	- 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 1/48e 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 ; - 10% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la première implantation clinique portant sur le cœur artificiel total CARMAT avant la fin du mois de novembre 2012 (rapport d'une tierce partie), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du comité scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 6,5% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 7% des BCE-2009-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	63 950

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

Type de titres	BCE-2012-1
Nombre de BCE émis et attribués	56 500
Nombre de BCE caducs	22 500
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	34 000
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	- 50% des BCE-2012-1 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48e à compter de la date d'attribution des BCE-2012-1 au bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du comité scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 17,5% des BCE-2012-1 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	34 000

Type de titres	BCE-2012-2
Nombre de BCE émis et attribués	6 700
Nombre de BCE caducs	0
Nombre de BCE exercés	0
Solde des BCE à exercer	6 700
Date de l'assemblée générale	26 avril 2012
Date du conseil d'administration	8 novembre 2012
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	122,003 euros
Date limite d'exercice des BCE	10 ans à compter de la date d'attribution des BCE
Parité	1 BCE-2012-2 pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	- 50% des BCE-2012-2 pourront être exercés par période mensuelle complète, par tranche de 1/48e à compter de la date d'attribution des BCE-2012-2 au bénéficiaire, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réussite de la campagne d'essais cliniques pivot portant sur le cœur artificiel total CARMAT (rapport du comité scientifique), sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 16,25% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de l'obtention du marquage CE pour le cœur artificiel total CARMAT, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date ; - 17,5% des BCE-2012-2 pourront être exercés à compter de la réalisation au 31 décembre de la première année de commercialisation du cœur artificiel total CARMAT, constatée par le conseil d'administration, d'un chiffre d'affaires et d'une marge brute conformes au business plan établi par la direction générale et approuvé par le conseil d'administration, sous réserve de sa présence effective et continue au sein de la Société à ladite date.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	6 700

BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA)

Type de titres	BSA-2009-1
Nombre de BSA émis et attribués	3 096 *
Nombre de BSA caducs	556 *
Nombre de BSA exercés	1 636 *
Solde des BSA à exercer	904 *
Date de l'assemblée générale	8 juillet 2009
Date du conseil d'administration	8 juillet 2009
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	8 euros
Date limite d'exercice des BSA	10 ans à compter de la date d'attribution des BSA
Parité	1 BSA-2009-1 pour 25 actions nouvelles CARMAT
Conditions générales d'exercice	- 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 1/36e 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. Exercice anticipé à l'issue d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société si le bénéficiaire a eu la qualité de président de la Société au cours d'une période expirant 18 mois après la constitution de la Société. Compte tenu du succès de la première admission à la cotation de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, tel qu'appréciée par le conseil d'administration de la Société du 8 septembre 2010, 20% des BSA-2009-1 non exerçables à la date de la première admission pourront être exercés par anticipation.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	22 600
* : après ajustement consécutif à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription réalisée en août 2011	

Le conseil d'administration du 3 décembre 2018, actant du départ de Monsieur Jean Claude Cadudal, a modifié les conditions d'exercice des BSA-2009-1, BSA qui restent exerçables jusqu'au 8 juillet 2019, même après le départ de son titulaire.

Type de titres	BSA Kepler Cheuvreux - Tranches 1 & 2 (exerçables en totalité par Kepler Cheuvreux)
Nombre de BSA émis et attribués	400 000
Nombre de BSA caducs	0
Nombre de BSA exercés	34 000
Solde des BSA à exercer	366 000
Date de l'assemblée générale	5 avril 2018
Date de la décision du directeur général	27 septembre 2018
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	94% du cours de bourse moyen pondéré par les volumes
Date limite d'exercice des BSA	26 septembre 2020, au maximum
Parité	1 BSA Kepler pour 1 action nouvelle CARMAT
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	366 000

La Société a mis en place un nouveau financement flexible en fonds propres avec Kepler Cheuvreux, le contrat précédent étant arrivé à échéance en juillet 2018. Signé en septembre 2018, ce nouvel accord-cadre est structuré avec un maximum de 2 tranches successives de 12 mois chacune, dont une première tranche de 12 millions d'euros débutant à la date de signature de l'accord, puis une autre tranche permettant d'atteindre un montant global (Tranche 1 + Tranche 2) de 25 millions d'euros.

Dans le cadre de ce dispositif, et sous réserve que les conditions définies par les parties soient respectées, Kepler Cheuvreux s'est engagée de manière ferme et définitive à souscrire au cours des 24 prochains mois, aux périodes et au rythme qu'elle choisira, un montant total égal à 25 millions d'euros, selon les Tranches 1 et 2. La Société peut mettre fin à tout moment au contrat. Kepler Cheuvreux n'a pas vocation à conserver les actions souscrites dans ce cadre, ces dernières étant ensuite cédées à des investisseurs ou sur le marché.

Type de titres	BSA-2017-Membres du conseil d'administration
Nombre de BSA émis et attribués à titre gratuit	12 000
Nombre de BSA caducs	0
Nombre de BSA exercés	0
Solde des BSA à exercer	12 000
Date de l'assemblée générale	27 avril 2017
Date du conseil d'administration	15 mai 2017
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	30,10 euros
Date limite d'exercice des BSA	15 mai 2027
Parité	1 BSA-Membres du CA pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	- jusqu'à 1 500 bons de souscription pourront être exercés à compter du 2 janvier 2018 ; - jusqu'à 94 bons de souscription supplémentaires pourront être exercés, et ce à partir de chaque mois écoulé à compter du 2 janvier 2018, soit à partir du 2 février 2018 pour la première tranche, étant précisé que la dernière tranche sera de fait limitée à 82 bons de souscription.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	12 000

Type de titres	BSA-2018-Consultant
Nombre de BSA émis (à 3,14 € par bon émis)	10 000
Nombre de BSA caducs	0
Nombre de BSA exercés	0
Solde des BSA à exercer	10 000
Date de l'assemblée générale	5 avril 2018
Date du conseil d'administration	11 juin 2018
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	20,93 euros
Date limite d'exercice des BSA	11 juin 2028
Parité	1 BSA-Consultant du CA pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	- jusqu'à 2 500 bons de souscription pourront être exercés après chaque période de 12 mois pendant laquelle le contrat de consulting avec la Société aura été maintenu ; - en tout état de cause, au plus tard le 11 juin 2028.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	10 000

OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

Type de titres	Options de souscription d'actions - 2018
Nombre d'options émises et attribuées	46 000
Nombre d'options caduques	-
Nombre d'options exercées	-
Solde des options à exercer	46 000
Date de l'assemblée générale	5 avril 2018
Date du conseil d'administration	3 décembre 2018
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	20,35 euros
Date limite d'exercice des options	10 ans à compter de la date d'attribution des options
Parité	1 option de souscription pour 1 action nouvelle CARMAT
Conditions générales d'exercice	- 50% des options sont exerçables par tranche de 1/36 chaque mois écoulé à compter du 1er janvier 2019, et en tout état de cause au plus tard 10 ans après leur date d'attribution au bénéficiaire ; - 50% des options sont exerçables dès lors que la Société parviendrait à lever avec succès des financements additionnels (financements Equity Line et Prêts de type BEI exclus) pour un montant au moins égal à 100 millions d'euros entre la date d'attribution et le 31 décembre 2020, et en tout état de cause au plus tard 10 ans après leur date d'attribution au bénéficiaire.
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	46 000

ACTIONS DE PREFERENCE (ACTIONS DE PREFERENCE GRATUITES SOUMISES A CONDITION DE PERFORMANCE, SUR UN DELAI DE 3 ANS)

du document de référence, précisant les caractéristiques des Actions de Préférence et les ratios de conversion en Actions Ordinaires).

(se référer à la section 5.4.3 « Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 14 des statuts) »

AGAP 2017				
Tranches d'actions de préférence	Critères de performance	Nombre d'actions de préférence émises (au 31 décembre 2018)	Ratio de conversion maximum applicable en cas de réalisation de chaque critère de performance	Nombre d'actions ordinaires susceptibles d'être émises
Tranche 1	Définition du plan de développement industriel de la Société	320	100	32 000
Tranche 2	Implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients au total dans le monde	2 000	20	40 000
Tranche 3	Soumission du module clinique du dossier du marquage CE de la bioprothèse		15	52 350
	Marquage CE de la bioprothèse		20	69 800
	Obtention de financements supplémentaires pour la Société pour un montant cumulé, entre la date de l'attribution et la date de convertibilité, de 100 millions d'euros		25	87 250
	Mise en place d'un processus de production répondant à certains critères	3 490	15	52 350
	Commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation Européens		10	34 900
	Implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis		10	34 900
	Implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 100 patients au total dans le monde		10	34 900
	Evolution favorable du cours de l'action ordinaire selon des critères précis		10	34 900
	Nombre maximal d'actions ordinaires susceptibles d'être créées, quel que soit le nombre de critères de performance réalisés au titre de la Tranche 3		100	349 000
	TOTAL	5 810		421 000

AGAP 2018		Nombre d'actions de préférence émises	Ratio de conversion maximum applicable en cas de réalisation de chaque critère de performance	Nombre d'actions ordinaires suscep- tibles d'être émises
Tranches d'actions de préférence	Critères de performance	(au 31 décembre 2018)		
Tranche 1	Réalisation avec succès des bancs d'essai «prothèses» servant à l'obtention du marquage CE	580	100	58 000
Tranche 2	Recrutement de 10 patients dans l'étude pivot servant à l'obtention du marquage CE		10	113 000
	Recrutement du 20ème patient dans l'étude pivot servant à l'obtention du marquage CE ou finalisation de l'étude pivot pour la soumission du dossier auprès de DEKRA	11 300 *	5	56 500
	Obtention de l'autorisation d'effectuer un Early Feasability Study aux Etats-Unis au plus tard le 31 décembre 2018		5	0 **
	Nombre maximal d'actions ordinaires susceptibles d'être créées, quel que soit le nombre de critères de performance réalisés au titre de la Tranche 2		20	169 500
Tranche 3	Soumission du module clinique du dossier du marquage CE de la bioprothèse		15	5 550
	Marquage CE de la bioprothèse		20	7 400
	Obtention de financements supplémentaires pour la Société pour un montant cumulé, entre la date de l'attribution et la date de convertibilité, de 38,5 millions d'euros		25	9 250
	Mise en place d'un processus de production répondant à certains critères	370	15	5 550
	Commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation Européens		10	3 700
	Implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis		10	3 700
	Implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 100 patients au total dans le monde		10	3 700
	Evolution favorable du cours de l'action ordinaire selon des critères précis		10	3 700
	Nombre maximal d'actions ordinaires susceptibles d'être créées, quel que soit le nombre de critères de performance réalisés au titre de la Tranche 3		100	37 000
	TOTAL	12 450		264 500

* : 11 500 AGAP-2018-02 avait été attribuées par le conseil d'administration, nombre aujourd'hui réduit à 11 300 du fait du départ d'un bénéficiaire.

