

DOCUMENT DE REFERENCE 2018



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») a enregistré le présent document de référence le 27 avril 2018 sous le numéro R.18-038. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de la Société au 5, rue de la Baume, 75008 Paris ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de la Société (www.ABIVAX.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

SOMMAIRE

▪	REMARQUES GENERALES	6
1.	PERSONNES RESPONSABLES	8
1.1	Responsable du document de référence	8
1.2	Attestation de la personne responsable	8
1.3	Responsable de l'information financière	8
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	9
2.1	Commissaire aux comptes titulaire	9
2.2	Commissaire aux comptes suppléant	9
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	10
4.	FACTEURS DE RISQUES.....	13
4.1	Risques liés à l'activité de la Société.....	13
4.2	Risques liés à l'organisation de la Société.....	17
4.3	Risques réglementaires et juridiques	19
4.4	Risques industriels	25
4.5	Risques financiers.....	26
4.6	Risques de marché	30
4.7	Assurances et couvertures de risques.....	32
4.8	Faits exceptionnels et litiges.....	35
5.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	36
5.1	Histoire et évolution de la Société.....	36
5.2	Investissements.....	38
6.	APERCU DES ACTIVITES	40
6.1	Présentation générale d'ABIVAX, une société de biotechnologie spécialiste des pathologies virales	40
6.2	Panorama des principaux actifs scientifiques d'ABIVAX	43
6.3	Présentation détaillée des principaux produits d'ABIVAX	50
6.4	Organisation d'ABIVAX.....	71
6.5	Situation juridique de la Société durant l'exercice écoulé	76
6.6	Politique de la Société en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale.....	77
7.	ORGANIGRAMME.....	89
7.1	Organisation de la Société	89
7.2	Liste des filiales, succursales et établissements secondaires	89
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT.....	90
8.1	Descriptif des propriétés immobilières	90
8.2	Questions environnementales.....	90
9.	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	91
9.1	Présentation générale	91
9.2	Examen de la situation financière au 31 décembre 2017	91

10.	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	99
10.1	Informations sur les capitaux de la Société	99
10.2	Flux de trésorerie	101
10.3	Conditions d’emprunt et structure de financement.....	102
10.4	Restrictions à l’utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte sur les opérations de la Société	103
10.5	Sources de financement attendues	103
11.	INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....	105
11.1	Politique d’innovation.....	105
11.2	Brevets et demandes de brevets	106
11.3	Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière	118
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine.....	120
12.	TENDANCES	122
12.1	Perspectives 2018.....	122
12.2	Tendance connue, incertitude, demande d’engagement ou évènement raisonnablement susceptible d’influer sur les perspectives de la Société	122
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	123
14.	ORGANES D’ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE	124
14.1	Dirigeants, administrateurs et censeurs	124
14.2	Censeurs.....	133
14.3	Conflits d’intérêts au niveau des organes d’administration et de direction générale	133
15.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	134
15.1	Rémunérations des mandataires sociaux	134
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	139
15.3	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d’actions et options de souscription d’actions attribuées aux mandataires sociaux	139
15.4	Éléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d’être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société	139
15.5	Prêts et garanties accordés aux dirigeants	140
15.6	Rémunérations et avantages des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au titre de l’exercice 2018	140
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D’ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	143
16.1	Direction de la Société.....	143
16.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou les administrateurs et la Société	143
16.3	Conseil d’administration et comités spécialisés – Gouvernement d’entreprise	143
16.4	Déclaration relative au gouvernement d’entreprise	146
16.5	Rapport du conseil d’administration sur le gouvernement d’entreprise.....	149
16.6	Rapport du commissaire aux comptes sur le rapport du conseil d’administration sur le gouvernement d’entreprise.....	150
17.	SALARIES.....	151
17.1	Ressources humaines	151

17.2	Participations et stock-options des mandataires sociaux	152
17.3	Participation des salariés dans le capital de la Société	152
17.4	Contrats d'intéressement et de participation	152
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	153
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	153
18.2	Droits de vote des principaux actionnaires.....	155
18.3	Contrôle de la Société	156
18.4	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	156
18.5	Etat des nantissements d'actions de la Société	156
18.6	Etat récapitulatif des opérations réalisées par les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code Monétaire et Financier sur les titres de la Société par les dirigeants	156
18.7	Franchissement de seuils.....	156
18.8	Evolution du titre	156
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	158
19.1	Convention intra-groupe	158
19.2	Opérations avec les apparentés	158
19.3	Rapports spéciaux des commissaires aux comptes établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2017 ..	159
20.	INFORMATIONS FINANCIERES	161
20.1	Informations financières historiques	161
20.2	Vérification des informations financières historiques annuelles	191
20.3	Date des dernières informations financières	198
20.4	Politique de distribution des dividendes	198
20.5	Tableau des résultats des exercices clos depuis la constitution de la société.....	198
20.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	199
20.7	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	200
20.8	Evénements postérieurs à la clôture	200
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	201
21.1	Capital social	201
21.2	Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	215
21.3	Acte constitutif et statuts	216
22.	CONTRATS IMPORTANTS	229
22.1	Contrats de collaboration et de recherche et développement.....	229
22.2	Contrats de prestations de services et de mandat avec des « Clinical Research Organisation » (CRO), des laboratoires centralisés et des logisticiens cliniques.....	229
22.3	Contrat de cession de marque.....	231
22.4	Contrats d'aide Bpifrance (subventions et/ou avances remboursables)	232
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....	238
23.1	Désignation des experts	238
23.2	Désignation des tiers	238

24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	239
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	240
26.	TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION	241
26.1	Table de concordance avec le rapport financier annuel.....	241
26.2	Table de concordance avec le rapport de gestion	241
26.3	Table de concordance avec le rapport sur le gouvernement d'entreprise	242

Il est précisé que le présent document de référence a été rédigé sur la base de l'annexe I du règlement européen N°809/2004.

Définition

Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire :

- les termes « ABIVAX » ou la « Société » désignent la société ABIVAX, société anonyme dont le siège social est situé 5, rue de la Baume, 75008 Paris, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 799 363 718 ;
- le terme « Groupe » désigne la Société et ses anciennes filiales :
 - SPLICOS, société par actions simplifiée dont le siège social était situé 1919, route de Mende – Campus CNRS Languedoc Roussillon – 34293 Montpellier Cedex 5, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Montpellier sous le numéro 504 586 017, ayant fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine à ABIVAX en date du 31 octobre 2014 ;
 - WITTYCELL, société par actions simplifiée dont le siège social était situé 8 bis, rue Gabriel Voisin, 51100 Reims, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Reims sous le numéro 484 030 366, ayant fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine à ABIVAX en date du 31 juillet 2014 ;
 - ZOPHIS, société par actions simplifiée à associé unique dont le siège social était situé 5, rue de la Baume, 75008 Paris, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 530 959 410, ayant fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine à ABIVAX en date du 31 juillet 2014.

Avertissement

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'aux marchés sur lesquels celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes). La Société estime que ces informations donnent à ce jour une image fidèle de ses marchés de référence et de son positionnement concurrentiel sur ces marchés.

Toutefois, ces informations 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.

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

Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire.

Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du présent document de référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, les marchés dans lesquels elle évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le présent document de référence sont données uniquement à la date d'enregistrement du présent document de référence. La Société opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Elle ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « *Facteurs de risques* » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de référence

Monsieur Hartmut Ehrlich, Directeur général.

1.2 Attestation de la personne responsable

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société, et que le rapport de gestion présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elle est confrontée.

J'ai obtenu du contrôleur légal des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle il indique 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.

Fait à Paris,
le 27 avril 2018



Prof. Hartmut J. Ehrlich, M.D
Chief Executive Officer (CEO)
ABIVAX

Pr. Hartmut Ehrlich
Directeur Général

1.3 Responsable de l'information financière

Hartmut Ehrlich

Directeur Général

Adresse : 5, rue de la Baume, 75008 Paris

Téléphone : +33 (0) 1 53 83 08 41

Courriel : info@ABIVAX.com

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaire aux comptes titulaire

PricewaterhouseCoopers Audit

Représentée par Monsieur Thierry Charron

63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine

Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Date de début du premier mandat : Nomination lors de la constitution de l'entreprise le 4 décembre 2013

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter de la constitution de la Société

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale annuelle des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

2.2 Commissaire aux comptes suppléant

Monsieur Jean-Christophe Georghiou

Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Date de début du premier mandat : Nomination lors de la constitution de l'entreprise le 4 décembre 2013

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter de la constitution de la Société

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Depuis leur nomination, le commissaire aux comptes et son suppléant n'ont pas été démis de leurs fonctions et n'ont pas démissionné.

Leur mandat prendra fin à l'issue de l'assemblée générale qui statuera en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Le tableau des honoraires des commissaires aux comptes figure en Note 15 du chapitre 20.1 du présent Document de Référence.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

La Société a été créée le 4 décembre 2013 et a réalisé un premier exercice comptable social de 28 jours clos au 31 décembre 2013.

ABIVAX a fait l'objet d'opérations d'apports en nature des sociétés SPLICOS, WITTYCELL et ZOPHIS réalisés le 25 avril 2014 et des transmissions universelles de patrimoine desdites sociétés réalisées le 31 juillet 2014 pour les sociétés ZOPHIS et WITTYCELL et le 31 octobre 2014 pour la société SPLICOS.

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont issues des états financiers d'ABIVAX des exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2016 figurant au paragraphe 20.1. « Informations financières historiques » du présent document de référence d'une part, ainsi que les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2014 d'autre part.

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec :

- L'examen du résultat et de la situation financière du Groupe présenté au chapitre 9 du présent document de référence et
- L'examen de la trésorerie et des capitaux du Groupe présenté au chapitre 10 du présent document de référence.

Extraits des informations financières reprenant les éléments clés des résultats annuels établis conformément aux normes comptables françaises, pour les exercices 2017 et 2016.

Informations financières sélectionnées du compte de résultat :

Eléments du Compte de Résultat	31/12/2017	31/12/2016	Variation
en milliers d'euros			
Total produits d'exploitation	357	151	206
Total charges d'exploitation	-14 507	-18 387	3 880
<i>dont frais de Recherche et Développement</i>	<i>-10 846</i>	<i>-15 459</i>	<i>4 613</i>
<i>dont frais administratifs et généraux</i>	<i>-3 661</i>	<i>-2 928</i>	<i>-733</i>
Résultat d'exploitation	-14 150	-18 236	4 086
Résultat financier	77	258	-182
Résultat courant	-14 073	-17 978	3 905
Résultat exceptionnel	159	152	7
Impôt sur les bénéfices	2 692	3 519	827
Résultat de l'exercice	-11 223	-14 308	3 085

Informations financières sélectionnées du bilan :

ACTIF	31/12/2017	31/12/2016
en milliers d'euros	Social	Social
Actif immobilisé		
Immobilisations incorporelles	32 005	32 005
Immobilisations corporelles	202	191
Immobilisations financières	731	560
Total	32 939	32 757
Actif circulant		
Créances	3 647	4 803
Instruments de trésorerie		
Valeurs mobilières de placement	15 151	15 050
Disponibilités	1 881	7 937
Charges constatées d'avance	186	51
Avances et acomptes versés sur commande	12	
Total	20 876	27 841
Ecart de conversion actif		
Total Général	53 815	60 597
PASSIF		
en milliers d'euros	Social	Social
Capitaux propres	43 916	54 510
Avances conditionnées	4 264	2 208
Provisions pour risques et charges	27	16
Total	48 207	56 734
Dettes		
Emprunts obligataires convertibles	92	61
Emprunts et dettes financières – Autres	170	255
Fournisseurs et comptes rattachés	4 219	2 571
Dettes fiscales et sociales	1 102	974
Autres dettes	22	2
Produits constatés d'avance	0	0
Total	5 604	3 863
Ecart de conversion passif	4	
Total Général	53 815	60 597

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie :

en milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016	Variation
Flux de trésorerie liés à l'exploitation			
Résultat d'exploitation	-14 150	-18 236	4 086
+ Amortissements provisions (à l'exclusion des provisions sur actif circulant)	93	-35	128
- Variation des créances d'exploitation	724	-595	1 319
+ Variation des dettes d'exploitation	1 647	-237	1 884
= Flux net de trésorerie d'exploitation	-11 686	-19 103	7 418
- Frais financiers	-8	-10	2
+ Produits financiers	116	136	-20
- Charges exceptionnelles liées à l'activité			
+ Produits exceptionnels liés à l'activité	-1	-2	0
- Variation des autres créances liées à l'activité	2979	3 312	-333
+ Variation des autres dettes liées à l'activité	152	59	93
= Flux Net de trésorerie généré par l'activité (A)	-8 449	-15 608	7159
Flux de trésorerie lié à l'investissement			
- Acquisitions d'immobilisations	-979	-721	-258
+ Cessions d'immobilisations	1014	588	426
+ Réduction d'immobilisations financières	40	0	40
+/- Variation des dettes et créances relatives aux investissements	-180	39	-219
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)	-105	-94	-11
Flux de trésorerie lié au financement			
+ Augmentation de capital en numéraire et versements par les associés	628	58	569
+ Emissions d'emprunts et avances remboursables encaissées	2056	29	2027
- Remboursements d'emprunts et avances remboursables	-85	-525	440
+/- Variation des dettes et créances relatives aux opérations de financement	0	0	0
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations de financement ©	2599	-438	3036
Variation de trésorerie (A+B+C)	-5 955	-16 140	10 185
+ Trésorerie d'ouverture	22 987	39 127	-16 140
= Trésorerie de clôture*	17 032	22 987	-5 955

Les montants indiqués en Trésorerie correspondent aux Valeurs Mobilières de Placement et Disponibilités indiquées au Bilan

La trésorerie financière nette déduction faite des dettes financières de 170 K€ est de 16 862 K€.

La variation de trésorerie hors augmentation de capital sur l'année 2015 a été de -19 628 K€. Cette même variation était en 2016 de -16 140 K€ et en 2017 de -5 955 K€

4. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière ou sa capacité à réaliser ses objectifs et n'a pas connaissance à ce jour d'autres risques significatifs que 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 d'enregistrement du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.

4.1 Risques liés à l'activité de la Société

L'avenir de la Société repose sur le succès du développement clinique et le cas échéant sur la cession ou concession à un tiers industriel des droits de développement et/ou de commercialisation de l'un de ses produits.

Les facteurs de risques ci-dessous présentent les risques et événements qui sont susceptibles de ralentir, d'interrompre, de rendre plus coûteux, voire d'entraîner l'arrêt pur et simple du développement des projets de la Société, ainsi que les facteurs qui pourraient limiter le développement commercial de ses produits, voire en faire un échec.

Si l'un de ces événements devait se produire, cela aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.1.1 Risques liés au développement clinique et à la commercialisation des candidats médicaments de la Société

La Société mène les programmes cliniques suivants :

- ABX464, candidat médicament, est **en cours de développement clinique dans deux indications thérapeutiques** :
 - En premier lieu contre l'infection par le **VIH** (Indication la plus avancée). Les résultats de la seconde étude clinique de Phase IIa (ABX464-004) ont été communiqués le 2 mai 2017. Une troisième étude clinique de Phase IIa (ABX464-005) est en cours. Les résultats d'un premier groupe de patients ont été communiqués le 28 septembre 2017.
 - ABX464 est actuellement en phase clinique IIa dans l'indication VIH après les succès successifs de deux phases I d'essai clinique sur volontaires sains et la confirmation de son activité antivirale et de sa bonne tolérance dans une première étude de Phase IIa sur patients naïfs réalisée en 2015. Les résultats de la seconde étude de Phase IIa (ABX464-004) confirment la bonne tolérance et démontrent une activité importante d'ABX464 sur la réduction de l'ADN viral HIV dans les cellules réservoir sanguines. Cette étude est complétée par une troisième étude de Phase IIa (ABX464-005) initiée en avril 2017. Les résultats d'un premier groupe de patients traités pendant 4 semaines ont été communiqués en septembre 2017. Ces derniers confirment l'activité d'ABX464 sur la réduction de l'ADN viral HIV dans les cellules réservoir sanguines. Les résultats d'un deuxième groupe de patients traités pendant 3 mois sont attendus au cours du 3^{ème} trimestre 2018.
 - Par ailleurs, deux études de phase IIb sont en cours de préparation (ABX464-006 & ABX464-007) avec un démarrage prévu au cours du 4^{ème} trimestre 2018.
 - En second lieu contre les **maladies inflammatoires**, en visant tout d'abord une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : la rectocolite hémorragique (RCH). Une étude de Phase IIa sur 8 semaines de traitement (ABX464-101) est en cours. Cette première étude est suivie d'une étude de maintenance (ABX464-102) autorisant un traitement avec ABX464 de 12 mois.
 - À partir d'un essai préclinique positif sur un modèle animal reconnu en matière de pathologie inflammatoire, réalisé fin 2016, une seconde indication thérapeutique d'ABX464 a été identifiée. Une étude de Phase IIa est ainsi en cours de recrutement. Elle vise à mesurer l'activité de la molécule dans la rectocolite hémorragique ; une

maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les premiers résultats de cette étude sont attendus à partir de septembre 2018.

- ABX196, candidat « stimulation immunitaire », a démontré en 2017 une activité antitumorale dans de multiples modèles animaux en oncologie et notamment l'hépatocarcinome.
 - ABIVAX prépare un essai clinique de preuve de concept associant ABX196 au nivolumab (OPDIVO®) et/ou au pembrolizumab (KEYTRUDA®) chez des patients souffrant d'un hépatocarcinome avancé. Cet essai clinique sera initié courant 2018.

La Société travaille également entre autres sur les programmes précliniques suivants :

- ABX544, candidat « lead » pour le traitement d'Ebola à partir d'anticorps polyclonaux ;
- Molécules en cours de « lead optimization » dans d'autres indications virales (Dengue, Virus Respiratoire Syncytial et Virus de la Grippe).

Le développement d'un candidat médicament est un processus long et coûteux et à l'issue incertaine, se déroulant en plusieurs phases dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le candidat médicament pour une ou plusieurs indications données. Tout échec lors d'une des différentes phases précliniques et cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement.

Lors des essais cliniques, la Société pourrait rencontrer des difficultés à déterminer et recruter le profil adéquat de patients. Ce profil pourrait également varier en fonction des différentes phases desdits essais cliniques. Le recrutement de patients pourrait alors ne pas être effectué selon un calendrier compatible avec les moyens financiers de la Société.

A chaque phase de développement clinique, la Société doit demander l'autorisation des autorités compétentes des différents pays selon son plan de développement pour effectuer les essais cliniques, puis présenter les résultats de ses études cliniques aux mêmes autorités. Les autorités peuvent refuser les autorisations nécessaires aux essais cliniques, avoir des exigences complémentaires, par exemple, relativement aux protocoles d'étude, aux caractéristiques des patients, aux durées de traitement, au suivi post traitement, à certaines divergences d'interprétation des résultats entre agences réglementaires locales et, le cas échéant, exiger des études supplémentaires. Tout refus ou décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement des produits concernés. L'absence ou le retard de réponse thérapeutique pourrait également retarder, voire interrompre, le développement des candidats médicaments de la Société.

La Société ne peut garantir que ses développements de candidats médicaments aboutiront un jour, ni a fortiori dans des délais compatibles avec ses ressources financières ou les besoins du marché. Tout échec ou retard dans le développement de ces produits aurait un effet défavorable très significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Enfin, l'apparition d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard dans le développement des candidats médicaments de la Société, voire son interruption. Au surplus, si, après leur autorisation de mise sur le marché (« AMM ») obtenue par la Société ou ses partenaires ou licenciés, les produits de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, leur commercialisation et/ou leurs perspectives de marché seraient mises en cause, ce qui aurait un effet défavorable très significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

C'est dans ce contexte que les plans de recherche et développement des projets et candidats médicaments constituant le portefeuille de R&D de la Société ont évolué par rapport à ce qui avait été présenté dans le Document de Base enregistré le 19 Mai 2015 sous le numéro I.15-040 dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société. Cette évolution est explicitée au chapitre 6 paragraphe 6.2.1. au sein d'un tableau de passage entre la situation du portefeuille telle que présentée dans ce Document de Base et la situation actuelle à la date de l'enregistrement de ce Document de Référence.

L'absence de produits commercialisés sur le marché du même type pour le traitement des infections par le VIH, l'Ebola ou la Dengue génère de nombreuses inconnues.

La Société développe des candidats médicaments contre les infections par le VIH, l’Ebola ou la Dengue, et vise d’autres infections virales. A date, il n’existe pas de traitements immunologiques ou d’antiviraux de ce type dont la mise sur le marché aurait été autorisée par les autorités réglementaires compétentes.

De ce fait, les perspectives de développement et de rentabilité d’ABX464, et des candidats médicaments précliniques, leur innocuité, leur efficacité ainsi que leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs, sont incertaines. Les tests sur les animaux ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats qui seront obtenus chez l’homme. Les résultats positifs d’ABX464 dans le cadre d’études cliniques de Phase I ou de Phase IIa ou ceux de tous les produits du portefeuille lors de leur phases de recherche ou précliniques peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures. Une telle situation aurait un impact défavorable très significatif sur l’activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

4.1.2 Risques liés aux technologies de la Société et des partenaires de la Société avec qui elle a conclu des accords de licence

Les différents candidats médicaments développés par la Société sont issus de technologies propriétaires ou licenciées auprès de partenaires académiques de premier plan : Scripps Research Institute (La Jolla), Université de Chicago, Université Brigham Young (Salt Lake City), Institut Génétique Moléculaire de Montpellier (CNRS), Institut Curie. Si les études cliniques menées par la Société venaient à révéler des problèmes de sécurité et/ou d’efficacité thérapeutique ou si l’utilisation d’une des plateformes violait un droit de propriété intellectuelle détenu par un tiers, cela pourrait remettre en cause l’utilisation et le fonctionnement même de certaines plateformes technologiques de la Société et requérir de nouveaux efforts de recherche et développement ainsi que des délais et des coûts supplémentaires pour remédier à ces difficultés, sans garantie de succès. Le développement d’une partie du portefeuille produits de la Société en serait affecté ce qui aurait un effet défavorable significatif sur l’activité, les perspectives, le développement, la situation financière et les résultats de la Société.

4.1.3 Risques liés au marché et à la concurrence

La Société ne peut garantir le succès commercial des candidats médicaments qu’elle développe :

Si la Société et/ou l’un ou plusieurs de ses partenaires commerciaux réussissent à obtenir une AMM leur permettant de commercialiser les produits thérapeutiques développés par la Société, il pourrait néanmoins leur falloir du temps pour gagner l’adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le degré d’acceptation par le marché de chaque produit de la Société dépendra de plusieurs facteurs, et notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des politiques de soin mises en place par les différents états dans lesquels la Société envisage de commercialiser ses produits;
- de la survenance éventuelle d’effets indésirables une fois l’AMM obtenue ;
- de la facilité d’utilisation du produit, liée notamment à son mode d’administration ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d’une stratégie de publication scientifique ; et
- du développement d’un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

Même si les produits développés par la Société sont susceptibles d’apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour, une mauvaise pénétration du marché, résultant d’un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits, ce qui aurait un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

L'avenir de la Société pourrait dépendre de ses programmes de développement clinique les plus avancés, notamment ABX464, en comparaison au stade de développement moins avancé des autres produits

ABX464, petite molécule antivirale contre le VIH et contre la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, est le candidat médicament de la Société dont le processus de développement est le plus avancé.

L'ABX464 a exigé et pourra continuer d'exiger de la Société des investissements conséquents en temps et en ressources financières, ainsi que l'attention toute particulière d'un personnel très qualifié. En conséquence, si la Société ne parvenait pas à obtenir des résultats probants lors des essais de phase II d'ABX464, ses perspectives et sa situation financière seraient affectées défavorablement de manière significative.

La Société ne peut garantir l'absence de concurrents sur les marchés cibles

De nombreux laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions, universités et autres organismes de recherche sont activement engagés dans la recherche, la découverte, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques au traitement des infections par le VIH, l'Ebola, la Dengue, autres infections virales, ainsi que la maladie inflammatoire chronique de l'intestin et le cancer hépatocellulaire.