** : Le critère de performance correspondant n'ayant pas été respecté.

5.2.6 CAPITAL SOCIAL AUTORISÉ NON ÉMIS

Assemblée générale du 5 avril 2018

A la date du dépôt du présent document de référence, le conseil d'administration a fait usage des délégations consenties par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 5 avril 2018 détaillées ci-après, et ce de la manière suivante :

- le conseil d'administration, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 16 avril 2018 :

- 580 AGAP 2018-01, et
- 11.500 AGAP 2018-02.

- le conseil d'administration, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a décidé l'émission le 11 juin 2018 de

10.000 BSA - 2018 au profit d'un consultant de la Société.

- le conseil d'administration, faisant à nouveau usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a décidé le 27 septembre 2018 l'émission de 400.000 BSA Kepler Cheuvreux, dans le cadre de la mise en place d'une nouvelle ligne de financement en fonds propres avec ce prestataire.

Ce même conseil d'administration a décidé l'attribution de 370 AGAP 2018-03 en vertu de la 27ème résolution votée lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018.

- le conseil d'administration a décidé en date du 3 décembre 2018 d'accorder à Monsieur Jean-Pierre Garnier un programme d'options de souscription d'actions à hauteur de 46 000 stock options.

- enfin, le conseil d'administration a décidé en date du 11 février 2019 l'attribution de 370 AGAP 2018-03 en vertu de la 27ème résolution votée lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018.

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
11ème résolution	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec maintien du droit préférentiel de souscription	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 120 000 000 € (1)	N/A	5 juin 2020 (26 mois)
12ème résolution	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public (article L. 225-136)	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 120 000 000 € (1)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	5 juin 2020 (26 mois)
13ème résolution	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (article L. 225-136 3°)	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 120 000 000 € (1)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	5 juin 2020 (26 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 11e à 18e résolutions est fixé à 160 000 euros. Le montant nominal maximum des titres de créance pouvant être émis en vertu des délégations susvisées est fixé à 120 000 000 euros.

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
14ème résolution	Sous réserve de l'admission des actions de la Société sur un marché réglementé, autorisation conférée au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	Dans la limite de 10% du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois	Au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	5 juin 2020 (26 mois)
15ème résolution	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 11e à 13e résolutions	Dans la limite de 15% de l'émission initiale	Prix identique à celui de l'émission initiale	5 juin 2020 (26 mois)
16ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires (Investisseurs Biotech/Medtech)	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 120 000 000 € (1)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	5 octobre 2019 (18 mois)
17ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de bénéficiaires (Partenaires stratégiques)	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 120 000 000 € (1)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	5 octobre 2019 (18 mois)
18ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de bénéficiaires (ligne de financement en fonds propres)	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 120 000 000 € (1)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30%	5 octobre 2019 (18 mois)
20ème résolution	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	Montant nominal des augmentations de capital : 160 000 € (2)	N/A	5 juin 2020 (26 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 11e à 18e résolutions est fixé à 160 000 euros. Le montant nominal maximum des titres de créance pouvant être émis en vertu des délégations susvisées est fixé à 120 000 000 euros.

(2) Plafond distinct de celui-ci pour les 11e à 18e résolutions ci-dessus.

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
22ème résolution	Autorisation consentie au conseil d'administration à l'effet d'octroyer des options de souscription ou d'achat d'actions	2 412 € (correspondant à 60 300 actions) (1)	(2)	5 juin 2021 (38 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 21e et 22e résolutions est fixé à 2 412 euros.

(2) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :

- aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur le marché Euronext Growth, le prix de souscription ou d'achat sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du code de commerce et doit être au moins égal au prix de vente d'une action à la clôture du marché Euronext Growth le jour précédant celui de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options, sans pouvoir être inférieur, s'agissant des options d'achat, à 80% du prix moyen payé par la Société pour l'ensemble des actions qu'elle aura préalablement achetées ;
- pour le cas où les actions de la Société seraient admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi, sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95%) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du directoire d'attribuer les options, arrondi à l'euro inférieur, ni, s'agissant des options d'achat, à 80% du cours moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi à l'euro inférieur.

Emission de bons de souscription d'actions ordinaires :

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission des BSA	Modalités de détermination du prix d'exercice des BSA	Durée de l'autorisation et expiration
21ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions au profit de membres du Conseil d'administration (n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants), de personnes liées par un contrat de services ou de membres de Comités mis en place par le Conseil d'administration	2 412 € (correspondant à 60 300 actions) (1)	A fixer par le conseil d'administration Eventuellement émission des BSA à titre gratuit	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission des BSA	5 octobre 2019 (18 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 21e et 22e résolutions est fixé à 2 412 euros.

Attribution gratuite d'actions de préférence :

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Période d'acquisition des actions de préférence	Période de conservation des actions de préférence	Période d'exercice de l'option de conversion en actions ordinaires	Durée de l'autorisation et expiration
25ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'attribuer gratuitement des actions de préférence convertibles en actions ordinaires « AGAP 2018-01 » au profit de salariés et/ou mandataires sociaux	2 320 € (correspondant à 58 000 actions ordinaires)	1 an	2 ans minimum	5 ans et 3 mois à compter de la fin de la période de conservation	5 juin 2021 (38 mois)
26ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'attribuer gratuitement des actions de préférence convertibles en actions ordinaires « AGAP 2018-02 » au profit de salariés et/ou mandataires sociaux	9 200 € (correspondant à 230 000 actions ordinaires)	1 an	2 ans minimum	5 ans et 3 mois à compter de la fin de la période de conservation	5 juin 2021 (38 mois)
27ème résolution	Délégation de compétence conférée au conseil d'administration à l'effet d'attribuer gratuitement des actions de préférence convertibles en actions ordinaires « AGAP 2018-03 » au profit de salariés et/ou mandataires sociaux	7 600 € (correspondant à 190 000 actions ordinaires)	1 an	2 ans minimum	5 ans et 3 mois à compter de la fin de la période de conservation	5 juin 2021 (38 mois)

Critères de performance devant être respectés pour rendre les actions de préférence AGAP 2018-01, AGAP 2018-02 et AGAP 2018-03 convertibles en actions ordinaires :

- Pour les AGAP 2018-01 :

- la réalisation avec succès des bancs d'essai « prothèses » servant à l'obtention du marquage CE, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-01 en 100 actions ordinaires.

- Pour les AGAP 2018-02 :

- le recrutement de 10 patients dans l'étude pivot servant à l'obtention du marquage CE, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-2 en 10 actions ordinaires ;

- le recrutement du 20ème patient dans l'étude pivot servant à l'obtention du marquage CE ou la finalisation de l'étude pivot pour la soumission du dossier auprès de DEKRA, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-2 en 5 actions ordinaires ;

- l'obtention de l'autorisation à effectuer l'Early Feasibility Study aux USA au plus tard le 31 décembre 2018, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-2 en 5 actions ordinaires.

- Pour les AGAP 2018-03 :

- la soumission du module clinique du dossier du marquage CE de la bioprothèse, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 15 actions ordinaires ;

- le marquage CE de la bioprothèse, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 20 actions ordinaires ;

- l'obtention de financements supplémentaires pour la Société pour un montant cumulé, entre la date de l'attribution et la date de convertibilité, de 38,5 millions d'euros, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 25 actions ordinaires ;

- la mise en place d'un processus de production répondant à certains critères, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 15 actions ordinaires ;

- la commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation Européens, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 10 actions ordinaires ;

- l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 10 actions ordinaires ;

- l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 100 patients au total dans le monde, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en 10 actions ordinaires ;

- une évolution favorable du cours de l'action ordinaire selon des critères précis donnera le droit de convertir chaque action de préférence AGAP 2018-03 en un maximum de 10 actions ordinaires.

A la date de dépôt du présent document de référence, la Société a fait usage des délégations de compétences votées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018 et a procédé :

(i) le 16 avril 2018, à l'attribution gratuite de :

- 580 AGAP 2018-01 ; et
- 11 500 AGAP 2018-02.

(ii) le 27 septembre 2018, à l'attribution gratuite de :

- 370 AGAP 2018-03.

(iii) le 11 février 2019, à l'attribution gratuite de :

- 370 AGAP 2018-03.

5.2.7 INFORMATIONS SUR LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PRÉVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION

Néant.

5.2.6 TABLEAU D'ÉVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ

La Société a été immatriculée au registre du commerce et

des sociétés de Versailles le 30 juin 2008 avec un capital social initial de 40 000 euros.

Le tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital au titre des 3 dernières années :

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital en euros	Prime d'émission ou d'apport en euros	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions en euros	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération en euros
10 février 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	600,00	468 000,00	15 000	0,04	4 592 935	183 717,40
12 avril 2016	Augmentation de capital en numéraire réservée	53 966,36	49 945 866,18	1 349 159	0,04	5 942 094	237 683,76
29 août 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	80,00	15 920,00	2 000	0,04	5 944 094	237 763,76
12 décembre 2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	3 274,00	651 526,00	81 850	0,04	6 025 944	241 037,76

Il est rappelé que Kepler Cheuvreux n'a pas vocation à conserver les actions souscrites dans ce cadre des contrats d'émission conclus en janvier 2015 et en septembre 2018, ces actions étant ensuite cédées à des investisseurs ou sur le marché.

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital en euros	Prime d'émission ou d'apport en euros	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions en euros	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération en euros
10 février 2017	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	380,00	245 975,00	9 500	0,04	6 035 444	241 417,76
15 mai 2017	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	1 520,00	971 430,00	38 000	0,04	6 073 444	242 937,76
12 juin 2017	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	2 644,00	1 760 686,00	66 100	0,04	6 139 544	245 581,76
25 septembre 2017	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	3 080,00	1 871 760,00	77 000	0,04	6 216 544	248 661,76
1er décembre 2017	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	6 200,00	3 402 140,00	155 000	0,04	6 371 544	254 861,76
12 décembre 2017	Augmentation de capital en numéraire	105 800,00	52 794 200,00	2 645 000	0,04	9 016 544	360 661,76
12 février 2018	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	1 840,00	957 800,00	46 000	0,04	9 062 544	362 501,76
16 avril 2018	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler	3 640,00	1 837 500,00	91 000	0,04	9 153 544	366 141,76
3 décembre 2018	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	3 445,00	1 785 240,00	86 125	0,04	9 239 669	369 586,76
11 février 2019 *	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA Kepler et de BCE	1 450,00	558 550,00	36 250	0,04	9 275 919	371 036,76

Il est rappelé que Kepler Cheuvreux n'a pas vocation à conserver les actions souscrites dans ce cadre des contrats d'émission conclus en janvier 2015 et en septembre 2018, ces actions étant ensuite cédées à des investisseurs ou sur le marché.

* : Nouvelles actions émises avant le 31 décembre 2018 et constatées juridiquement parlant lors du conseil d'administration du 11 février 2019.

5.3 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

5.3.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-après indique la répartition du capital et des droits de vote (se référer au paragraphe 5.3.2 « Droits de vote », du présent document de référence, précisant les conditions d'obtention de droits de vote double) de la Société au 31 décembre 2018 à la connaissance de la Société.