Si les marchés du traitement du VIH, de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du cancer hépatocellulaire se caractérisent par une concurrence intense, la concurrence est plus faible à ce jour pour le développement de candidats médicaments pour le traitement de la Dengue et d'Ebola. Néanmoins pour ces derniers marchés, le potentiel de développement est tel que l'arrivée de nouveaux concurrents est fort probable. Certaines entreprises actives dans le secteur des vaccins thérapeutiques ou d'autres ayant une antériorité dans le développement d'antiviraux disposent de moyens beaucoup plus importants que ceux de la Société et pourront décider de développer des produits concurrents en y consacrant des ressources et une expérience en matière de développement clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importantes que celles de la Société.

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

4.1.4 Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société

La Société pourrait ne pas trouver de partenaires industriels pour poursuivre le développement clinique et commercial d'ABX464 ou d'ABX196

La Société devra conclure des partenariats de licence et de distribution avec des établissements pharmaceutiques, afin de financer l'achèvement du développement clinique de son candidat stimulant immunitaire ABX196 en combinaison oncologique, ou de son candidat antiviral ABX464 pour le traitement du VIH et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La Société devra, par conséquent, trouver des partenaires ayant la capacité suffisante pour réaliser des essais cliniques de phases I et/ou II et/ou III à l'échelle nationale ou internationale, produire à l'échelle industrielle, distribuer et commercialiser les immunothérapies ou antiviraux comme ABX196 ou ABX464. Si la Société venait à conclure de tels partenariats, la commercialisation de ses produits dépendrait donc en partie des efforts de développements cliniques, industriels, marketing et commerciaux déployés par ses partenaires commerciaux ainsi que de la capacité de ces partenaires à produire et vendre ABX196 ou ABX464. Toute défaillance de la part de ces partenaires aurait des conséquences défavorables pour la Société, son développement et ses perspectives.

Il est possible également que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat à des conditions économiquement raisonnables. Ceci aurait un effet défavorable très significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

L'obtention des autorisations de mise sur le marché et autres certifications préalables à toute commercialisation peut s'avérer incertaine

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation. Ce dossier d'enregistrement est la plupart du temps déposé auprès d'une autorité nationale de santé sauf dans le cas de l'Union Européenne où il existe une procédure centralisée de revue des dossiers d'enregistrement (Agence Européenne du Médicament).

L'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), obtenue par pays ou zone géographique dans le cas de l'Union Européenne, suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. Le processus d'obtention est long et coûteux, le résultat de ce processus restant incertain. La Société veille donc à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances, à terme, d'obtenir directement, ou par l'intermédiaire de ses partenaires commerciaux, une AMM pour les produits qu'elle développe. L'obtention d'une AMM dans un pays donné ou une zone géographique donnée ne conduit pas systématiquement ni immédiatement à l'obtention d'AMM dans d'autres pays.

Pour obtenir l'AMM d'un produit de la Société, la Société et/ou le partenaire retenu pour le produit concerné pourrait être amené à réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques complets sur l'homme afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. Dans le cas où des patients viendraient à être exposés à des risques imprévus et graves, la Société, le partenaire concerné ou les autorités réglementaires pourraient choisir de suspendre ou de mettre fin à ces essais cliniques.

Le maintien ou l'obtention d'un certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication ou « *Good Manufacturing Practices* » (« GMP ») par la Société et/ou ses futurs partenaires pourraient s'avérer nécessaire à la fabrication des immunothérapies ou antiviraux que la Société développe (à des fins d'essais cliniques ou dans la phase de commercialisation). La Société ne peut garantir qu'elle-même et/ou ses partenaires obtiendront ou parviendront à maintenir ce certificat, ni que certaines contraintes supplémentaires liées à ce certificat ne leur seront pas imposées à l'avenir.

A défaut d'obtention d'AMM et/ou de certificat GMP, les produits concernés ne pourront être fabriqués ou commercialisés par la Société et/ou ses partenaires. En outre, un produit pourrait ne pas obtenir une AMM ou un certificat GMP sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation. Enfin, bien que régulièrement obtenu, une AMM ou un certificat GMP peut être suspendu, notamment en cas de non-respect des règles de fabrication ou de découverte d'un effet indésirable.

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

La Société dispose d'une expérience limitée dans la vente, le marketing et la distribution

La Société manque d'expérience dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Elle doit développer sa propre capacité de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires, une fois les AMM obtenues.

Dans le cadre de la mise en place de son infrastructure de vente et de marketing, elle aura besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour supporter les produits, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser les efforts de commercialisation.

4.2 Risques liés à l'organisation de la Société

4.2.1 Risques de dépendance vis-à-vis de tiers

L'approvisionnement en matières premières spécifiques et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti

La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en divers matériaux, produits chimiques ou biologiques qui sont nécessaires à la production des immunothérapies, d'adjuvants ou d'antiviraux expérimentaux destinés à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, des immunothérapies, adjuvants ou antiviraux développés par la Société.

L'approvisionnement de la Société concernant ces matériaux et produits pourrait être réduit ou interrompu. Dans un tel cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux ou produits chimiques ou biologiques de qualité et à un coût acceptable et dans des volumes appropriés. Si un fournisseur ou fabricant lui faisait défaut ou si son approvisionnement en produits et matériaux était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer à développer, faire produire, puis faire commercialiser ses produits à temps et de manière compétitive. De plus, les matériaux et produits de la Société sont soumis à des exigences de fabrication strictes et à des tests rigoureux. Des retards de fabrication de ces matériaux et produits chez les fournisseurs de la Société pourraient

affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à faire commercialiser ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits chimiques ou biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords d'approvisionnement en vigueur ou de nouer de nouveaux accords pour développer et faire fabriquer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

La Société pourrait se retrouver en situation de dépendance vis-à-vis de ses sous-traitants

Dans le cadre de son développement, la Société a recours à des sous-traitants notamment pour la fabrication de lots de produits finis ou semi-finis destinés aux études précliniques et aux essais cliniques.

Par ailleurs, dans la mesure où elle ne dispose pas, à ce stade de son développement, des ressources humaines et expertises suffisantes pour assurer la réalisation de l'intégralité des essais précliniques réglementaires et cliniques indispensables au développement des vaccins, adjuvants ou antiviraux conçus par la Société, ceux-ci sont confiés à des établissements de soins spécialisés par l'intermédiaire d'entreprises spécialisées dans la gestion des essais cliniques (CRO – Clinical Research Organization) et dans la fourniture de prestations connexes, telles que Eurofins, Delpharm, PCAS, Citoxlab, Simbec Orion ou ExpreS2ion, Acobiom, Histalim. L'externalisation des essais cliniques engendre des risques et coûts liés à la sélection de ces établissements. Des difficultés opérationnelles pourraient également survenir, en raison notamment de l'éloignement ou de la dispersion géographique des centres d'études cliniques.

Toute défaillance de la part de ces sous-traitants pourrait avoir des conséquences sur le calendrier, voire la poursuite des études cliniques sur les candidats-médicaments ABX464 principalement et à terme sur ABX196 et ABX544, ainsi que sur la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication ou l'« ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice ») imposées par les autorités de tutelle, et donc retarder la commercialisation des produits.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches cliniques des produits qu'elle développe ne seront pas supérieurs au plafond d'indemnisation prévus aux contrats conclus avec les CRO.

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

4.2.2 La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié. La Société n'a conclu à ce jour aucune assurance dite « homme clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès). L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes pourrait entraîner :

- des pertes de savoir-faire et la fragilisation de certaines activités, d'autant plus forte en cas de transfert à la concurrence, ou
- des carences en termes de compétences techniques pouvant ralentir l'activité et pouvant altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

La Société aura par ailleurs besoin dans le futur de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences, telles que le marketing ou la commercialisation. Elle est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques notamment pour recruter et fidéliser les personnels scientifiques, techniques et de gestion, hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

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

4.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance de la Société

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance et les besoins de financement associés ;
- gérer la sous-traitance de la production de ses médicaments développés ;
- gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation des produits de la Société ;
- 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.

Pour faire face à la demande dans le délai convenu avec ses futurs partenaires, la Société pourrait avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

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

4.3 Risques réglementaires et juridiques

4.3.1 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

Un des enjeux majeurs pour une société de croissance comme ABIVAX est de réussir à développer, seule ou avec l'aide de partenaires, des produits intégrant ses technologies dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant. En effet, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« ANSM ») en France, l'European Medicines Agency (« EMA ») en Europe ou la Food and Drug Administration (« FDA ») aux Etats-Unis ou d'autres autorités réglementaires dans le reste du monde. Corrélativement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Les autorités de santé encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. En particulier, les autorités de santé et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont ainsi réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Ainsi le processus d'autorisation est dès lors long et coûteux, pouvant prendre plusieurs années, avec un résultat restant imprévisible.

Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits, limiteraient les indications ciblées par un produit ou limiteraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

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

4.3.2 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société

L'organisation d'études précliniques sur l'animal et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des produits développés par la Société. Leur réalisation s'échelonne généralement sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche préclinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité de la Société et de ses partenaires à sélectionner les centres de recherche préclinique et clinique et, en ce qui concerne les essais sur l'homme, à recruter le nombre de patients nécessaire dans des délais relativement limités afin d'être en mesure de publier des résultats rapidement, ainsi qu'à choisir, le cas échéant, les bons prestataires chargés de la mise en œuvre du protocole d'étude défini par la Société ou ses partenaires. L'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques peut également soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptible d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

Dans le cas où la Société ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits de la Société s'en trouverait affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.3.3 Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements

A l'issue de l'étape d'autorisation réglementaire et une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, débute le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Les conditions de fixation du prix de vente de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Dans ce cadre, il pourrait être demandé à la Société et/ou ses partenaires de réaliser des études supplémentaires sur leurs produits. Ces études engendreraient alors des coûts supplémentaires pour la Société et/ou ses partenaires, des retards de commercialisation et auraient de ce fait un impact sur la situation financière de la Société.

La possibilité pour la Société de recevoir des royalties de son ou ses partenaires industriels sur la vente de certains ses produits et la capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur la commercialisation de ses traitements ou de ceux pour lesquels elle a conclu des contrats de distribution dépendra de ces conditions de remboursement. Si les délais de la procédure de négociation de prix entraînent un décalage significatif de mise sur le marché, si un produit de la Société n'obtient pas un niveau de remboursement approprié ou si le niveau de prix et le taux de remboursement accepté des traitements commercialisés par la Société se trouvent modifiés, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

La Société ne peut non plus garantir qu'elle réussira à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses produits ou de ceux pour lesquels des licences lui ont été octroyées, ni le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement modifiés.

4.3.4 Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences

La protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine

Le projet économique de la Société dépend notamment de sa capacité et de celles de ses partenaires à obtenir, maintenir et assurer, contre les tiers, la protection de ses brevets, marques et demandes y afférents ainsi que ses autres droits de propriété intellectuelle ou assimilés (tels que notamment ses secrets commerciaux, secrets d'affaires et son savoir-faire) ou ceux qu'elle est autorisée à exploiter dans le cadre de ses activités. Il est également important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure de disposer d'une protection similaire pour l'ensemble de ses autres droits de propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis, en Asie et dans d'autres pays clés. La Société, qui y consacre d'importants efforts financiers et humains, entend poursuivre sa politique de protection par de nouveaux dépôts de brevets dès lors qu'elle le jugera opportun. À sa connaissance, sa technologie est à ce jour efficacement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés ou sur lesquels elle dispose d'une licence exclusive.

Cependant, la Société ou ses partenaires pourraient ne pas être en mesure de maintenir la protection de ses droits de propriété intellectuelle et, par là-même, la Société perdrait son avantage technologique et concurrentiel.

En premier lieu, les droits de propriété intellectuelle de la Société et de ses partenaires offrent une protection d'une durée qui peut varier d'un territoire à un autre (cette durée est par exemple, en matière de brevet, de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets en France et en Europe, étant précisé que cette durée peut être étendue jusqu'à cinq ans supplémentaires en cas de dépôt d'un certificat complémentaire de protection).