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

Truffle Capital

Fondée en 2001 à Paris, Truffle Capital est un acteur européen reconnu du capital investissement, qui investit et se consacre au développement de PME innovantes et à la construction de leaders technologiques dans les domaines des Sciences de la Vie, des Technologies de l'Information et de l'Énergie.

Truffle Capital agit souvent en chef de file, en tant qu'investisseur unique ou majoritaire, et finance en particulier des spin-offs technologiques de grands groupes industriels, d'instituts de recherche technologiques et d'universités, mais aussi des jeunes pousses. Truffle Capital est co-fondateur et actionnaire de CARMAT.

Actionnaires (au 31 décembre 2018)	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	1 333 798	2 315 198	14,4 %	20,9 %
Professeur Alain Carpentier	548 583	1 097 166	5,9 %	9,9 %
Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier	115 000	230 000	1,2 %	2,1 %
Fonds gérés par Truffle Capital	356 024	470 103	3,8 %	4,2 %
Air Liquide	76 982	76 982	0,8 %	0,7 %
Cornovum	458 715	458 715	5,0 %	4,1 %
Lohas	1 291 959	1 291 959	13,9 %	11,6 %
Santé Holdings SRL	688 881	688 881	7,4 %	6,2 %
Therabel Pharma	125 000	125 000	1,4 %	1,1 %
Autodétention	2 463	-	0,0 %	-
Flottant	4 278 514	4 337 105	46,1 %	39,1 %
Total	9 275 919	11 091 109	100,0 %	100,0 %

Airbus Group

Airbus Group (anciennement EADS), né de la fusion en juillet 2000 de DaimlerChrysler Aerospace AG, de Aérospatiale-Matra et de Construcciones Aeronáuticas SA, est un leader mondial de l'aéronautique, de l'espace, de la défense et des services associés. Airbus Group est actionnaire de CARMAT au travers de sa filiale à 100% Matra Défense.

Professeur Carpentier

Professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie (Université Paris VI), Professeur à l'École de Médecine Mount Sinai à New York, il est fondateur et directeur du laboratoire de recherches biochirurgicales – Association recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier.

Lauréat du Grand Prix de la Fondation pour la recherche médicale (1998) et vice-président de l'Académie des sciences, il reçoit en 2007 le prestigieux Prix Albert Lasker de recherche médicale qui couronne ses deux principales contributions, que sont l'invention des bioprothèses valvulaires (valves Carpentier-Edwards) et la mise au point de techniques de chirurgie plastique et reconstructrice des valves cardiaques, dont bénéficient chaque année plusieurs centaines de milliers de malades dans le monde.

Association Recherche scientifique de la Fondation Alain Carpentier (ARSFAC)

Créée en décembre 2007 par le Professeur Alain Carpentier, l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier a pour vocation de financer des projets de recherche médicale, notamment dans le domaine chirurgical, cardio-vasculaire et neurologique.

Lohas

Cette entité est le family office de M. Pierre Bastid, ayant notamment acquis les actions existantes originellement souscrites par ZAKA (autre family office de M. Pierre Bastid) dans le cadre du placement privé de la Société de 2016, et ce auprès de Babalia (autre family office de M.

Pierre Bastid) en juillet 2018.

Santé Holdings SRL

Cette entité correspond au family office du docteur Antonino Ligresti.

CorNovum

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

EVOLUTION DE LA RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-après indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2017, 31 décembre 2016 et au 31 décembre 2015, à la connaissance de la Société.

Il est rappelé que la Société avait annoncé le 26 février 2016 la réalisation d'une levée de fonds significative, pour un montant de 50,0 millions d'euros, opération réalisée de manière réservée après la tenue d'une assemblée générale extraordinaire en date du 12 avril 2016, opération souscrite par un pool d'investisseurs stratégiques, composé d'Air Liquide via son holding d'investissement ALIAD, du véhicule d'investissement commun de Bpifrance et de l'État (Programme des Investissements d'Avenir, PIA - CorNovum), les family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL) et par les actionnaires de référence, Matra Défense (Airbus Group) et Truffle Capital (via un ancien fonds et plusieurs nouveaux fonds).

Par ailleurs, en décembre 2017, la Société a lancé une opération d'augmentation de capital ouverte au public, opération ayant bénéficié du soutien des actionnaires historiques, en particulier des family offices de M. Pierre Bastid (Babalia) et du Dr Ligresti (Santé Holdings SRL).

Ces deux opérations expliquent les évolutions observables quant à la composition de l'actionnariat entre fin décembre 2015 et fin décembre 2017.

Actionnaires	Au 31 décembre 2017		Au 31 décembre 2016		Au 31 décembre 2015	
	% du capital	% des droits de vote	% du capital	% des droits de vote	% du capital	% des droits de vote
Matra Défense (Airbus Group)	14,8	20,7	22,1	27,5	22,6	28,4
Professeur Alain Carpentier	6,1	9,8	9,1	13,0	12,0	15,5
ARSFAC	1,3	2,1	1,9	2,7	2,5	3,2
Fonds gérés par Truffle Capital	8,5	11,5	15,4	19,6	19,2	24,6
Air Liquide	0,9	0,7	0,5	0,3	-	-
Cornovum ¹	5,1	4,1	7,6	5,4	-	-
Lohas ²	14,3	11,5	4,8	3,5	-	-
Santé Holdings SRL ³	7,6	6,1	3,1	2,2	-	-
Autodétention	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Flottant	41,4	33,6	35,4	25,7	43,6	28,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

¹ Véhicule d'investissement détenu à parité par l'Etat Français et Bpifrance.

² Family office de M. Pierre Bastid, ayant notamment acquis les actions existantes originellement souscrites par ZAKA (autre family office de M. Pierre Bastid) dans le cadre du placement privé de la Société de 2016, et ce auprès de Babalia (autre family office de M. Pierre Bastid) en juillet 2018.

³ Family office du docteur Antonino Ligresti.

5.3.2 DROITS DE VOTE

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins.

Cependant, en application de l'article 14 des statuts et conformément aux dispositions du code de commerce,

toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficieront, à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth, d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

5.3.3 DÉCLARATION RELATIVE AU CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ

À la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ne détient

le contrôle de la Société, directement ou indirectement ou de concert, au sens des articles L. 233-3 et suivants du code de commerce.

5.3.4 ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE

À la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accords pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

5.4 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

5.4.1 OBJET SOCIAL (ARTICLE 2 DES STATUTS)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement dans le domaine des dispositifs et équipements médicaux, notamment dans le domaine cardio-vasculaire, et dans tous les domaines scientifiques qui lui sont directement ou indirectement liés ;

- la production et la commercialisation (i) de dispositifs et équipements médicaux dans le domaine cardio-vasculaire et (ii) de toutes technologies liées ;
- l'acquisition ou la création de produits et de licences technologiques liés au domaine cardio-vasculaire ;
- la prise de participation dans des entreprises françaises ou étrangères ayant une activité similaire à ou complémentaire de celles mentionnées ci-dessus ;
- et plus généralement, toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, économiques, juridiques, financières, civiles ou commerciales, industrielles, mobilières, immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou susceptibles de contribuer à son développement.

5.4.2 DISPOSITIONS DES STATUTS, D'UNE CHARTE OU D'UN RÉGLEMENT DE LA SOCIÉTÉ CONCERNANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE (ARTICLES 15 À 21 DES STATUTS)

ARTICLE 15 - CONSEIL D'ADMINISTRATION

La Société est administrée par un conseil d'administration composé de cinq (5) membres au minimum et qui ne peut dépasser dix-huit (18) membres au plus sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

ARTICLE 16 - NOMINATION ET RÉVOCATION DES ADMINISTRATEURS

I. Nomination/Révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'assemblée générale ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'assemblée générale extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de (6) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire.

Les personnes physiques âgées de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans ne peuvent être administrateurs ; lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat, elles sont réputées démissionnaires d'office lors de la plus prochaine assemblée générale. Toute nomination intervenue en violation des dispositions précédentes est nulle, à l'exception de celles auxquelles il peut être procédé à titre provisoire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France

métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale

ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. À défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

ARTICLE 17 - ORGANISATION ET DÉLIBÉRATIONS DU CONSEIL

I. Président

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le conseil d'administration détermine sa rémunération.

Le président du conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société, et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Pour l'exercice de ses fonctions, le président du conseil d'administration doit être âgé de moins de quatre-vingt-cinq (85) ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le président du conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau président dans les conditions prévues au présent article.

Le président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du président, le conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau président.

II. Réunions du conseil

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige sur convocation du président et au moins tous les deux (2) mois.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois, le tiers au moins des membres du conseil d'administration peut demander au président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le président est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le conseil se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l'étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son président ou, en cas d'empêchement, du membre désigné par le conseil pour le présider.

Le président du conseil d'administration préside les séances. En cas d'empêchement du président, le conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du conseil d'administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le président.

III. Quorum, majorité

Le conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du conseil d'administration. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toutes délibérations du conseil relatives à l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du président du conseil d'administration, du directeur général et du directeur général délégué.

Par ailleurs, la moitié des administrateurs en fonction pourra s'opposer à la tenue d'une réunion du conseil d'administration par des moyens de visioconférence ou de télécommunication. Cette opposition devra être notifiée dans les formes et délais qui seront arrêtés par le règlement intérieur et/ou dans celles qui seraient déterminées par les dispositions légales ou réglementaires.

IV. Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de conseil.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

V. Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

VI. Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'assemblée générale ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois (3).

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expirent leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil d'administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du conseil d'administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du conseil d'administration au (x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le conseil d'administration.

ARTICLE 18 - POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le conseil d'administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le conseil d'administration peut décider la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le conseil ou son président lui soumet.

ARTICLE 19 - DIRECTION GÉNÉRALE - DÉLÉGATION DE POUVOIRS

I. Principes d'organisation

Conformément aux dispositions légales, la direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le conseil d'administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

La délibération du conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 17-III en cas de participation des administrateurs au conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication. Le changement de modalité d'exercice de la direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions ci-après relatives au directeur général lui sont applicables.

II. Direction générale

Directeur général

En fonction du choix effectué par le conseil d'administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la Société est assumée soit par le président du conseil d'administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le conseil d'administration, et portant le titre de directeur général.

Lorsque le conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de président et de directeur général, il procède à la nomination du directeur général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Nul ne peut être nommé directeur général s'il est âgé de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans. D'autre part, si un directeur général en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le directeur général est révocable à tout moment par le conseil d'administration. Lorsque le directeur général n'assume pas les fonctions de président du conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus

étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

À l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le directeur général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du conseil d'administration :

- la souscription de tous prêts ou avances afin d'acquérir des actions ou des valeurs mobilières d'une quelconque société filiale sauf dans l'hypothèse où cette filiale l'est à 100% ;
- l'octroi de garanties au profit d'une filiale ou pour garantir des comptes bancaires ;
- tous investissements supérieurs à 250 000 euros ;
- tous engagements supérieurs à 100 000 euros et non prévus dans le budget annuel ;
- l'embauche, le licenciement et la modification des contrats de travail des employés ayant une fonction de direction ;
- le changement de l'activité normale de la Société et de sa stratégie de développement ;
- la cession, le transfert, la mise sous licence ou le nantissement de toute propriété industrielle ou intellectuelle ou de tout actif substantiel ;
- l'approbation du budget et du plan stratégique.

Ne pourra être prise, par le directeur général, sans décision préalable du conseil d'administration statuant à la majorité qualifiée des trois-quarts des administrateurs composant le conseil à la date où la décision est prise :

- toute décision de procéder à un transfert de tout actif ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision de prise de participation dans une société cotée ou non.

Directeurs généraux délégués

Sur proposition du directeur général, que cette fonction soit assumée par le président du conseil d'administration ou par une autre personne, le conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques, nommées directeurs généraux délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le directeur général. Le nombre de directeurs généraux

délégués ne peut excéder cinq. Si le directeur général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé directeur général délégué s'il est âgé de plus de quatre-vingt-cinq (85) ans. Si un directeur général délégué en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration sur proposition du directeur général. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le directeur général.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau directeur général.

Le conseil d'administration détermine la rémunération des directeurs généraux délégués.

III. Délégation de pouvoirs

Le conseil d'administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

ARTICLE 20 - RÉMUNÉRATION DES ADMINISTRATEURS

L'assemblée générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le conseil d'administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le conseil d'administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt

de la Société.

ARTICLE 21 - CONVENTIONS ENTRE LA SOCIÉTÉ, UN ADMINISTRATEUR, LE DIRECTEUR GÉNÉRAL OU UN DIRECTEUR GÉNÉRAL DÉLÉGUÉ

I. Conventions soumises à autorisation.

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la Société et l'un de ses administrateurs, directeurs généraux et directeurs généraux délégués ou actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la Société la contrôlant au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

II. Conventions interdites

À peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers. La même interdiction s'applique au directeur général, aux directeurs généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

III. Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, et les conventions conclues entre deux sociétés dont l'une détient, directement ou indirectement, la totalité du capital de l'autre, le cas échéant, déduction faite du nombre minimum d'actions requis pour satisfaire aux exigences de l'article 1832 du code civil ou des articles L. 225-1 et L. 226-1 du code de commerce, ne sont pas soumises à la procédure légale

d'autorisation et d'approbation. Cependant ces conventions, sauf lorsqu'en raison de leur objet ou de leurs implications financières elles ne sont significatives pour aucune des parties, doivent être communiquées par l'intéressé au président du conseil d'administration. La liste et l'objet des dites conventions sont communiqués par le

président aux membres du conseil d'administration et aux commissaires aux comptes au plus tard le jour du conseil d'administration arrêtant les comptes de l'exercice écoulé.

Les actionnaires peuvent également obtenir communication de cette liste et de l'objet des conventions.

5.4.3 DROITS, PRIVILÈGES ET RESTRICTIONS ATTACHÉS AUX ACTIONS (ARTICLES 9 À 14 DES STATUTS)

ARTICLE 9 - AMORTISSEMENT DU CAPITAL

Le capital social pourra être amorti conformément aux dispositions des articles L. 225-198 et suivants du code de commerce.

ARTICLE 10 - LIBÉRATION DES ACTIONS

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du conseil d'administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs et actionnaires quinze jours au moins avant la date fixée pour chaque versement par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L. 228-27 et suivants du code de commerce.

ARTICLE 11 - FORME DES ACTIONS

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

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance

ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenue par chacun d'eux.

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

12.1. Transmission des actions

Les actions ordinaires sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles demeurent négociables après dissolution de la Société et jusqu'à clôture de la liquidation. Les actions de préférence sont cessibles dans les conditions prévues au paragraphe 12.2.

Les actions ordinaires et les actions de préférence donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les dispositions du présent article sont applicables, d'une manière générale, à toutes les valeurs mobilières émises par la Société.

12.2. Droits et obligations attachés aux actions

Le capital de la Société est composé d'Actions Ordinaires et d'Actions de Préférence.

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

I. Droits attachés aux actions ordinaires

Sans préjudice des droits attachés aux actions de préférence, chaque action ordinaire donne droit, dans les bénéfices et dans l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. Elle donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les présents statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

La propriété d'une action ordinaire emporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'assemblée générale de la Société.

Les droits et obligations attachés aux actions ordinaires suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement, d'attribution de titres, d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou de toute opération sociale, les propriétaires de titres isolés ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ces droits qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente de titres nécessaires.

II. Droits attachés aux actions de préférence

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

Le nombre maximum d'actions de préférence pouvant être émises est de :

- 7.600 pour les actions de préférence 2017, et
- 13.980 pour les actions de préférence 2018.

Les actions de préférence sont classées en six catégories distinctes selon les critères de performance qui y sont attachés :

- les « AGAP 2017-01 » pour un nombre maximum de 320,
- les « AGAP 2017-02 » pour un nombre maximum de 2.000,
- les « AGAP 2017-03 » pour un nombre maximum de 5.280,
- les « AGAP 2018-01 » pour un nombre maximum de 580,
- les « AGAP 2018-02 » pour un nombre maximum de 11.500, et
- les « AGAP 2018-03 » pour un nombre maximum de 1.900.

A compter de leur attribution définitive et jusqu'à ce qu'elles deviennent convertibles, les actions de préférence disposent du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires à raison d'un droit de vote par action de préférence. A compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles, le nombre de droits de vote auquel chaque action de préférence donne droit devient égal au nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque action de préférence donne droit.

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

actions comportant des droits particuliers équivalents.

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

A compter de leur attribution définitive et jusqu'à ce qu'elles deviennent convertibles, les actions de préférence bénéficient d'un dividende et donnent droit aux réserves. Le montant du dividende (et, le cas échéant, des réserves) auquel chaque action de préférence donne droit est égal au montant dû au titre d'une action ordinaire, multiplié par le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque action de préférence donne droit. A cet effet, les actions de préférence porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précédent celui au cours duquel elles sont définitivement attribuées. A compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles, le montant du dividende (et, le cas échéant, des réserves) auquel chaque action de préférence donne droit devient égal au montant dû au titre d'une action ordinaire, multiplié par le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque action de préférence donne droit.

En cas de liquidation de la Société, les actions de préférence bénéficient du même droit au boni de liquidation que les actions ordinaires, à savoir un droit proportionnel à la quote-part que leur montant nominal représente dans le capital social.

Les actions de préférence bénéficient du droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou toute opération avec droit sur les actions ordinaires.

En cas d'amortissement ou de réduction du capital, de modification de la répartition des bénéfices, d'attribution gratuite d'actions, d'incorporation au capital de réserves, bénéfices ou primes d'émission, de distribution de réserves ou de toute émission de titres de capital ou de titres donnant droit à l'attribution de titres de capital comportant un droit de souscription réservé aux actionnaires avant que les actions de préférence ne soient convertibles dans les conditions prévues au paragraphe III. ci-après, le nombre maximum d'actions d'ordinaires auquel les actions de préférence pourront donner droit par conversion sera ajusté pour tenir compte de cette opération conformément aux dispositions de l'article L. 228-99 alinéa 2, 3° et alinéa 5 du code de commerce.

Pour les besoins de cet ajustement, le conseil d'administration calculera, au moment de fixer le nombre définitif d'actions ordinaires auquel chaque action de préférence

donne droit, le ratio de conversion applicable en fonction du degré de réalisation des critères de performance tel que cela est prévu au paragraphe III. ci-dessous, puis ajustera ce ratio pour toutes les opérations intervenues auparavant, conformément aux dispositions ci-dessus.

Chaque bénéficiaire sera informé des modalités pratiques de cet ajustement et de ses conséquences sur l'attribution d'actions ordinaires sur conversion des actions de préférence dont il ou elle a bénéficié.

Après que les actions de préférence sont devenues convertibles et que le conseil d'administration a calculé le ratio de conversion tel que cela est prévu paragraphe III. 5. ci-dessous (tel que, le cas échéant, ajusté conformément au présent article), il ne sera procédé à aucun ajustement de ce ratio de conversion, les porteurs d'actions de préférence pouvant alors les convertir librement.

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

III. Conversion des actions de préférence en actions ordinaires

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

Les actions de préférence seront définitivement acquises (l'« Attribution Définitive ») par les attributaires au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution par le conseil d'administration (l'« Attribution Provisionnelle »).

Toutefois, dans l'hypothèse de l'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du code de la sécurité sociale (ou leur équivalent dans un droit étranger applicable), les Actions de Préférence seront attribuées définitivement avant le terme de la période d'acquisition restant à courir. En cas de décès du bénéficiaire, conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-3 du code de commerce, les héritiers ou ayant-droits du bénéficiaire pourront, s'ils le souhaitent, demander l'attribution définitive des actions de préférence à leur profit dans un délai de six mois à compter de la date du décès. En cas de retraite, les bénéficiaires conserveront leur droit à l'Attribution Définitive des actions de préférence bien que n'étant plus liés par un contrat de travail.

Les porteurs d'actions de préférence pourront demander la conversion de leurs actions de préférence en actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) de la Société selon les modalités suivantes :

1. Les actions de préférence deviennent convertibles par leur porteur en actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) au terme d'une période de conservation de deux années commençant à la date de l'Attribution Définitive (la « Période de Lock-up »), dans les conditions prévues aux paragraphes 2 à 9 ci-après. A compter du jour où elles deviennent convertibles (la « Date de Convertibilité »), les actions de préférence peuvent être converties pendant cinq (5) ans et trois (3) mois (la « Période de Conversion »).

2. Conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-1 I alinéa 7 du code de commerce, les actions de préférence seront librement cessibles durant la Période de Lock-up en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant à son classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du code de la sécurité sociale (ou leur équivalent dans un droit étranger applicable), que l'invalidité intervienne avant ou après la Date de l'Attribution Définitive.

En cas de décès du bénéficiaire, que celui-ci intervienne pendant la période d'acquisition ou la Période de Lock-up, ses héritiers ne seront plus tenus au respect de cet engagement d'incessibilité, de sorte que les actions de préférence dont ils auront demandé l'attribution définitive deviendront librement cessibles.

3. Les actions de préférence 2017 sont classées en trois catégories distinctes selon les critères de performance qui y sont attachés : les « AGAP 2017-01 », les « AGAP 2017-02 » et les « AGAP 2017-03 ». Le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion d'une action de préférence 2017 donnera droit sera fonction de la réalisation, à la Date de Convertibilité, d'un ou plusieurs (ou de la totalité) de ces critères de performance (les « Critères de Performance 2017 »).

Pour les actions de préférence 2017 de catégorie « AGAP 2017-01 », le Critère de Performance 2017 sera la définition du plan de développement industriel de la Société, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 100 actions ordinaires.

Pour les actions de préférence de catégorie 2017 de catégorie « AGAP 2017-02 », le Critère de Performance 2017 sera l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients au total dans le monde, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 20 actions ordinaires.