En deuxième lieu, la Société et/ou ses partenaires pourraient rencontrer des difficultés dans le cadre du dépôt et de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle actuellement en cours d'examen/d'enregistrement. En effet, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres brevets peuvent constituer une antériorité opposable mais ne pas être encore publiés. Malgré les recherches d'antériorités et la veille qu'elle effectue, la Société ne peut donc avoir la certitude d'être la première à avoir conçu une invention et à déposer une demande de brevet y afférent ; il convient notamment de rappeler que dans la plupart des pays, la publication des demandes de brevets a lieu 18 mois après le dépôt des demandes elles-mêmes et que les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. De même, à l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où elle n'est pas couverte, la Société pourrait constater que la marque en question n'est pas disponible dans ce pays. Une nouvelle marque devrait alors être recherchée pour le pays donné ou un accord négocié avec le titulaire du signe antérieur. Il n'existe donc aucune certitude que les demandes actuelles et futures de brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle de la Société donneront lieu à des enregistrements.

En troisième lieu, la seule délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit pas la validité, ni l'opposabilité. En effet, les concurrents de la Société pourraient à tout moment contester la validité ou l'opposabilité des brevets, marques ou demandes y afférents de la Société ou de ses partenaires devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures spécifiques, ce qui, selon l'issue desdites contestations, pourrait réduire leur portée, aboutir à leur invalidité ou permettre leur contournement par des concurrents. De plus, des évolutions, changements ou des divergences d'interprétation du cadre légal régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient permettre à des concurrents d'utiliser les inventions ou les droits de propriété intellectuelle de la Société ou de ses partenaires, de développer ou de commercialiser les produits de la Société ou ses technologies sans compensation financière. En outre, il existe encore certains pays qui ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et les procédures et règles efficaces nécessaires pour assurer la défense des droits de la Société peuvent ne pas exister dans ces pays. Il n'y a donc aucune certitude que les brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle de la Société, existants et futurs, ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ou qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers couvrant des inventions similaires.

En conséquence, les droits de la Société sur ses brevets propriétaires ou licenciés, ses marques, les demandes y afférents et autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence. La Société ne peut donc garantir de manière certaine :

- qu'elle parviendra à développer de nouvelles inventions qui pourraient faire l'objet d'un dépôt ou d'une délivrance d'un brevet ;

- que les demandes de brevets et autres droits en cours d'examen donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets, marques ou autres droits de propriété intellectuelle enregistrés ;
- que les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle délivrés à la Société ou ses partenaires ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ;
- que le champ de protection conféré par les brevets, les marques et les titres de propriété intellectuelle de la Société ou de ses partenaires est et restera suffisant pour la protéger face à la concurrence et aux brevets, marques et titres de propriété intellectuelle des tiers couvrant des dispositifs, produits, technologies ou développements similaires.

De telles éventualités, si elles devaient intervenir, pourraient avoir des effets négatifs sur la Société et son développement.

La faculté de la Société à poursuivre le développement de certains de ses candidats médicaments basés dépend du maintien en vigueur des licences conclues avec Scripps Research Institute, l'Université de Chicago, Brigham Young University, le CNRS, l'Institut Curie, l'Université de Montpellier 2

La Société bénéficie de licences consenties par :

- Scripps Research Institute, l'Université de Chicago et la Brigham Young University sur certains brevets pour le développement de la plateforme « Stimulation Immunitaire » ayant permis de développer ABX196 ;
- le CNRS, l'Université de Montpellier 2 et/ou l'Institut Curie sur certains brevets, ou droits de co-propriété sur des brevets issus des coopérations avec le CNRS, l'Université de Montpellier 2 et l'Institut Curie ayant permis de développer l'antiviral ABX464 et de générer une chimiothèque de plus de mille deux cent petites molécules;

Ces contrats de licences prévoient notamment la possibilité pour le donneur de licence de mettre un terme à l'exclusivité consentie ou de résilier les contrats en cas notamment de non-paiement des redevances, de contestation de la validité des brevets donnés en licence, ou de violation par ABIVAX de ses obligations.

La Société ne peut garantir l'absence de violation de droits de propriété intellectuelle tant par elle que contre elle

Le succès commercial de la Société dépendra également de sa capacité à développer des produits et technologies qui ne contrefont pas de brevets ou autres droits de tiers. Il est en effet important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci ne portent atteinte à des brevets ou autres droits notamment les efforts de recherche et de développement dans ce domaine et de propriété intellectuelle de tiers, et sans que des tiers ne portent atteinte aux droits notamment de propriété intellectuelle de la Société.

La Société continue de diligenter, comme elle l'a fait jusqu'à ce jour, les études préalables qui lui semblent nécessaires au regard des risques précités avant d'engager des investissements en vue de développer ses différents produits/technologies. Avec l'aide de ses cabinets conseils en propriété industrielle, elle maintient notamment une veille sur l'activité (notamment en termes de dépôts de brevets) de ses concurrents.

En revanche, surveiller l'utilisation non autorisée des produits et de la technologie de la Société et donc l'atteinte à ses propres droits notamment de propriété intellectuelle, est délicat. La Société ne peut donc garantir de manière certaine:

- qu'elle pourra éviter, sanctionner et obtenir réparation des détournements ou utilisations non autorisées de ses produits et de ses technologies, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété industrielle ;
- qu'il n'existe pas des brevets ou autres droits antérieurs notamment de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société et qu'en conséquence des tiers agissent en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;

- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une procédure UDRP (*Uniform Dispute Resolution Policy*) ou assimilée ou d'une action en contrefaçon.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée ;
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue ou seulement à des conditions économiquement défavorables pour la Société ;
- revoir la conception de certains de ses produits/technologies ou, dans le cas de demandes concernant des marques, renommer ses produits, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, de fait, impacter ses efforts de commercialisation.

D'autre part, des tiers (voire des employés de la Société) pourraient utiliser ou tenter d'utiliser les éléments des technologies de la Société protégés par un droit de propriété intellectuelle, ce qui créerait une situation dommageable pour la Société. La Société pourrait donc être contrainte d'intenter à l'encontre de ces tiers des contentieux judiciaire ou administratif afin de faire valoir ses droits notamment de propriété intellectuelle (ses brevets, marques, dessins et modèles ou noms de domaine) en justice.

Tout litige ou contentieux, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels, affecter la réputation de la Société, influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et éventuellement ne pas apporter la protection ou la sanction recherchée. Certains des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure contentieuse.

Cependant, à ce jour, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige, en demande ou en défense, relatif à ses droits notamment de propriété intellectuelle ou ceux d'un tiers.

La Société pourrait ne pas être en mesure de prévenir une divulgation d'informations à des tiers susceptibles d'avoir un impact sur ses futurs droits de propriété intellectuelle

Il est également important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles, de son savoir-faire et de ses secrets commerciaux. En effet, les technologies, procédés, méthodes, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité.

Dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat, de recherche ou autre type de coopération conclus entre la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, diverses informations et/ou des produits peuvent leur être confiés notamment afin de conduire certains tests et essais cliniques. Dans ces cas, la Société exige en principe la signature d'accords de confidentialité. Par ailleurs, en règle générale, la Société veille à ce que les contrats de collaboration ou de recherche qu'elle signe lui donnent accès à la pleine propriété, à la copropriété des résultats et/ou des inventions résultant de cette collaboration ou à une licence exclusive sur ces résultats et/ou inventions résultant de cette collaboration.

Il ne peut être exclu que les accords mis en place pour protéger la technologie et les secrets commerciaux de la Société et/ou les savoir-faire mis en place n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. Dans le cadre des contrats qu'elle conclut avec des tiers, la Société prend parfois la précaution de prévoir que ces derniers ne sont pas autorisés à recourir aux services de tiers ou qu'ils ne peuvent le faire qu'avec l'accord préalable de la Société. Toutefois, il ne peut être exclu que certains de ses cocontractants aient néanmoins recours à des tiers. Dans cette hypothèse, la Société n'a aucun contrôle sur les conditions dans lesquelles

les tiers avec lesquels elle contracte protègent ses informations confidentielles et ce indépendamment du fait que la Société prévoie dans ses accords avec ses cocontractants qu'ils s'engagent à répercuter sur leurs propres cocontractants ces obligations de confidentialité.

De tels contrats exposent donc la Société au risque de voir les tiers concernés (i) revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société, (ii) ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés des informations confidentielles et du savoir-faire de la Société, (iii) divulguer les secrets commerciaux de la Société à ses concurrents ou développer indépendamment ces secrets commerciaux et/ou (iv) violer de tels accords, sans que la Société n'ait de solution appropriée contre de telles violations.

En conséquence, les droits de la Société sur ses informations confidentielles, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence et la Société ne peut pas garantir de manière certaine :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être obtenus, usurpés, contournés, transmis sans son autorisation ou utilisés ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé des technologies ou des produits semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ; ou
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de tout ou partie de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence ; ou
- que des salariés de la Société ne revendiqueront pas des droits ou le paiement d'un complément de rémunération ou d'un juste prix en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participé.

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

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

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique de ses produits, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais et à la fabrication de produits thérapeutiques chez l'homme et chez l'animal. Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits.

La responsabilité de la Société pourrait également être engagée dans la phase de commercialisation de ses produits. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

La Société ne peut garantir que les assurances souscrites (se référer au paragraphe ci-dessous « Assurances et couvertures des risques ») ou que les engagements d'indemnisation, le cas échéant contractuellement plafonnés, consentis par ses sous-traitants seront suffisants pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle.

Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient 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, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits de la Société et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

4.3.6 Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels

La stratégie de la Société pour certains de ses produits en développement, notamment ABX196 et ABX464 est de licencier ces derniers à des laboratoires pharmaceutiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc importants pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits développés par la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats. De tels conflits d'intérêt pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.3.7 Risques liés au statut d'établissement pharmaceutique de la Société ou de ses fabricants

La Société ne dispose pas à ce jour du statut d'établissement pharmaceutique et ne peut donc ni fabriquer les médicaments qu'elle développe ni envisager directement leur exploitation commerciale. L'obtention du statut d'établissement pharmaceutique nécessite la soumission d'un dossier de demande auprès de l'ANSM qui ne l'accorde qu'après examen de ce dossier et évaluation, généralement après vérification, que la Société dispose des locaux adéquats, du personnel nécessaire et d'une organisation adaptée avec des procédures satisfaisantes pour réaliser les activités pharmaceutiques envisagées.

Il est à noter qu'il existe plusieurs types de statut d'établissement pharmaceutique :

- le statut d'exploitant pouvant être obtenu dans un délai assez court - quelques mois - à partir du moment où la demande est déposée : ce statut d'établissement pharmaceutique exploitant qui nécessite la mise en place de procédures spécifiques de pharmacovigilance, de suivi des réclamations, de rappels de lots, et de contrôle de la publicité notamment, permet de commercialiser les médicaments et d'en assurer la promotion ;
- le statut de fabricant qui lui, nécessite de disposer de locaux adaptés de fabrication et de contrôle, de personnel habilité et de tout un système d'Assurance Qualité satisfaisant aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Si la Société n'obtenait pas le statut d'exploitant pharmaceutique, elle ne pourrait mener une approche commerciale directe du marché français et devrait donc conclure des accords de licences de commercialisation avec des sociétés pharmaceutiques. La non-obtention du statut d'établissement pharmaceutique aurait cependant à court et moyen terme une conséquence limitée sur ses perspectives de développement, ses activités, ses résultats et sa situation financière.

4.4 Risques industriels

4.4.1 Risques liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et/ou pour l'environnement

Les activités de la Société comportent l'entreposage, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses, de toxines, d'agents chimiques et biologiques.

Il existe donc non seulement des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement mais aussi des risques en termes de santé (notamment maladies professionnelles) liés à la manipulation par les salariés de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication de produits. Ces risques existent aussi pour les tiers avec lesquels la Société travaille.

Bien que la Société estime que les mesures de sécurité qu'elle prend au titre de la manutention et du traitement des matières dangereuses satisfont aux normes en vigueur et permettent à ses salariés et sous-traitants d'exercer leur activité dans de bonnes conditions d'environnement, de santé et de sécurité, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue responsable de tout dommage en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par les polices d'assurance souscrites.

4.5 Risques financiers

4.5.1 Risques liés aux pertes historiques et futures

Depuis sa création, la Société a enregistré des pertes : -11 223 K€ en 2017, -14 308 K€ en 2016 ; -15 954 K€ en 2015, -5 080 K€ en 2014 et -10 K€ en 2013.