Pour les actions de préférence 2017 de catégorie « AGAP 2017-03 », les Critères de Performance 2017 seront les suivants :

- i. la soumission du module clinique du dossier du marquage CE de la bioprothèse, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 15 actions ordinaires ;

- ii. le marquage CE de la bioprothèse, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 20 actions ordinaires ;
- iii. l'obtention de financements supplémentaires pour la Société pour un montant cumulé, entre la date d'Attribution Provisionnelle et la Date de Convertibilité, de 100 millions d'euros, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 25 actions ordinaires, étant précisé que ces financements pourront prendre la forme, notamment d'augmentations de capital, d'émissions d'instruments de dette, d'avances conditionnées, de subventions d'exploitation ou de chiffre d'affaires encaissé provenant d'accords de collaboration ou de licence ;
- iv. la mise en place d'un processus de production (i) répondant aux normes réglementaires et de qualité applicables, et (ii) permettant de produire la bioprothèse en nombre et dans les délais suffisants pour réaliser les essais cliniques nécessaires puis répondre aux commandes commerciales dans les délais contractuels, sans interruption majeure de la production ni problèmes de qualité conduisant à un rappel de produits vendus, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 15 actions ordinaires ;
- v. la commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation Européens, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 10 actions ordinaires ;
- vi. l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 10 actions ordinaires ;
- vii. l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 100 patients au total dans le monde, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en 10 actions ordinaires ;
- viii. l'évolution du cours de l'action ordinaire selon les critères ci-dessous, qui donnera le droit de convertir chaque action de préférence en un maximum de 10 actions ordinaires.

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

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

$$[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 10$$

c) Si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque action de préférence sera convertie sera égal à 10.

Le « Cours Final » est la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action ordinaire des séances de bourse prises

sur une période de soixante jours consécutifs, calculée à tout moment au cours des trois (3) années précédant la Date de Convertibilité.

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

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

Il est précisé que le ratio de conversion ainsi déterminé pour chaque catégorie d'actions de préférence 2017 sera ajusté pour tenir compte des actions à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et des titulaires d'actions de préférence 2017, conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables et au paragraphe II ci-dessus.

4. Les actions de préférence 2018 sont classées en trois catégories distinctes selon les critères de performance qui y sont attachés : les « AGAP 2018-01 », les « AGAP 2018-02 » et les « AGAP 2018-03 ». Le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion d'une action de préférence 2018 donnera droit sera fonction de la réalisation, à la Date de Convertibilité, d'un ou plusieurs (ou de la totalité) de ces critères de performance (les « Critères de Performance 2018 », et ensemble avec les Critères de Performance 2017, les « Critères de Performance »).

Pour les actions de préférence 2018 de catégorie « AGAP 2018-01 », le Critère de Performance 2018 sera la réalisation avec succès des bancs d'essai « prothèses » servant à l'obtention du marquage CE, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-01 en 100 actions ordinaires.

Pour les actions de préférence 2018 de catégorie « AGAP 2018-02 », les Critères de Performance 2018, qui donneront le droit de convertir chaque AGAP 2018-02 en 20 actions ordinaires, seront les suivants :

- i. le recrutement de 10 patients dans l'étude pivot servant à l'obtention du marquage CE, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-2 en 10 actions ordinaires ;
- ii. le recrutement du 20ème patient dans l'étude pivot servant à l'obtention du marquage CE ou la finalisation de l'étude pivot pour la soumission du dossier auprès de DEKRA, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-2 en 5 actions ordinaires ;
- iii. l'obtention de l'autorisation à effectuer l'Early Feasibility Study aux USA au plus tard le 31 décembre 2018, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-2 en 5 actions ordinaires.

Pour les actions de préférence 2018 de catégorie « AGAP 2018-03 », les Critères de Performance 2018 seront les suivants :

- i. la soumission du module clinique du dossier du marquage CE de la bioprothèse, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 15 actions ordinaires ;
- ii. le marquage CE de la bioprothèse, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 20 actions ordinaires ;
- iii. l'obtention de financements supplémentaires pour la Société pour un montant cumulé, entre la date d'Attribution Provisionnelle et la Date de Convertibilité, de 38,5 millions d'euros, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 25 actions ordinaires, étant précisé que ces financements pourront prendre la forme, notamment d'augmentations de capital, d'émissions d'instruments de dette, d'avances conditionnées, de subventions d'exploitation ou de chiffre d'affaires encaissé provenant d'accords de collaboration ou de licence ;
- iv. la mise en place d'un processus de production (i) répondant aux normes réglementaires et de qualité applicables, et (ii) permettant de produire la bioprothèse en nombre et dans les délais suffisants pour réaliser les essais cliniques nécessaires puis répondre aux commandes commerciales dans les délais contractuels, sans interruption majeure de la production ni problèmes de qualité conduisant à un rappel de produits vendus, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 15 actions ordinaires ;
- v. la commercialisation effective de la bioprothèse auprès de 15 centres d'implantation Européens, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 10 actions ordinaires ;
- vi. l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 10 patients aux Etats-Unis, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 10 actions ordinaires ;
- vii. l'implantation réussie de la bioprothèse évaluée sur 100 patients au total dans le monde, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en 10 actions ordinaires ;
- viii. l'évolution du cours de l'Action Ordinaire selon les critères ci-dessous, qui donnera le droit de convertir chaque AGAP 2018-03 en un maximum de 10 actions ordinaires.

a) Si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque AGAP 2018-03 sera convertie sera égal à 0 ;

b) Si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque AGAP 2018-03 sera convertie sera égal à :

$$[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 10$$

c) Si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre d'actions ordinaires dans lequel chaque AGAP 2018-03 sera convertie sera égal à 10.

Le « Cours Final » est la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action ordinaire des séances de bourse prises sur une période de soixante jours consécutifs, calculée à tout moment au cours des trois (3) années précédant la Date de Convertibilité.

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

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

Il est précisé que le ratio de conversion ainsi déterminé pour chaque catégorie d'actions de préférence 2018 sera ajusté pour tenir compte des actions à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et des titulaires d'actions de préférence 2018, conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables et au paragraphe II ci-dessus.

5. La réalisation de chaque Critère de Performance sera constatée lors d'une réunion du conseil d'administration se tenant le plus rapidement possible après la réalisation dudit Critère de Performance qui arrêtera le nombre d'actions ordinaires auquel chaque action de préférence donnera droit à cette date. Le plus rapidement possible après la Date de Convertibilité, le conseil d'administration se réunira pour arrêter le nombre définitif d'actions ordinaires auquel chaque action de préférence donnera droit, étant précisé que le ratio de conversion des actions de préférence de catégorie AGAP 2017-03 et AGAP 2018-03 ne pourra en aucun cas être supérieur à 100, quel que soit le nombre de Critères de Performance réalisés.

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

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

le conseil d'administration déterminera le nombre

d'actions ordinaires auxquelles donneront droit les actions de préférence à la date d'annonce des résultats définitifs de l'offre exclusivement selon les conditions suivantes :

- Pour chaque bénéficiaire, il sera déterminé un nombre « p » égal au ratio (i) du nombre total cumulé d'actions ordinaires auquel toutes les actions de préférence (toutes catégories confondues) qui lui ont été attribuées donnent droit en fonction de la réalisation des Critères de Performance à la date d'annonce des résultats définitifs de l'offre, sur (ii) le nombre total cumulé d'actions ordinaires auquel toutes les actions de préférence, (toutes catégories confondues) qui lui ont été attribuées donnent droit si tous les Critères de Performance sont réalisés.

- Si « p » est inférieur ou égal à 0,35, le nombre « N » d'actions ordinaires auquel chacune des actions de préférence (quelle que soit la catégorie) qui lui ont été attribuées donne droit sera calculé selon la formule suivante :

$$N = [0.35 + 0.65 \cdot (R-1)/2] \cdot n$$

N étant plafonné à 100 pour les AGAP 2017-01, à 20 pour les AGAP 2017-02, à 100 pour les AGAP 2017-03, à 100 pour les AGAP 2018-01, 20 pour les AGAP 2018-02 et à 100 pour les AGAP 2018-03.

n étant égal à 100 pour les AGAP 2017-01, à 20 pour les AGAP 2017-02, à 100 pour les AGAP 2017-03, à 100 pour les AGAP 2018-01, 20 pour les AGAP 2018-02 et à 100 pour les AGAP 2018-03.

où

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

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

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

- Au cas où « p » serait supérieur à 0,35, N sera calculé selon la formule suivante :

$$N = [p + (1-p) \cdot (R-1)/2] \cdot n$$

sachant, qu'en tout état de cause, N ne peut pas être inférieur à $n \cdot 0,35$, c'est-à-dire 35 pour les AGAP 2014-01, 7 pour les AGAP 2017-02, 35 pour les AGAP 2017-03, 35 pour les AGAP 2018-01, 7 pour les AGAP 2018-02 et 35 pour les AGAP 2018-03.

Les actions de préférence concernées seront définitivement attribuées aux bénéficiaires à la Date de l'Attribution Définitive, sans tenir compte de la réalisation ou non d'une

nouvelle condition de présence qui serait prévue dans le règlement du plan d'attribution des actions de préférence et des Critères de Performance ci-dessus. En tout état de cause, les actions de préférence ne deviendront convertibles qu'à la Date de Convertibilité.

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

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

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

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

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

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

11. Les augmentations du capital social qui résulteront de la création des actions de préférence et des actions ordinaires nouvelles se feront par incorporation spéciale de tout ou partie de comptes de réserve disponibles et, notamment, sur le compte « prime d'émission ».

12.3. Franchissement de seuils

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la Société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

Si cela est requis par les règles du marché d'instruments financiers autre qu'un marché réglementé sur lequel les titres de la Société sont admis aux négociations, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, à compter du franchissement du seuil de participation. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

À défaut d'avoir été régulièrement déclarées dans les conditions prévues ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû légalement être déclarée sont privées du droit de vote pour toute assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

Dans les mêmes conditions, les droits de vote attachés à ces actions et qui n'ont pas été régulièrement déclarés ne peuvent être exercés ou délégués par l'actionnaire défaillant.

Le tribunal de commerce du ressort du siège social peut, sur demande du président de la Société, d'un actionnaire ou de l'Autorité des marchés financiers, prononcer la suspension totale ou partielle, pour une durée ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote de tout actionnaire qui n'aurait pas procédé aux déclarations prévues.

ARTICLE 13 - INDIVISIBILITÉ DES ACTIONS - NUE PROPRIÉTÉ - USUFRUIT

1 - Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

2 - Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute autre répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

Le droit de vote est exercé par le propriétaire des titres remis en gage.

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.

5.4.4 CONDITIONS DE MODIFICATIONS DES DROITS DES ACTIONNAIRES

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

5.4.5 ASSEMBLÉES GÉNÉRALES D'ACTIONNAIRES (ARTICLES 24 À 31 DES STATUTS)

ARTICLE 24 - QUORUM ET MAJORITÉ

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'assemblée générale ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'assemblée générale extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. À défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 25 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

ARTICLE 25 - CONVOCATION DES ASSEMBLÉES GÉNÉRALES

Les assemblées générales sont convoquées soit par le conseil d'administration, soit par les commissaires aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des annonces légales obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des annonces légales obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

ARTICLE 26 - ORDRE DU JOUR DE L'ASSEMBLÉE

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires représentant au moins 5% du capital (ou une association d'actionnaires répondant aux conditions légales) ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. La demande est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolution, qui doivent être portés à la connaissance des actionnaires, sont inscrits à l'ordre du

jour et soumis au vote de l'assemblée.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L. 2323-6 du code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

ARTICLE 27 - ADMISSION AUX ASSEMBLÉES

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le conseil d'administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

ARTICLE 28 - REPRÉSENTATION DES ACTIONNAIRES ET VOTE PAR CORRESPONDANCE

I. Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire ou par son conjoint.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des

dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

II. Vote par correspondance

À compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

ARTICLE 29 - BUREAU DE L'ASSEMBLÉE

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le conseil. À défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

ARTICLE 30 - PROCÈS-VERBAUX DES DÉLIBÉRATIONS

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

ARTICLE 31 - DROIT D'INFORMATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONNAIRES

Avant chaque assemblée, le conseil d'administration doit

mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

À compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le conseil d'administration sera tenu de

répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le conseil d'administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

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

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

5.4.7 MODIFICATIONS DU CAPITAL SOCIAL (ARTICLE 8 DES STATUTS)

1 - Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévues par la loi.

L'assemblée générale extraordinaire est seule compétente pour décider, sur le rapport du conseil d'administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'assemblée générale extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

2 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'assemblée générale extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

À défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

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

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

ACTIONS GRATUITES ET STOCK-OPTIONS

Ainsi qu'il est détaillé aux sections 4.5.1 et 5.2.1 du document de référence, le conseil d'administration de la Société, faisant usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 16 avril 2018 :

- 580 AGAP 2018-01, dont 80 AGAP 2018-01 à Marc Grimmé (directeur R&D) et 500 AGAP 2018-01 à

Stéphane Piat (directeur général et administrateur), et

- 11.500 AGAP 2018-02, dont 950 AGAP 2018-02 à Marc Grimmé (directeur R&D), 950 AGAP 2018-02 au Docteur Piet Jansen (directeur médical), 7.500 AGAP 2018-02 à Stéphane Piat (directeur général et administrateur), 350 AGAP 2018-02 à Eric Richez (directeur du développement), 200 AGAP 2018-02 à Benoît de la Motte (ex-directeur administratif et financier), 550 AGAP 2018-02 à Wenzel Hurtak (directeur industriel), 175 AGAP 2018-02 à Francesco Arecchi (responsable marketing), 100 AGAP 2018-02 à Joëlle Monnier (ex-directrice de la qualité) et 100 AGAP 2018-02 à Jean-Marc Parquet et Elizabeth Vacher.

Le conseil d'administration de la Société, faisant à nouveau usage des délégations de compétences approuvées lors de l'assemblée générale du 5 avril 2018, a attribué gratuitement le 27 septembre 2018 :

- 370 AGAP 2018-03 à Thierry Dupoux (directeur qualité).

Les Actions de Préférence 2018 sont soumises à des périodes d'acquisition et de conservation et à des critères de performance pour permettre leur conversion en Actions Ordinaires, décrites à la section 5.2.6 du document de référence.

En date du 3 décembre 2018, la Société a accordé à Monsieur Jean-Pierre Garnier un programme d'options de souscription d'actions portant sur 46 000 stock options.

OPÉRATIONS SUR TITRES RÉALISÉES PAR LES DIRIGEANTS

Nous vous indiquons ci-après les transactions réalisées par les dirigeants et leurs proches sur les titres de la Société au cours de l'exercice 2018, telles que déclarées par ces dirigeants et leurs proches en application des dispositions des articles 223-22 A et 223-26 du règlement général de l'AMF.

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération
Truffle Capital	Cession	29 juin 2018	1 764	35 985,60 €
Truffle Capital	Cession	7 août 2018	1 906	51 011,42 €
Truffle Capital	Cession	8 août 2018	6 593	165 940,54 €
Truffle Capital	Cession	10 août 2018	853	22 675,13 €
Truffle Capital	Cession	13 août 2018	2 468	66 446,21 €
Truffle Capital	Cession	14 août 2018	1 000	26 637,50 €
Truffle Capital	Cession	15 août 2018	500	13 400,00 €
Truffle Capital	Cession	20 août 2018	520	13 833,98 €
Truffle Capital	Cession	21 août 2018	6 185	166 928,82 €
Truffle Capital	Cession	22 août 2018	1 566	41 874,21 €
Truffle Capital	Cession	22 août 2018	380 000	10 024 400,00 €
Truffle Capital	Cession	23 août 2018	3 513	96 424,47 €
Truffle Capital	Cession	24 août 2018	2 276	62 879,73 €
Truffle Capital	Cession	27 août 2018	1 212	33 493,26 €
Truffle Capital	Cession	30 août 2018	750	20 675,02 €
Truffle Capital	Cession totale	Exercice 2018	411 106	10 842 605,89 €

5.5.2 INFORMATIONS PORTANT SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

ACTIONNARIAT DES SALARIÉS

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce, nous vous indiquons qu'aucun plan d'épargne entreprise n'a été mis en place au profit des salariés de la Société.

Au 31 décembre 2018, à la connaissance de la Société, les salariés détenaient 7 025 actions CARMAT, soit 0,08% du capital de la Société.

OPÉRATIONS EFFECTUÉES PAR LA SOCIÉTÉ SUR SES PROPRES ACTIONS

Nous devons également vous rendre compte des opérations d'achat et de vente par la Société de ses propres actions afin d'en réguler le cours et ce conformément aux dispositions de l'article L. 225-209-1 du code de commerce.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, et dans le cadre des autorisations reçues de l'assemblée générale le 27 avril 2017 (12e résolution) et de celle du 5 avril 2018 (9e résolution), la Société a procédé aux opérations suivantes sur ses propres actions dans le cadre du contrat de liquidité conclu pour une durée d'un an avec un prestataire de services financiers indépendant :

- achat de 128 774 actions au cours moyen de 23,01 euros ;
- vente de 128 517 actions au cours moyen de 23,02 euros.

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 2 463 de ses propres actions, soit 0,03% du capital social, acquises pour un prix de revient total de 49 007 euros.

Les cessions d'actions propres réalisées dans le cadre du contrat de liquidité ont dégagé une plus-value nette de 1 634 euros.

TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL SOCIAL

Au total, les valeurs mobilières donnent droit à souscrire 1.246.750 actions nouvelles (13,44% du capital existant au 31 décembre 2018), dont 86 550 actions au prix unitaire de 8,00 euros, 34 000 actions au prix unitaire de 108,48 euros, 6 700 actions au prix unitaire de 122,00 euros, 12 000 actions au prix unitaire de 30,10 euros, 10 000 actions au prix de 20,93 euros et 46 000 actions au prix de 20,35 €.

Pour le détail des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et en cours de validité, se référer au paragraphe 5.2.5 « Autres titres donnant accès au capital social ».

PRISES DE PARTICIPATION ET PRISES DE CONTRÔLE

Conformément aux dispositions des articles L. 233-6 et L. 247-1 du code de commerce, il est précisé que la Société n'a procédé à aucune prise de participation ni prise de contrôle au cours de l'exercice.

5.6 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

5.6.1 DESCRIPTIF DES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

CONVENTION DE REDEVANCES

Dans le cadre d'une convention de redevances (Royalties Agreement) signée le 24 juin 2008 et modifiée par avenant du 5 février 2010 entre CARMAT, le Professeur Alain Carpentier et la société Matra Défense (filiale du Airbus Group) suite aux apports réalisés à la création de la Société, il a été convenu que CARMAT versera au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense, un montant global de 2% des ventes nettes directes générées par le Cœur Artificiel Total dans les pays couverts par au moins un des brevets apportés initialement à la Société. Ces paiements seront réalisés sur une base semestrielle dans les trente jours suivant la clôture de chaque semestre, selon une répartition entre le Professeur Alain Carpentier et Matra Défense établie au prorata de leurs participations dans le capital de la Société à la date de sa création.

CARMAT pourra cependant racheter ce droit à redevances en payant au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense, au prorata de leurs participations dans le capital de la Société à la date de sa création, un montant total de 30 millions d'euros diminué du montant des redevances déjà payées au moment de l'exercice du rachat de ce droit à redevances. Ce montant de 30 millions d'euros est indexé sur la base de l'« Indice du Prix à la Production de l'Industrie et des Services aux Entreprises - Matériel médicochirurgical et d'orthopédie-exportation zone Euro - code PVIC 3310921007M » s'établissant à un niveau de 100,3 en avril 2008 tel que calculé et publié par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).

RELATIONS ENTRE CARMAT ET L'ASSOCIATION RECHERCHE SCIENTIFIQUE DE LA FONDATION ALAIN CARPENTIER

En raison des compétences spécifiques recherchées et des relations historiques, la Société entretient des relations commerciales avec l'Association Recherche Scientifique de la Fondation Alain Carpentier (ARSFAC) dans le cadre normal de son activité et à des conditions financières usuelles pour le type de prestations réalisées.

Elle a ainsi signé un contrat de collaboration de recherche médicale avec l'ARSFAC le 30 avril 2013 qui a été reconduit depuis. Aux termes de ce contrat, la Société s'est notamment engagée à rembourser à l'ARSFAC l'ensemble des frais exposés en annexe dudit contrat. Au titre de l'exercice 2018, des charges de 66 364,42 euros HT ont été enregistrées au titre de cette convention.

RELATIONS ENTRE CARMAT ET LE CENTRE CHIRURGICAL MARIE-LANNELONGUE (CCML)

En raison des compétences spécifiques recherchées, la Société entretient des relations commerciales avec le Centre Chirurgical Marie-Lannelongue (CCML) dans le cadre normal de son activité et à des conditions financières usuelles pour le type de prestations réalisées.

Elle a ainsi signé un contrat de collaboration de recherche médicale avec le CCML le 12 juin 2014. Aux termes de ce contrat, la Société s'est notamment engagée à rembourser au CCML l'ensemble des frais exposés en annexe dudit contrat. Au titre de l'exercice 2018, aucune dépense n'a été enregistrée au titre de cette convention.

Pour rappel, Monsieur Henri Lachmann, administrateur de CARMAT, est président du conseil d'administration de CCML.

5.6.2 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

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

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES 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.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs

a) avec exécution au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-30 du code de commerce, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui ont donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

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

Un contrat de collaboration médicale avait été conclu avec l'ARSFAC à compter du 1er janvier 2014, et portait notamment sur des essais animaux de formation. Suivant les termes de cette convention, votre société s'engage à rembourser les frais exposés par l'ARSFAC tels que décrits en annexe dudit contrat.

Votre Société a comptabilisé une charge de 66 364 euros au titre de ce contrat de collaboration en 2018.