La Société devrait connaître, tant qu'elle ne génère pas des revenus provenant de son activité commerciale ou d'accords de licence avec des partenaires, des pertes opérationnelles plus importantes que par le passé du fait :

- des programmes d'études précliniques et cliniques programmés ;
- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais précliniques et cliniques pour aborder de nouveaux segments de marchés ;
- de l'ensemble des démarches qu'il y aura lieu d'engager en vue de l'obtention des autorisations de mises sur le marché et de dossiers de demandes d'accès des produits aux remboursements ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication des produits ;
- d'éventuelles dépenses marketing et ventes à engager en fonction du degré d'avancement de développement des produits ;
- de la poursuite d'une politique de recherche et développement active pouvant passer par l'acquisition et/ou la mise au point de nouvelles technologies, produits ou licences.

L'augmentation des pertes opérationnelles pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.5.2 Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses technologies. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, moyennant le renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital et/ou souscription d'emprunts bancaires.

Le niveau des besoins de financement de la Société et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement au contrôle de la Société tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- de l'ampleur des travaux de recherche préalables et des délais nécessaires à la signature d'accords de licences avec des partenaires industriels ;
- des coûts nécessaires pour répondre aux développements technologiques et des marchés ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ;
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires au moment où elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer des programmes de recherches ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la contraindre à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou certains de ses produits ;
- accorder des licences sur tout ou une partie de ses technologies à des partenaires ou des tiers ;
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

De plus, dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission de nouvelles actions, 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.

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

4.5.3 Risques liés à l'accès à des subventions et avances remboursables

La Société a bénéficié de diverses subventions et avances remboursables dans le cadre :

1. du développement de nouveaux adjuvants vaccinaux et de leurs évaluations cliniques dans l'oncologie et les maladies infectieuses en continuation avec l'aide A 08 05 001G (Aide à l'innovation A 10 06 002G de 800000 € sous forme d'avance remboursable financée par Bpifrance et le fonds FEDER – A ce jour, remboursement effectué en intégralité) ;
2. du développement de solutions thérapeutiques ciblant l'épissage alternatif de l'interférence de l'ARN dans le domaine de la virologie et du métabolisme : projet ISI « CaReNA » financé par Bpifrance avec des subventions et des avances remboursables – En cas de succès, remboursement des avances remboursables pour un montant initial maximum de 4 397 000 € (actuellement évalué à 3 473 984 €) et versements complémentaires plafonnés dans le temps et en montants, sur la base des chiffres d'affaires dégagés par le programme.
3. du développement d'une plateforme destinée à l'identification de molécules antivirales par l'ajout de briques technologiques (robotisation du criblage phénotypique, mise en place de techniques d'imageries pour l'identification de la cible protéique, internalisation des analyses protéomiques/transcriptomiques, enrichissement de la chimiothèque) afin d'optimiser et d'accélérer la découverte de traitements antiviraux innovants : projet PSPC « RNP-VIR » financé par Bpifrance avec subventions et avances remboursables - En cas de succès remboursement de l'aide pour un montant initial maximum de 6 576 000 € (actuellement évalué à 6 348 217 €) et versements complémentaires plafonnés dans le temps et en montants, sur la base des chiffres d'affaires dégagés par le programme.
4. Du développement d'un traitement basé sur un cocktail d'anticorps polyclonaux contre le virus EBOLA (ABX544) - POC in vitro et in vivo (rongeur) des anticorps (projet conjointement financé par Bpifrance et la région Occitanie avec des avances remboursables – remboursement de l'aide pour un montant de 390 000 €)

A l'avenir, la Société entend continuer à solliciter des subventions et des avances remboursables afin d'accélérer son développement.

Au 31 décembre 2017 et depuis sa création, la Société a bénéficié des aides suivantes, décrites au chapitre 22 :

Au 31 décembre 2017 En milliers d'euros	Situation du contrat	Montant accordé	Montant encaissé	Montant restant à percevoir ⁽²⁾	Montant remboursé	Montant à rembourser sauf en cas d'échec constaté ⁽¹⁾
Projet ISI-CaReNA (part Subventions)	En cours d'exécution	1 397	1 187	210		
Projet ISI-CaReNA (part Avances Remboursables)	En cours d'exécution	3 830	2 187	1 643		3 830*
Aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G)	En cours de remboursement	800	800	0	630	170* (non conditionné au succès)
Projet RNP-VIR (Subventions)	En cours d'exécution	2 112	347	1 765		
Projet RNP-VIR (Avances Remboursables)	En cours d'exécution	6 298	1 756	4 542		6 298*
Aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie (part Avances Remboursables)	En cours d'exécution	390	300	90		390* (conditionné au succès)

⁽¹⁾ Se référer au paragraphe 4.6.1, au paragraphe 10.3.2 et au chapitre 22 du présent document de référence pour le détail des échéanciers des sommes restant à percevoir et des sommes à rembourser ⁽²⁾ Versements maximaux. * : hors intérêts courus, à date d'enregistrement du DDR, l'aide conjointe Bpifrance et Feder est intégralement remboursée.

Pour les avances remboursables Bpifrance, dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans les conventions d'aides conclues, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées de façon anticipée. Une telle situation pourrait priver la Société de moyens financiers nécessaires pour ses projets de recherche et développement et elle ne peut garantir qu'elle trouverait les moyens financiers supplémentaires nécessaires, le temps ou la possibilité de remplacer ces ressources financières par d'autres.

Par ailleurs, le montant et la date de paiement des subventions et des aides actuelles et à venir dépendent de nombreux facteurs non maîtrisés par la Société, notamment d'éventuelles décisions de non distribution ou de gel des crédits ainsi que de l'atteinte d'étapes-clés préalablement agréées avec Bpifrance. Le retard, voire l'absence, de ces paiements qui financent une partie de sa croissance pourrait affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.5.4 Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »)

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat 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 amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Au 31/12/2017, la Société a comptabilisé un CIR d'un montant de 2 632 K€ au titre des dépenses de R&D éligibles générées en 2017. Le CIR d'un montant de 3 578 K€ au titre des dépenses de R&D éligibles générées en 2016 a été encaissé dans son intégralité le 30 Août 2017.

Concernant 2017 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.5.5 Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose la société s'établissent à 87 289 K€ au 31 décembre 2017. Les déficits existants chez les trois sociétés confondues (SPLICOS, WITTYCELL et ZOPHIS), qui s'élevaient à 26 021 K€ à la date de réalisation des opérations de dissolutions-confusions ont fait l'objet de demandes d'agrément auprès de l'administration fiscale post-opérations. Le total des agréments obtenus s'élève à 22 531 K€. A ceci s'ajoute, les déficits d'ABIVAX.

Conformément à l'article 209 du Code Général des Impôts, la possibilité d'imputer ces déficits est suspendue à la poursuite par ABIVAX de l'activité à l'origine des déficits pendant un délai minimal de trois ans, sans faire l'objet, pendant cette période, de changement significatif. En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. 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 par ailleurs être exclu que des évolutions réglementaires ou législatives en matière de fiscalité des sociétés viennent à remettre en cause, pour toute ou partie, la possible imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à limiter dans le temps, leur imputation.

4.5.6 Risques de dilution

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE). L'exercice intégral théorique de l'ensemble des instruments, donnant accès au capital, attribués et en circulation au 31 mars 2018 permettrait la souscription de 1 652 698 actions ordinaires nouvelles potentielles, générant alors une dilution hypothétique égale à 14.3 % sur la base du capital social de la Société au 31 mars 2018. Par ailleurs, la ligne de financement Kepler Cheuvreux (détaillée à la section 10.5 du présent document de référence) présente un montant résiduel au 31 mars 2018 de 910 000 titres. L'exercice intégral hypothétique des titres restants sur la ligne de financement Kepler Cheuvreux générerait alors également une dilution. La dilution totale hypothétique qui pourrait résulter de l'exercice intégral théorique de l'ensemble des BSA et BCE ainsi que des titres restants sur la ligne de financement Kepler Cheuvreux serait de 20.5%.

Par ailleurs, les assemblées générales du 24 juin 2016 et 23 juin 2017 ont consenti au conseil d'administration des délégations en vue de réaliser une ou plusieurs augmentations de capital et/ou émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital, dont le détail figure au paragraphe 21.1.6 « Capital autorisé non émis » du présent document de référence.

4.5.7 Risques sur les actifs incorporels

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 25 avril 2014 a constaté l'apport à la Société de la totalité des titres de trois sociétés (WITTYCELL, ZOPHIS et SPLICOS) détenus par plusieurs fonds d'investissement. Ces apports en nature ont entraîné l'inscription à l'actif de l'intégralité des titres des trois sociétés apportées pour un total de 29 494 K€.

Au cours du second semestre de l'exercice 2014, trois transmissions universelles de patrimoine ont été réalisées : les sociétés WITTYCELL et ZOPHIS ont été absorbées au 31 juillet 2014 et la société SPLICOS a été absorbée au 31 octobre 2014. Ces trois opérations ont donné lieu à la constatation de mali techniques se substituant à l'actif aux titres de participation reçus en apport pour un montant global de 32 745 K€. L'abandon d'un projet de la société ZOPHIS avec l'INRA avait conduit fin 2014 à la dépréciation du mali technique généré par la transmission universelle de patrimoine de la société ZOPHIS (pour 740 K€).

Ces mali de fusion classés en immobilisations incorporelles représentaient donc au 31/12/2014 32 005 K€.

A chaque clôture, les mali techniques qui découlent des fusions absorptions de SPLICOS et de WITTYCELL sont comparés aux valeurs de marché des produits issus des plateformes technologiques qui leur sont rattachées, respectivement la plateforme technologique antivirale pour SPLICOS et la plateforme technologique adjuvants pour WITTYCELL. Si la valeur de marché des produits est inférieure au mali technique lui correspondant, une dépréciation est pratiquée afin de ramener le montant du mali technique figurant dans les comptes à la valeur de marché des produits.

Afin de calculer la valeur de marché d'un produit, deux références sont prises en compte :

- la valeur actuelle nette ajustée du risque des flux de caisse attendus de l'exploitation du produit jusqu'à expiration des brevets ;
- les prix de transactions récentes portant sur l'acquisition ou des accords de licence pour des produits comparables (indication thérapeutique, stade de développement, taille du marché...).

Si les conclusions entre ces deux méthodes sont discordantes, la valeur actuelle nette ajustée du risque prime.

En cas d'accident dans le développement de la plateforme technologique et des produits y afférant qui remettrait en cause leur exploitation, une dépréciation totale du mali technique concerné serait alors pratiquée. Dans le cas d'une provision pour dépréciation, cette dernière peut être reprise en partie ou en totalité en cas d'amélioration ultérieure de la valeur de marché des produits.

Du fait du potentiel de valorisation de la molécule de tête de chaque plateforme (ABX464 pour la plateforme antivirale, et ABX196 pour la plateforme de stimulation immunitaire), et après avoir réalisé les tests tels que décrits ci-dessus, la société a évalué qu'il n'y avait pas lieu de procéder à une dépréciation de ces actifs et la valeur de ces immobilisations incorporelles est donc restée inchangée à 32 005 K€ au 31/12/2017.

4.6 Risques de marché

4.6.1 Risques de liquidité

Au 31/12/2017, la trésorerie financière nette, (déduction faite des dettes financières de 170 K€) de la Société se montait à 16 862 K€.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité à la date d'enregistrement du présent document de référence ; elle considère qu'avec ses ressources disponibles, auxquelles viendront s'ajouter les subventions et avances remboursables BPI (estimées à 1 191 K€ RNP Vir + 1 852 K€ de CaReNA + 90 K€ Ebola), le Crédit d'Impôt Recherche (estimé à 2 632 K€ en 2017), et la ligne de financement en fonds propres souscrite auprès de Kepler Cheuvreux, elle est en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'à mi 2019.

La Société n'est pas exposée à un risque immédiat de liquidité sur les contrats d'aide à l'innovation au titre des avances remboursables dans la mesure où ces derniers ne prévoient pas la mise en œuvre de clause de remboursement anticipé.