L'ARSFAC est représentée par Monsieur Alain Carpentier, administrateur de votre société.

b) sans exécution au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-30 du code de commerce, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

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

Un contrat de collaboration de formation des équipes cliniques avait été conclu avec le CCML à compter du 1er janvier 2014. Suivant les termes de cette convention, votre société s'engage à rembourser les frais exposés par le CCML tels que décrits en annexe dudit contrat.

Aucune dépense n'a été enregistrée au titre de cette convention en 2018.

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

CONTRAT DE REDEVANCES ENTRE LA SOCIÉTÉ CARMAT
(CI-APRÈS « LA SOCIÉTÉ »), LE PROFESSEUR ALAIN CAR-
PENTIER ET MATRA DÉFENSE

La Société a signé en date du 24 juin 2008 un contrat de redevances (ci-après « le Contrat ») avec le professeur Alain Carpentier et Matra Défense, actionnaires fondateurs de la Société. Dans le cadre de ce Contrat, la Société s'engage à verser au Professeur Alain Carpentier et à Matra Défense 2% du produit net des ventes du Cœur Artificiel CARMAT fabriqué et distribué par CARMAT SAS, ce montant devant être réparti entre les deux bénéficiaires au prorata de leur part respective dans le capital de la Société à la date de sa création. Ces redevances seront payables tous les 6 mois dans les trente jours suivant la fin de chaque période de six mois, et ce à partir de la première commercialisation du Cœur Artificiel CARMAT et jusqu'à l'expiration des brevets présentés en Annexe 1 du Contrat.

La Société est par ailleurs autorisée à racheter à tout moment le droit de bénéficier de ces redevances pour un montant de 30.000.000 euros réduit des redevances déjà versées au titre de ce contrat, ce montant total se répartissant entre les deux bénéficiaires au prorata de leur part respective dans le capital de la Société à la date de sa création. Ce montant de 30.000.000 euros est indexé sur l'Indice du Prix à la Production de l'Industrie des Services aux Entreprises - Matériel médicochirurgical et d'orthopédie-exportation zone Euro.

Les droits ainsi alloués au professeur Alain Carpentier et à Matra Défense sont incessibles.

Au 31 décembre 2018, la commercialisation du Cœur Artificiel CARMAT n'ayant pas commencé, aucune redevance n'a été payée par la Société au titre du Contrat.

Fait à Neuilly Sur Seine et Paris, le 11 mars 2019

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers
Audit

Lison Chouraki
Audit

Thierry Charron

Lison Chouraki

- page blanche -

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES



6.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

6.1.1 NOM DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

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

6.1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société, et que les informations qui relèvent du rapport de gestion, dont une table de concordance figure au paragraphe 6.7.2 « Table de concordance du Rapport Financier Annuel » du présent document, présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elle est confrontée.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation

financière et les comptes 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 2018 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au paragraphe 3.3 dudit document de référence qui ne contient aucune observation.

Les informations financières historiques au 31 décembre 2016 et au 31 décembre 2017 présentées dans le document de référence 2016 et dans le document de référence 2017 incorporés par référence dans le présent document de référence et respectivement déposés le 22 mars 2017 sous le numéro D. 17-0200 et le 22 mars 2018 sous le numéro D. 18-0169 auprès de l'Autorité des marchés financiers, ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, qui ne contiennent aucune observation. »

Vélizy, le 11 mars 2019

Stéphane Piat
Directeur général de CARMAT

6.2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

6.2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

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

Représentée par M. Thierry Charron

63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine

Date de début du premier mandat : nomination lors de la constitution de l'entreprise le 25 juin 2008.

Durée du mandat en cours : 6 exercices, après renouvellement du mandat lors de l'assemblée générale du 24 juin 2015.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Lison Chouraki Audit, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris

Représentée par Mme. Lison CHOURAKI

3, rue Anatole de la Forge – 75017 Paris

Date de début du premier mandat : 24 juin 2015.

Durée du mandat en cours : 6 exercices.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

6.2.2

COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

M. Jean-Christophe GEORGHIOU, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine

Date de début du premier mandat : 24 juin 2015.

Durée du mandat en cours : 6 exercices.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Mme Soulika BENZAQUEN, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris

5, rue de Prony – 75017 Paris

Date de début du premier mandat : 16 octobre 2008.

Durée du mandat en cours : 6 exercices, après renouvellement du mandat lors de l'assemblée générale du 24 juin 2015.

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

6.2.3

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.

6.3

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

Néant.

6.4

DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de la Société ainsi que sur le site internet de la Société (www.carmatsa.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Tout document devant être mis à la disposition des actionnaires (tels que les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales, les informations financières historiques

et les évaluations et déclarations établies par un expert à la demande de la Société incluse ou visée dans le présent document de référence) peut être consulté au siège social de la Société, 36 avenue de l'Europe – 78140 Vélizy-Villacoublay.

L'ensemble de l'information réglementée au sens de l'article 221-1 du règlement général de l'AMF est par ailleurs disponible sur le site internet de la Société.

6.5 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

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

6.6 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS

Depuis la clôture de l'exercice 2018, la Société a publié les communiqués suivants :

- en date du 15 janvier 2019 un communiqué intitulé : CARMAT présente des résultats intermédiaires positifs de la 1ère partie de son étude pivot.
- en date du 13 février 2019 un communiqué intitulé : CARMAT publie ses résultats annuels 2018 et confirme ses perspectives de développement pour 2019.

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

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

6.7 TABLES DE CONCORDANCE

6.7.1 TABLE DE CONCORDANCE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

CHAPITRE 1

PERSONNES RESPONSABLES

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

CHAPITRE 2

CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES

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

CHAPITRE 3

INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

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

CHAPITRE 4

FACTEURS DE RISQUE

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

CHAPITRE 5

INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

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

CHAPITRE 6.

APERCU DES ACTIVITES

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

CHAPITRE 7.

ORGANIGRAMME

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

CHAPITRE 8.

PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

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

CHAPITRE 9.

EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

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

CHAPITRE 10.

TRESORERIE ET CAPITAUX

- | | |
|--|-----------------------------|
| • 10.1. Capitaux propres de l'Emetteur | Paragraphe 3.2.1 |
| • 10.2. Sources et montants de flux de trésorerie | Paragraphe 3.2.1 |
| • 10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement | Paragraphes 3.1.1 et 3.1.10 |
| • 10.4. Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux | Paragraphe 3.1.10 |
| • 10.5. Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements | Paragraphe 3.1.1 |

CHAPITRE 11.

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

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

CHAPITRE 12.

INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

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

CHAPITRE 13.

PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES

- | | |
|--|----------------|
| • 13. Prévisions ou estimations de bénéfices | Non applicable |
|--|----------------|

CHAPITRE 14.

ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

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

CHAPITRE 15.

REMUNERATION ET AVANTAGES

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

CHAPITRE 16.

FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

- | | |
|---|---------------------------|
| • 16.1. Direction et administration de la Société | Paragraphes 4.4.2 à 4.4.5 |
| • 16.2. Informations sur les contrats de services | Non applicable |
| • 16.3. Informations relatives aux Comités | Paragraphe 4.3 |
| • 16.4. Conformité du régime de Gouvernement d'entreprise | Paragraphe 4.4.1 |

CHAPITRE 17. SALARIES

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

CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

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

CHAPITRE 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

- | | |
|---|------------------|
| • 19.1. Description des conventions | Paragraphe 5.6.1 |
| • 19.2. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées | Paragraphe 5.6.2 |

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

- | | |
|---|------------------|
| • 20.1. Informations financières historiques | Paragraphe 3.2 |
| • 20.2. Informations financières proforma | Non applicable |
| • 20.3. Etats financiers consolidés | Non applicable |
| • 20.4. Vérification des informations financières annuelles | Paragraphe 3.3 |
| • 20.5. Date des dernières informations financières | 31 décembre 2018 |
| • 20.6. Informations financières intermédiaires et autres | Non applicable |
| • 20.7. Politique de distribution des dividendes | Paragraphe 3.1.7 |
| • 20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage | Paragraphe 2.7 |
| • 20.9. Changements significatifs de la situation financière ou commerciale | Non applicable |

CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

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

CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| • 22. Contrats importants | Paragraphe 3.1.10 |
|---------------------------|-------------------|

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

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

CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

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

CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

- | | |
|---|----------------|
| • 25.1. Société faîtière et autres filiales | Non applicable |
|---|----------------|

6.7.2 TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT

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

RAPPORT DE GESTION

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

ETATS FINANCIERS ET RAPPORTS

- | | |
|---|--------------------|
| • Comptes annuels de la Société | Paragraphe 3.2 |
| • Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels | Paragraphe 3.3 |
| • Comptes consolidés du Groupe | Non applicable |
| • Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés | Non applicable |
| • Honoraires des Commissaires aux comptes | Paragraphe 3.2.2.5 |

6.7.3 TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

- | | |
|---|------------------|
| • Liste des mandats et fonctions exercés par chaque mandataire social durant l'exercice | Paragraphe 4.1 |
| • Conventions réglementées | Paragraphe 5.6 |
| • Délégations accordées par l'assemblée générale pour les augmentations de capital | Paragraphe 5.2.6 |
| • Choix en termes de modalités d'exercice de la direction générale | Paragraphe 4.4.3 |

6.8 GLOSSAIRE

Accident vasculaire cérébral (AVC) :

Déficit neurologique soudain d'origine vasculaire causé par un infarctus ou une hémorragie au niveau du cerveau.

Actionneur :

Dispositif qui commande le mouvement d'un fluide ou d'un solide.

Autorisation d'essai clinique (AEC) :

Autorisation délivrée par l'ANSM. C'est l'une des deux

autorisations nécessaires pour mener en France une recherche biomédicale sur l'homme, l'autre étant celle du comité de protection des personnes (CPP : voir entrée correspondante).

AFSSAPS :

Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé. Cette autorité juge et surveille la sécurité d'utilisation des produits de santé, examine leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de

distribution et d'essais, et produit aussi des campagnes d'informations pour le bon usage des produits de santé. Elle a été remplacée par l'ANSM (voir entrée correspondante) par la loi du n° 2011-2012 du 29 décembre 2011.

Annuloplastie :

Intervention ayant pour but de corriger l'insuffisance mitrale liée à une dilatation de l'anneau mitral.

ANSM :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il s'agit d'une institution publique française ayant pour objectif d'évaluer les risques sanitaires des produits de santé destinés à l'homme. Elle a autorité dans le domaine de la régulation des recherches biomédicales.

Antiagrégant plaquettaire :

Médicament évitant que les plaquettes sanguines responsables en partie du phénomène de coagulation (voir entrée correspondante) du sang, ne s'agglomèrent entre elles et constituent le début d'un caillot. Le plus connu est l'aspirine.

Anticoagulant :

Médicament limitant la coagulation du sang afin d'éviter la formation de caillots en agissant sur des facteurs de coagulation autres que les plaquettes (voir entrée précédente). Leur dosage est complexe : trop, on risque, l'hémorragie, pas assez, un accident thromboembolique. Leur utilisation à des doses élevées est nécessaire pour tous les dispositifs implantables en métal ou plastique qui ne sont pas hémocompatibles et à l'origine de nombreuses complications.