Le tableau ci-dessous illustre le risque de liquidité sur les engagements de remboursement des avances remboursables pris par la Société :

au 31 décembre 2017	Solde au 31 décembre 2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
en milliers d'euros									
Projet ISI-CaReNA (part Subventions)*	1 187	210							
Projet ISI-CaReNA (part Avances Remboursables)*	2 187	1 643		-300	-500	-750	-1 100	-1 747	
Projet PSCPC- RNP Vir (part Subventions)*	347	309	628	414	96	318			
Projet PSCPC- RNP Vir (part Avances Remboursables)*	1 756	979	1 297	1 154	167	-700	-1 644	-1 644	-1 644
Aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie (part Avances Remboursables)	300	90	-40	-60	-80	-100	-110	0	0
Sous-Total autres fonds propres (hors intérêts courus)	5 777	3 231	1 885	1 208	-317	-1 232	-2 854	-3 391	-1 644
Aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G)**	-170	-170							
Sous-Total emprunts et dettes financières	-170	-170							
Total	5 607	3 061	1 885	1 208	-317	-1 232	-2 854	-3 391	-1 644

*Pour le projet ISI-CaReNA et PSpC-RNP Vir (Subventions et avances remboursables) : les montants indiqués sont des versements maximaux, voir détails des contrats au chapitre 22.4 ** à date d'enregistrement de ce document, l'aide conjointe Bpifrance et Feder est intégralement remboursée

Il est précisé que dans l'ensemble des avances mentionnées ci-dessus, seul le remboursement de 170 K€ correspondant à l'aide conjointe Bpifrance-FEDER viendra en déduction des emprunts et dettes financières diverses, le reste des remboursements viendra en réduction des autres fonds propres (avances conditionnées).

Par ailleurs, des dépenses liées à la recherche et au développement des études cliniques ont été engagées depuis le démarrage de l'activité du Groupe, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles.

Il est par ailleurs précisé que la Société n'a pas d'engagements hors bilan à moins d'un an.

La Société considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

4.6.2 Risques de change

La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats.

A ce jour, la Société considère ne pas être exposée à un risque de change significatif dans la mesure où seule une faible partie de ses approvisionnements est facturée en devises étrangères.

De même, la trésorerie de la Société est investie dans des produits de placement en euros exclusivement.

Au regard de ces montants peu significatifs, la Société n'a pas pris, à ce stade de développement de son activité, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité résulte dans une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.3 Risques de crédit

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement des comptes à terme).

La société bénéficie au 31 décembre 2017 de disponibilités de 1 881 K€ auxquels s'ajoutent 15 145 K€ de placements sur des comptes à terme et 6 K€ de SICAV/OPCVM.

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. La Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

4.6.4 Risques de taux

La Société n'a aucune dette à taux variable et n'est donc pas exposé à un risque de taux.

4.6.5 Risques sur actions

Au 26 Juin 2015, la Société a confié à la société TSAF – Tradition Securities And Futures – la mise en œuvre d'un contrat de liquidité. Pour ce faire, 1 million d'€ ont été affectés comme moyens au compte de liquidité. Dans le cadre de ce contrat, la Société a été amené à acquérir des titres d'ABIVAX dont le montant s'élevait à 34 050 actions pour une valeur nominale de 499 euros et une valeur comptable de 384 992 euros au 31/12/2017.

La détention de ses propres titres amène la Société à subir l'impact de la fluctuation du cours de bourse de l'action ABIVAX en situation de baisse de cours.

Il ne peut être exclu que la détention de ses propres titres par la Société ne se traduisent pas dans le futur par une dépréciation supplémentaire, en fonction de l'évolution à venir du cours de bourse de l'action ABIVAX et du nombre des actions auto-détenues.

En dehors de ses propres actions, la Société ne détient pas d'autres actions de sociétés cotées ou non cotées.

4.7 Assurances et couvertures de risques

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité et ses impératifs de consommation de trésorerie.

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre	Expiration / Renouvellement
Responsabilité des dirigeants	AIG	5 000 000 € par année	Néant	Un an avec tacite reconduction et préavis de 1 mois avant l'échéance
Responsabilité Civile Exploitation	CNA Insurance Company limited	(par sinistre et par année)		Un an avec tacite reconduction et préavis de 3 mois avant l'échéance
Tous dommages confondus dont : (y compris corporels) Dont :		7 000 000 €	Néant	
Faute inexcusable		1 000 000 €	1 000 €	
Dommages matériels et immatériels		2 000 000 €	1 000 €	
Dont :				
Vol commis par les préposés		20 000 €	1 000 €	
Dommages aux biens confiés		200 000 €	1 000 €	
Dommages immatériels non consécutifs		500 000 €	1 000 €	
Pollution soudaine et accidentelle		500 000 €	1 000 €	
Défense et recours		30 000 €	Litiges sup. à 500 €	
Déplacements professionnels / Missions	ALBINGIA			Un an avec tacite reconduction et préavis de 2 mois au moins
Individuelle accident		Jusqu'à 150 000 € par victime	Néant	
Assistance		Jusqu'à 1 000 000 € par victime	Néant	
Responsabilité Civile Vie Privée		Jusqu'à 5 000 000 € par assuré	8 000 € max	
Tous risques informatiques	AXA			Un an avec tacite reconduction et préavis de 2 mois au moins
Dommages aux matériels		80 000 €	200 €	
<i>Valeur totale des biens assurés</i>		<i>40 000 €</i>		

Valeur limitée, en cours de transport

Dommages aux données		20 000 €	760 € max
Multirisque entreprise	AXA		Un an avec tacite reconduction et préavis de 2mois
Incendie et risques annexes			
Bien, frais et pertes, multirisque entreprise			
Aménagements, matériel et mobilier en valeur à neuf	470 000 €		
Support d'informations	17 520 €		
Support d'informations complémentaires	32 950 €		
Marchandises	100 000 €		
dont certaines marchandises en dépôt	50 000 €		
Frais et pertes	201 629 €	504 €	
Recours des voisins et tiers	1 512 214 €	10% du dommage	
Evènements			
Incendies et risques divers	en totalité	504 €	
Tempête, grêle et neige	en totalité	10% des dommages (minimum 1773€)	
Emeutes, sabotage, vandalisme	en totalité	10% des dommages (minimum 2660€)	
Dégâts des eaux et gel	en totalité	504 €	
Accidents d'ordre électrique à concurrence de 504 071 €	en totalité	504 €	
Renonciation à recours réciproque contre propriétaire.			
Vol (biens, frais et pertes)	100 000 €	10% de l'indemnité (mini. 886€)	
Bris de glaces (biens, frais et pertes)	20 163 €	Néant	
Bris de machines	302 443 €	886 €	
Pertes de marchandises en installations frigorifiques	30 000 €	1 773 €	
Frais de reprise d'activité	201 629 €		

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Expiration / Renouvellement
Responsabilité essais cliniques ABX464-005 testé en Espagne	QBE	250 000 € par personne testée 2 500 000 € au total	01 décembre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en France	CNA	1 000 000 € par personne testée 10 000 000 € au total	01 septembre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Belgique	CNA	400 000 € par personne testée 3 000 000 € au total	01 septembre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Pologne	CNA	500 000 € par personne testée	01 septembre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Pologne	CNA	1 000 000 € par personne testée	01 octobre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en République Tchèque	CNA	1 000 000 € par personne testée 5 000 000 € au total	01 octobre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Allemagne	CNA	500 000 € par personne testée 5 000 000 € au total	01 octobre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Espagne	CNA	250 000 € par personne testée 2 500 000 € au total	01 novembre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Hongrie	CNA	100 000 € par personne testée 1 000 000 € au total	01 octobre 2018 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en Autriche	CNA	500 000 € par personne testée 3 000 000 € au total	01 février 2019 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en France	CNA	1 000 000 € par personne testée 10 000 000 € au total	1 aout 2019 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en Belgique	CNA	400 000 € par personne testée 3 000 000 € au total	31 aout 2019 à 0h01
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en Hongrie	CNA	100 000 € par personne testée 1 000 000 € au total	01 octobre 2019 à 0h01

4.8 Faits exceptionnels et litiges

La Société n'a été impliquée au cours de l'exercice 2017 et jusqu'à la date d'enregistrement de ce document dans aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont l'émetteur a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : ABIVAX.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 799 363 718.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été créée le 4 décembre 2013 et immatriculée le 27 décembre 2013 sous forme d'une société par actions, pour une durée de 99 ans à compter de sa date d'immatriculation au registre du commerce et des sociétés, soit jusqu'au 22 décembre 2112, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

5.1.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

La Société est une société anonyme régie par le droit français, et principalement soumise, pour son fonctionnement, aux articles L. 225-1 et suivants du code de commerce.

Le siège social de la Société est situé 5, rue de la Baume, 75008 Paris.

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 1 53 83 08 41

Courriel : info@ABIVAX.com

Site Internet : www.ABIVAX.com

5.1.5 Evénements importants dans le développement des activités de la Société

Juillet 2005	Constitution de WITTYCELL
Novembre 2006	Accord de licence entre WITTYCELL, Scripps Research Institute, l'Université de Chicago et l'Université Brigham Young pour développer ABX196, nouveau candidat stimulant immunitaire utilisant les cellules agonistes NKT
Février 2008	Constitution de SPLICOS
Janvier 2009	Conclusion de contrats entre SPLICOS, le CNRS et l'Université de Montpellier 2 pour mettre en œuvre un laboratoire collaboratif
Mars 2009	Conclusion d'un contrat collaboratif entre SPLICOS et l'Institut Curie
Mars 2011	Constitution de ZOPHIS
Février 2013	Conclusion d'un contrat Bpifrance (anciennement projet OSEO-ISI) baptisé projet CaReNA entre SPLICOS, THERADIAG et le CNRS ayant pour objectif de développer des solutions thérapeutiques et diagnostiques associées et fondées sur le ciblage de l'ARN avec pour premières applications le traitement du VIH/SIDA pour une aide d'un montant de l'ordre de 5,2 M€
Juillet 2013	Accord de licence avec Heber Biotec représentant le CIGB (Cuba) pour le co-développement d'ABX203
Décembre 2013	Constitution d'ABIVAX
Mars 2014	Lancement d'une étude de Phase I avec ABX464 (évaluation des propriétés pharmacocinétiques et de l'innocuité biologique d'ABX464 sur volontaires sains)
Avril 2014	Opérations d'apports en nature des sociétés SPLICOS, WITTYCELL et ZOPHIS à ABIVAX
Juillet 2014	Transmissions universelles de patrimoine de WITTYCELL et ZOPHIS à ABIVAX

Septembre 2014	Résultat d'une étude de phase I pour ABX196 avec un vaccin prophylactique contre l'hépatite B. L'ajout d'ABX196 à un antigène HBs peu immunogénique a engendré une réponse protectrice d'anticorps anti-Hbs chez la majorité des patients
Octobre 2014	Transmission universelle de patrimoine de SPLICOS à ABIVAX
Décembre 2014	Finalisation de l'étude de Phase Ia d'ABX464 dans le traitement du VIH permettant de passer à la Phase IIa.
Janvier 2015	Traitement du premier patient VIH positif dans le cadre de l'essai clinique de phase IIa d'ABX464 à l'île Maurice
Février 2015	Traitement du premier patient en Nouvelle-Zélande dans le cadre de l'étude clinique de phase IIb/III d'ABX203
Mars 2015	Obtention de la qualification Bpifrance « Entreprise Innovante »
Juin 2015	Introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris - Levée de 57,7 M€
Septembre 2015	Fin du recrutement dans l'étude clinique pivot de Phase IIb/III d'ABX203
Janvier 2016	Présentation à CROI, la conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, des premiers résultats positifs de l'étude clinique de Phase IIa pour l'ABX464
Mai 2016	Lancement de l'étude ABX464-004 pour le développement clinique d'ABX464 en co-thérapie avec un autre traitement antiviral ; Premier patient recruté dans la seconde étude de Phase IIa
Juin 2016	Une analyse de l'étude de Phase IIb/III sur l'ABX203 pour le traitement de l'hépatite B chronique met en évidence la bonne tolérance du traitement, mais révèle que le critère d'évaluation principal a peu de chance d'être atteint Franchissement de la 2 ^{ème} étape clé de CaReNA, un « Projet Stratégique d'Innovation Industrielle » soutenue par Bpifrance
Décembre 2016	Résultats finaux concernant l'ABX203 qui confirme les conclusions de l'analyse de futilité conduite en Juin 2016 : l'étude n'a pas démontré que la co-administration d'ABX203 avec des analogues des nucléosides (NUCs) permettait de contrôler la charge virale après arrêt de ces traitements. A l'occasion de la publication de son Document de Référence 2016, ABIVAX réactualise les informations relatives à ses activités.
Janvier 2017	ABIVAX bénéficie d'un financement de 8,4 millions d'euros du Programme d'investissement d'avenir (PIA), opéré par Bpifrance, pour le développement de traitements antiviraux innovants
Février 2017	ABIVAX annonce la publication de données cliniques de Phase I sur ABX464, son candidat médicament "first-in-class", dans deux revues scientifiques ABIVAX a découvert de nouvelles molécules antivirales qui présentent le potentiel de traiter le virus de la Dengue
Avril 2017	ABIVAX démarre une nouvelle étude clinique (ABX464-005) pour évaluer l'effet d'ABX464 sur les réservoirs du VIH chez les patients infectés par le virus ABIVAX annonce l'extension de son portefeuille de produits antiviraux avec des molécules ciblant le virus Zika
Mai 2017	Réduction, pour la première fois chez le patient, des réservoirs du VIH induite par un traitement
Juin 2017	ABIVAX bénéficie d'un financement de 390 000€ de la part de Bpifrance pour le développement de son candidat sérum hyperimmun contre le virus Ebola