Aorte :

L'aorte est la plus grande artère du corps et permet d'apporter du sang oxygéné à toutes les parties du corps à partir du ventricule gauche.

Artère pulmonaire :

Artères qui transportent le sang du cœur aux poumons.

Bêtabloquants :

Médicament qui réduit le rythme et le débit cardiaque pour diminuer la pression sanguine.

Bioprothétique (valve) ou bioprothèse :

Valve artificielle fabriquée à partir de tissus animaux afin de remplacer une valve cardiaque défaillante. Par extension se dit d'un dispositif médical comportant des composants biologiques.

Bpifrance :

Banque Publique d'Investissement française (qui a incorporé les activités d'Oseo Innovation, ex. ANVAR visant à promouvoir l'innovation à travers des garanties financières et des partenariats).

Choc cardiogénique :

Incapacité de la pompe myocardique à générer un débit sanguin suffisant pour les organes périphériques.

Coagulation (sanguine) :

Phénomène de formation d'un caillot sanguin. C'est la réaction normale du corps pour stopper une hémorragie. Néanmoins lorsque ces caillots se forment dans le cœur, dans un vaisseau ou dans un dispositif, ils peuvent obstruer un vaisseau sanguin et peuvent entraîner une embolie pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral.

Cœur artificiel orthotopique total :

Prothèse cardiaque artificielle (ou Total Artificiel Heart – TAH) visant à remplacer totalement le cœur natif. Elle se distingue de l'assistance ventriculaire qui fonctionne en parallèle du cœur malade.

Comité d'événements critiques (CEC) :

Comité constitué de membres totalement indépendant du promoteur et des investigateurs de l'étude, institué dans le cadre de la norme ISO 13485 et des Bonnes Pratiques cliniques (GCP) : son rôle est de revoir tous les événements indésirables, graves ou non et de déterminer leur lien de causalité avec le dispositif sous investigation.

Comité de protection des personnes (CPP) :

Comité d'éthique de la recherche dont le rôle est de s'assurer que tout projet de recherche biomédicale sur l'être humain mené en France respecte diverses considérations (médicales, éthiques et juridiques) visant à assurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche.

Comité sécurité (DSMB) :

DSMB : Data Safety and Monitoring Board. Comité constitué de membres totalement indépendant du promoteur et des investigateurs de l'étude, institué dans le cadre de la norme ISO 13485 et des Bonnes pratiques cliniques (GCP) : son rôle est de revoir toutes les données de l'étude et de rendre un avis au promoteur sur la poursuite des inclusions dans l'étude clinique.

Compliance :

En médecine, aptitude d'une cavité organique à changer de volume sous l'influence d'une variation de pression.

Crédit d'impôt recherche (CIR) :

Aide fiscale créée afin d'encourager les efforts en recherche et développement des entreprises.

Diastole :

Phase de relâchement du muscle d'une cavité cardiaque qui permet son remplissage.

Diurétique :

Médicament qui élimine l'excès de fluides et de ce fait soulage la charge du cœur et prévenir l'œdème pulmonaire.

Embolie pulmonaire :

Situation où un caillot détenu dans le sang bouche une artère pulmonaire.

Ex vivo :

Se dit des tests qui se déroulent sur cadavre (voir In vivo).

Étiologie :

Domaine médical qui étudie et analyse les causes des maladies.

FDA – Food and Drug Administration :

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

Fraction d'éjection altérée :

Se dit de l'insuffisance cardiaque chronique terminale affectant un patient dont les capacités d'éjection sont réduites à un niveau inférieur à 40 %.

HDE – Humanitarian Device Exemption :

Processus d'approbation de la FDA permettant à un dispositif d'être mis sur le marché sans évidence d'efficacité (seules des données relatives à la sécurité du dispositif sont requises). La FDA appelle un dispositif approuvé de cette manière un HUD (Humanitarian Use Device : Dispositif à usage compassionnel). Cette approbation limite le nombre de dispositifs pouvant être mis sur le marché américain à 4 000 par an.

Hématies :

Globule rouge que l'on retrouve dans le sang.

Hémocompatibilité :

Qualité de la compatibilité biologique de matériaux non-vivants, utilisés dans un appareil médical, au contact avec le sang et d'autres organes biologiques.

Hémolyse :

Destruction des globules rouges libérant l'hémoglobine dans le plasma sanguin, réduisant de ce fait leur capacité à transporter l'oxygène.

HUD :

Voir HDE.

Hyperlipidémie :

Pathologie désignant les dysfonctionnements causés par un taux élevé de graisse dans le sang.

Hypertension artérielle :

Maladie cardiovasculaire caractérisée par un niveau de pression artérielle supérieur à la normale et ayant pour conséquence une augmentation du volume du ventricule gauche.

Hypertrophie :

Croissance trop importante d'un organe ou d'élément du

corps.

IDE – Investigational Device Exemption :

Processus d'approbation permettant à un dispositif d'être utilisé lors d'une étude clinique dans le but générer les données de sécurité et d'efficacité nécessaires à l'obtention d'une PMA.

Immunosuppresseur :

Agent limitant les réactions immunitaires de l'organisme afin de réduire les risques de rejet suite à la transplantation d'un greffe. Le plus connu est la cyclosporine.

Incidence :

Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminée. Elle se distingue de la prévalence qui est une mesure d'état qui compte tous les cas (nouveaux ou non) à un moment donné.

Infarctus du myocarde :

Nécrose (mort) d'une partie du muscle cardiaque. En langage courant, crise cardiaque, il se produit quand une ou plusieurs artères coronaires se bouchent, les cellules du myocarde (le muscle constituant le cœur) irriguées par cette (ou ces) artère(s) ne sont alors plus oxygénées, ce qui provoque leur souffrance (douleur ressentie) et peut aboutir à leur mort.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Médicaments réduisant la résistance vasculaire.

Inotrope :

Médicament augmentant la contractilité du muscle cardiaque. La dépendance aux inotropes marque le stade terminal de l'insuffisance cardiaque.

In silico :

Se dit de tests qui se déroulent sur ordinateur et/ou par simulation numérique.

Insuffisance cardiaque aiguë :

Incapacité subite du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour faire face aux besoins des différents organes en oxygène. Les symptômes sont d'emblée sévères. Elle se produit soit à la suite d'une crise cardiaque (voir infarctus du myocarde) ayant entraîné des lésions sur une région du cœur, soit à la suite d'une soudaine incapacité du corps à compenser une insuffisance cardiaque chronique (voir décompensation).

Insuffisance cardiaque chronique :

Incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour faire face aux besoins des différents organes en oxygène. Les principales causes de l'insuffisance cardiaque chronique sont l'angor et l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, les maladies valvulaires et les atteintes dégénératives du myocarde. Dans tous ces cas, il en résulte toujours une destruction progressive du muscle cardiaque liée à une perte de sa force contractile.

In vitro :

Se dit des tests qui se déroulent en dehors de l'organisme, au laboratoire ou sur banc d'essai. À l'origine ces tests se pratiquaient dans des tubes en verre.

In vivo :

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

Ischémie :

Diminution de l'apport sanguin artériel à un organe.

Maladie coronaire :

Diminution de la puissance d'un ou de plusieurs artères du cœur (ou artères coronaires) et entraîne l'angine de la poitrine et l'infarctus du myocarde (ou crise cardiaque).

Marquage CE :

Déclaration émanant du fabricant certifiant que le produit est conforme aux dispositions légales applicables et aux directives européennes (respect d'un certain nombre de conditions en termes de sécurité, efficacité, traçabilité de la fabrication...).

Mitrale (valve) :

Valve cardiaque qui sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche.

New York Heart Association (NYHA) :

Échelle basée sur les symptômes visant à quantifier et surveiller le retentissement fonctionnel (sur l'activité) de l'insuffisance cardiaque pour un individu.

Norme ISO :

Norme créée par l'Organisation internationale de la normalisation (ISO) afin de garantir des produits et services fiables et de bonne qualité.

Œdème pulmonaire :

Envahissement des alvéoles pulmonaires par du plasma sanguin ayant traversé la paroi des capillaires (petits vaisseaux). L'OAP (œdème pulmonaire aigu) est une urgence absolue et la conséquence fréquente d'une décompensation cardiaque.

Ordre des médecins :

Organisme professionnel, administratif et juridictionnel de défense et de régulation de la profession médicale.

Oreillette :

Une des deux petites cavités supérieures du cœur qui reçoit le sang avant de le faire passer dans le ventricule qui lui correspond. Chaque oreillette communique avec le ventricule correspondant par une valve auriculo-ventriculaire, à droite la valve tricuspide, à gauche la valve mitrale.

Orthotopique :

Se dit de la transplantation d'un organe à son emplacement anatomique habituel.

Péricarde animal traité chimiquement :

Sac à double paroi qui contient le cœur et les racines des gros vaisseaux sanguins d'origine animale (bovin, porc ou équin) traité à l'aide d'un stérilisant fixateur, le glutaraldéhyde. Il est reconnu comme le biomatériau le moins thrombogène et ne provoque pas de phénomène de rejet.

Pile à combustible :

Pile où la fabrication de l'électricité se fait grâce à l'oxydation sur une électrode d'un combustible réducteur (par exemple l'hydrogène) couplée à la réduction sur l'autre électrode d'un oxydant, tel que l'oxygène de l'air.

PMA – Post Market Approval :

Processus d'approbation de la FDA avant la mise sur le marché d'un dispositif. Il réclame des données exhaustives sur la sécurité et l'efficacité, notamment par le biais d'une étude clinique (IDE).

Prévalence :

Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné pouvant s'exprimer en pourcentage. Pour une pathologie donnée, la prévalence s'obtient en divisant le nombre de personnes atteintes à un moment donné par la taille de population totale.

Product Lifecycle Management (PLM) :

Littéralement « gestion du cycle de vie du produit », logiciel correspondant à la création et au maintien de la définition des produits tout au long de leur cycle de vie, depuis l'établissement de l'offre jusqu'à la fin de vie. Le PLM adresse la gestion de la définition des produits, dont la gestion de la configuration, la gestion du développement et la gestion du projet.

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.

Télémétrie :

Moyen de surveiller à distance certains paramètres biologiques et en particulier cardio-respiratoires ou des paramètres techniques.

Thrombose :

Oblitération, par la formation d'un caillot (thrombus), d'un vaisseau sanguin, artériel ou veineux, ou d'une cavité cardiaque (embolie). Le sang ne passe plus et les organes ne sont plus irrigués.

Thromboembolique :

Affection caractérisée par la formation dans les veines de caillots de sang coagulé (thrombus) qui risquent, en se détachant, de provoquer des embolies (oblitération brusque d'un vaisseau sanguin).

Thrombogène, thrombogénicité :

Se dit de ce qui provoque un thrombus (caillot de sang).

Traitement définitif :

Implantation définitive – Destination Therapy, par opposition à l'indication d'attente de transplantation.

Transplantation :

Opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain.

Vasodilatateur :

Médicament qui détend les vaisseaux pour augmenter l'apport de sang et d'oxygène au cœur sans accroître son travail.

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