	Le Pr. Jamal Tazi, inventeur d'ABX464, candidat médicament le plus avancé d'ABIVAX, visant à induire une guérison fonctionnelle du VIH, reçoit la Médaille de l'Innovation 2017 du CNRS
Juillet 2017	De nouvelles données expérimentales sur l'effet anti-inflammatoire d'ABX464, le candidat médicament « first-in-class » d'ABIVAX susceptible d'induire une guérison fonctionnelle au VIH, ont été publiées dans la revue scientifique Nature Scientific Reports ABIVAX présente les derniers résultats d'ABX464 à l'occasion de la Conférence de la société internationale sur le sida à Paris
Septembre 2017	ABIVAX et Evotec signent un accord stratégique de collaboration pour le développement de nouveaux agents antiviraux ABIVAX présente les données complètes de son étude de Phase 2a sur ABX464 dans le VIH au symposium « HIV Cure and Reservoir » Premier patient traité dans la cohorte 3 mois de l'étude de Phase 2a sur ABX464 chez les patients VIH contrôlés ABIVAX obtient l'autorisation des autorités réglementaires françaises pour lancer une étude clinique avec ABX464 sur la rectocolite hémorragique ABX464, le candidat d'ABIVAX, a réduit les réservoirs du VIH dans le sang dans le cadre d'une seconde étude clinique de Phase 2a ABIVAX sécurise une ligne de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux
Octobre 2017	ABIVAX présente de nouvelles données sur l'efficacité de son stimulant immunitaire ABX196 dans le cancer du foie chez des modèles animaux lors de la conférence mondiale sur les vaccins ABIVAX participera à la 23 ^{ème} édition de la Conférence Annuelle sur les Partenariats Internationaux lors du BIO-Europe® 2017
Novembre 2017	ABIVAX renforce son Comité Scientifique avec la nomination du Pr. Christian Bréchet, virologue de renom et ancien Directeur Général de l'Institut Pasteur ABIVAX recrute le premier patient atteint de rectocolite hémorragique pour sa nouvelle étude clinique de preuve de concept avec ABX464
Décembre 2017	ABIVAX présentera les données concernant la phase IIa d'ABX464 confirmant la réduction du réservoir du VIH lors de la 8 ^{ème} édition de la conférence internationale sur la persistance du VIH pendant les traitements
Janvier 2018	ABIVAX annonce l'extension de son étude ABX464 sur le long terme chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ABIVAX nomme le Docteur Carol L. Brosgart à son Conseil d'Administration
Avril 2018	ABIVAX renforce son équipe de direction avec la nomination du Dr. Alexandra Pearce en tant que Vice-Présidente des affaires réglementaires

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés en 2017

Les investissements réalisés au cours des deux derniers exercices concernent principalement des investissements liés aux activités de recherche et développement de la Société.

Les charges de R&D représentent la majorité des charges d'exploitation : 75% du total des charges en 2017 vs 84% en 2016, représentant un total de -10 846 K€ pour l'année 2017 contre -15 459 K€ pour l'année 2016.

Les investissements en recherche & développement ne remplissant pas les critères de capitalisation, la Société n'ayant pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour l'un de ses candidats-médicaments, ceux-ci ne sont pas immobilisés.

Investissements corporels

Les investissements corporels concernent principalement du matériel et outillage technique à destination des laboratoires, du matériel de bureau et des installations informatiques et bureautiques.

Investissements financiers

Les investissements financiers comprennent essentiellement les actions auto détenues dans le cadre du contrat de liquidité. L'évolution du poste d'une année sur l'autre reflète la baisse du cours de bourse entre le 31/12/2016 et le 31/12/2017.

5.2.2 Principaux investissements en cours

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le début de l'exercice 2018.

5.2.3 Principaux investissements futurs

La Société ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs en immobilisations corporelles et incorporelles pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes.

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1 Présentation générale d'ABIVAX, une société de biotechnologie spécialiste des pathologies virales

ABIVAX est une société innovante de biotechnologie qui cible le système immunitaire pour éliminer les maladies virales, les maladies inflammatoires et le cancer.

Les produits antiviraux et les immunothérapies que développe ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

1. **Une plateforme « Antivirale »¹**, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré une chimiothèque de plus de 1 200 petites molécules conçues pour bloquer les mécanismes de reproduction des virus grâce à des modes d'action nouveaux, ciblant la biogénèse des ARN. En plus d'ABX464, cette plateforme a généré différentes molécules ciblant d'autres virus comme le Chikungunya, le Virus Respiratoire Syncytial ou la Dengue avec des premières molécules actives identifiées.
2. **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »²** fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (La Jolla, Etats-Unis). Celle-ci s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui peuvent stimuler la réponse immunitaire au niveau humoral et cellulaire, et qui ont potentiellement des applications cliniques en oncologie et dans le domaine des maladies infectieuses. Le produit cible ABX196 a déjà démontré son innocuité dans une étude de Phase 1 sur des volontaires sains. Dans un développement préclinique récent, ABX196 a démontré sa capacité à faire évoluer les tumeurs non répondantes au traitement par 'checkpoint inhibitors' en tumeurs répondantes. ABIVAX n'ayant pas vocation stratégique à devenir une société présente en immuno-oncologie, vise à développer cette molécule avec le support d'un partenaire externe, une fois les premiers résultats cliniques d'efficacité auront été obtenus dans l'hépatocarcinome avancé.
3. **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »³** basée sur la génération d'anticorps neutralisants afin de traiter et prévenir les infections dues au virus Ebola. La molécule ABX544, produit cible, est un cours de développement préclinique.

ABIVAX mène ses activités de R&D principalement à Montpellier et possède son siège à Paris. Elle compte environ 25 collaborateurs sur les deux sites. L'équipe dirigeante d'ABIVAX bénéficie d'une grande expérience dans le développement et la commercialisation de produits biopharmaceutiques sur les maladies infectieuses et les antiviraux. La Société dispose en outre d'un comité scientifique de renommée internationale, composé d'experts ainsi que d'un conseil d'administration constitué de membres avec une solide expérience acquise au sein de grands laboratoires pharmaceutiques et de fabricants internationaux de vaccins.

ABIVAX concentre actuellement ses efforts sur les points suivants :

- Poursuite du programme de développement d'ABX464 dans le VIH et découverte de nouvelles indications potentielles (plateforme « Antivirale »)
 - o ABX464 a le potentiel de devenir un élément clé de guérison fonctionnelle du VIH

ABX464 est une molécule d'une nouvelle classe thérapeutique aux propriétés et au mode d'action uniques ; provenant de la chimiothèque antivirale d'ABIVAX. ABX464 a démontré qu'elle inhibait la réplication virale *in vitro* et *in vivo*, mais également qu'elle induisait une réduction à long terme de la charge virale après arrêt du traitement sur un modèle animal préclinique. Cette molécule dispose d'un potentiel important dans le cadre du développement d'une nouvelle classe de médicaments antirétroviraux, susceptible de conduire à une guérison fonctionnelle des patients.

Deux études de phase I réalisées auparavant sur des sujets sains ont démontré que le produit était bien toléré aux doses thérapeutiques prévues.

¹ Dénommée « plateforme épissage » dans le Document de Base du 19 Mai 2015

² Dénommée « plateforme adjuvants » dans le Document de Base du 19 Mai 2015

³ Projet existant au moment du Document de Base du 19 Mai 2015 mais non encore structuré en plateforme

En 2015, une étude de phase IIa sur 66 sujets infectés par le VIH (**ABX464-003**) a apporté une première preuve de son activité et de sa bonne tolérance.

En juin 2016, une seconde étude de phase IIa a été initiée (**ABX464-004**), conçue pour démontrer l'effet d'ABX464 sur le réservoir du VIH. Dans cette étude, un groupe de 30 patients infectés par le virus du VIH en Espagne, en France et en Belgique, ont reçu, pendant 28 jours, soit ABX464, soit un placebo, en plus de leur traitement antirétroviral (Inhibiteur de Protéase – Darunavir). Après 28 jours de traitement, l'effet potentiel d'ABX464 sur les réservoirs de VIH dans les cellules périphériques mononuclées du sang a été évalué. Les données de l'étude ont pu être consolidées et analysées permettant ainsi d'aboutir à la communication des premiers résultats le 2 mai 2017.

L'innocuité était le critère principal de l'étude ABX464-004, ABX464 a été bien toléré et aucun effet secondaire indésirable grave n'a été constaté au sein du groupe s'étant vu administrer le médicament candidat. Chez les patients évaluables (4 placebo, 15 traités avec ABX464), une réduction des copies d'ADN viral/million de PBMC a été observée sur 8 des 15 patients traités (soit une réduction de -40%, allant de -27% à -67%) et aucune réponse n'a été observée dans le groupe placebo. Les patients répondeurs ont été définis comme étant ceux présentant une réduction minimale de 50 copies et de plus de 25% sur le nombre total de copies d'ADN viral.

- Une nouvelle étude clinique de Phase IIa (ABX464-005), portant sur 36 patients, a été lancée en avril 2017. Elle vise à étudier l'effet d'ABX464 sur les cellules réservoir du VIH dans la circulation sanguine ainsi qu'au sein de la muqueuse intestinale.

En complément à l'étude ABX464-004, ABIVAX a lancé en avril 2017 une nouvelle étude clinique pharmacocinétique **ABX464-005** (compartimental pharmacokinetics clinical study). Cette étude menée au sein de l'Hôpital Universitaire *Germans Trias i Pujol* à Badalona (Barcelone, Espagne) doit permettre de quantifier l'impact d'ABX464 sur le nombre de cellules réservoirs du VIH dans la circulation sanguine ainsi qu'au sein de la muqueuse intestinale. Les résultats provenant d'un premier groupe de 11 patients ont été communiqués le 28 septembre 2017. Ainsi, 11 patients infectés par le virus du VIH se sont vu administrer une dose de 150mg d'ABX464 pendant 28 jours en plus de leur traitement antirétroviral. Des échantillons de sang et des biopsies rectales ont été collectées à différents intervalles afin de quantifier sur la durée, les réservoirs du VIH et l'inflammation des muqueuses. Deux patients sont sortis de l'étude pour cause d'effets indésirables de grade 1 à 2 qui se sont dissipés au plus tard 6 jours après l'arrêt du traitement. Neuf patients ont terminé l'étude. Sur huit de ces neuf patients une réduction de l'ADN viral dans les cellules de sang périphériques CD4+ a été constatée entre le 1^{er} et le 28^{ème} jour de traitement. La médiane des 9 patients est passée de 191 copies/million de cellules CD4+ à 116 copies/million de cellules CD4+ soit une diminution statistiquement significative ($p < 0.01$) de l'ADN viral dans les cellules de sang périphériques CD4+. Un deuxième groupe de patients recevant une dose de 50mg d'ABX464 pendant 84 jours en plus de leur traitement antirétroviral est en cours de recrutement. Les résultats préliminaires de ce deuxième groupe sont attendus au début du 3^{ème} trimestre 2018.

Les résultats des études ABX464-004 et 005 sont de nature à justifier le démarrage d'une étude clinique de phase IIb (ABX464-006) en Europe et aux Etats-Unis avant fin 2018. En conséquence, ABIVAX prévoit de soumettre en 2018 une demande d'IND (Investigational New Drug) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) qui permettrait la conduite de l'étude de phase IIb (ABX464-006) aux Etats-Unis ouvrant ainsi le premier jalon de la phase IIb.

- ABX464 présente également un fort effet anti-inflammatoire dans des modèles précliniques. ABIVAX a initié une étude de Phase IIa dans la Rectocolite Hémorragique (RCH) ; une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD)

De nouvelles données précliniques ont démontré un fort effet anti-inflammatoire d'ABX464. Dans les macrophages, il a été mis en évidence que cet effet était attribuable à une multiplication par 50 de l'expression de l'IL-22, une cytokine connue pour être un puissant inhibiteur des processus inflammatoires. L'inflammation est un élément clé des pathologies observées, non seulement dans le VIH, mais également dans de nombreuses maladies telles que la Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD) (dont la Rectocolite Hémorragique et la maladie de Crohn par exemple). ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cas de colite inflammatoire (avec des modifications histologiques) dans des modèles murins de maladie inflammatoire de l'intestin.

Sur la base de ces résultats, la société a initié au cours du 3^{ème} trimestre 2017 une étude clinique de preuve de concept **ABX464-101**. Cette étude est conduite dans 8 pays européens (France, Belgique, Allemagne, Espagne, Autriche, République tchèque, Hongrie et Pologne) et évalue l'activité et la tolérance d'ABX464 à la dose de 50mg par jour administré durant 8 semaines chez des patients atteints d'une rectocolite hémorragique active et résistante aux

traitements actuels. Le premier patient a été inclus en Novembre 2017. Les résultats de cette étude clinique d'induction sont attendus en septembre 2018.

Cette étude d'induction est suivie d'une étude de maintenance, **ABX464-102**, offrant la possibilité aux patients d'être traités par ABX464 pendant une période d'une année. Cette étude évaluera la tolérance et l'efficacité au long cours d'ABX464 chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique active et résistante aux traitements actuels.

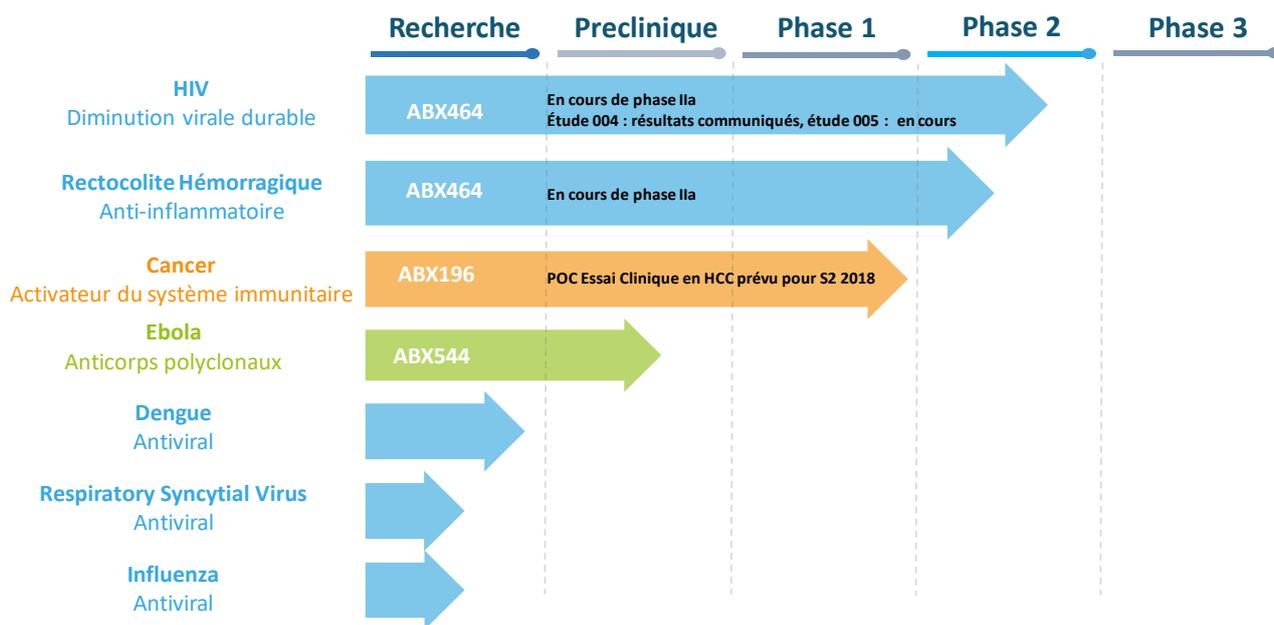
Les résultats de cette étude clinique de maintenance sont attendus pour mi-2019.

- **Découverte de nouvelles molécules antivirales qui présentent le potentiel de traiter le virus de la Dengue, le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) ou la grippe (plateforme « Antivirale »)**

ABIVAX est actuellement en train d'explorer sa chimiothèque ciblée de petites molécules dans le but de découvrir et de développer un candidat médicament antiviral contre la fièvre de la dengue, le VRS et la grippe. Concernant la fièvre de la dengue, ABIVAX a récemment découvert plusieurs molécules qui sont actives contre le sérotype 2 et a confirmé la capacité de certaines à inhiber également la réplication des 3 autres sérotypes du virus. Le crible de la chimiothèque sur le virus VRS et le virus de la grippe a permis d'identifier des molécules actives sur ces deux virus.

6.2 Panorama des principaux actifs scientifiques d'ABIVAX

6.2.1 Portefeuille de produits à la date d'enregistrement du présent document de référence



Research :

- « Hit identification » : Criblage de la chimiothèque pour identifier des molécules actives sur un virus donné
- « Lead Generation » : Optimisation des propriétés des molécules hits pour devenir un candidat médicament potentiel
- « Lead Optimisation » : Optimisation des propriétés des composés pour obtenir un candidat médicament

Préclinique : Les études précliniques comprennent les tests d'efficacité *in vivo* et les études de toxicité réglementaire

Dénomination	Mécanisme d'action	Indications visées / Marché et concurrence	Propriété Intellectuelle	Droits d'exploitation pour ABIVAX	Stade de développement
ABX464 (§. 6.3.1)	Petite molécule bloquant la réplication virale	Traitement du VIH	Produit issu de la recherche ABIVAX en collaboration avec le CNRS, l'Université de Montpellier 2 et l'Institut Curie (§. 11.2.2.1) Protection par brevet jusqu'en juin 2030	Droits d'exploitation exclusifs et mondiaux (§. 11.3.1.)	Indication HIV : Deux essais de Phase I finalisés en 2015 - Première Phase IIa (Ile Maurice-Thaïlande) finalisée début 2016 - Une deuxième étude phase IIa (ABX464-004) a été initiée en 2016. Premiers résultats communiqués le 2 mai 2017 indiquent un impact important de l'ABX464 sur les cellules réservoirs sanguines - Une étude spécifique (mécanisme d'action) en Espagne (étude dite « compartimentale ») (ABX464-005) a débuté en avril 2017 sur les cellules réservoirs intestinales. Résultats sur la première cohorte de patients communiqués le 28 septembre 2017 confirment un impact important de l'ABX464 sur les cellules réservoirs sanguines. Résultats seconde cohorte attendus au début du 3 ^{ème} trimestre 2018. Démarrage de Phase IIb dans l'indication HIV en fin d'année 2018. Indication Inflammation : Etude clinique Phase IIa sur l'effet anti-inflammatoire du produit en préparation initié en 2017 sur la Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD) dont la rectocolite hémorragique. Premiers résultats attendus en septembre 2018.
ABX311 (§. 6.3.2)	Petite molécule antivirale	Traitement du Chikungunya	Produit issu de la recherche ABIVAX en collaboration avec le CNRS, l'Université de Montpellier 2 et l'Institut Curie (§. 11.2.2.1) Protection par brevet jusqu'en juin 2030	Droits d'exploitation exclusifs et mondiaux (§. 11.3.1.)	Programme de développement suspendu à la suite de la réévaluation à la baisse des perspectives d'incidence et de marché.
ABX196 (§. 6.3.3)	Agoniste des cellules iNKT	Stimulant immunitaire/Adjuvant	ABIVAX avec le Research Srippl Institute (La Jolla- USA), l'University of Chicago (USA) et la Brigham Young University (USA) (§. 11.2.2.2) Protection brevetaire jusqu'en décembre 2028	Droits d'exploitation exclusifs et mondiaux (§. 11.3.2.)	Premier essai de Phase I finalisé en 2013 a mis en évidence une forte immunogénicité mais aussi des effets secondaires aux doses testées. Données d'efficacité Pré-Cliniques générées en 2017 pour l'hépatocarcinome. ABIVAX prépare actuellement une étude de Phase I de preuve de concept pour l'hépatocarcinome avancé avec un lancement prévu en fin d'année 2018. Recherche en cours de partenaires dans l'immuno-oncologie après atteinte des premiers résultats cliniques d'efficacité dans l'hépatocarcinome avancé.
ABX544 (§. 6.3.4)	Anticorps polyclonaux	Traitement prophylactique et curatif de l'Ebola	Technologie mise en œuvre par ABIVAX	Savoir-faire ABIVAX Une demande de brevet déposée (§ 11.2.2.3)	Passage en développement préclinique planifié au cours de l'année 2018.

L'évolution du portefeuille de R&D d'ABIVAX par rapport à ce qui avait été décrit dans le Document de Base du 19 Mai 2015 est exposée dans le tableau de passage ci-dessous (en gras, programmes toujours actifs chez ABIVAX) :

Dénomination	Mécanisme d'action	Indications visées	Stade de développement indiqué dans le Document de Base du 19 Mai 2015	Impact à la date du Document de Référence 2016 sur les projets	Impact à la date du Document de Référence 2017 sur les projets	Impact à la date du Document de Référence 2018 sur les projets
ABX464	Petite molécule bloquant la répllication virale	Guérison fonctionnelle du VIH	Deux essais de Phase I finalisés en 2014 – Phase IIa en cours à l'île Maurice) – résultats attendus à l'automne 2015. Etape suivante prévue au moment du Document de Base: deux essais de Phase IIb en monothérapie et en combinaison permettant d'envisager un début de phase III fin 2016 / début 2017.	Une deuxième phase IIa a été initiée en 2016. Premiers résultats attendus en Avril 2017. Si positifs, le recrutement des patients pour la phase IIb devrait commencer en 2017. Etude spécifique (mécanisme d'action) en attente d'approbation en Espagne (étude dite « compartimentale ») – Etude clinique sur l'effet anti inflammatoire du produit en préparation.	HIV : Une deuxième étude de phase IIa (ABX464-004) a été initiée en 2016. Premiers résultats communiqués le 2 Mai 2017 indiquent un impact de l'ABX464 sur les cellules réservoir sanguines. Une troisième étude de Phase IIa spécifique (mécanisme d'action) en Espagne (étude dite « compartimentale ») (ABX464-005) a débuté en avril 2017 sur les cellules réservoir de l'intestin Inflammation : Une première étude de Phase IIa (ABX464-101) sur l'effet anti inflammatoire du produit en préparation et démarrera durant le premier semestre 2017	HIV : Résultats de la troisième étude de phase IIa (ABX464-005) communiqués le 28 septembre 2017 montrent une diminution statistiquement significative (p<0.01) de l'ADN viral dans les cellules de sang périphériques CD4+. Un deuxième groupe de patients recevant ABX464 pendant 84 jours est en cours de recrutement. Les résultats préliminaires de ce deuxième groupe sont attendus au début du 3 ^{ème} trimestre 2018. Inflammation : la société a initié au cours du troisième trimestre 2017 une étude clinique de preuve de concept ABX464-101 dans 8 pays européens. Les résultats de cette étude clinique d'induction sont attendus en septembre 2018. Cette étude d'induction est suivie d'une étude de maintenance, ABX464-102, offrant la possibilité aux patients d'être traités par ABX464 pendant une période d'une année. Les résultats de cette étude clinique de maintenance sont attendus à mi-2019.
ABX196	Agoniste iNKT	Adjuvant vaccinal –Stimulant Immunitaire	Premier essai de Ph I finalisé en 2013 – Nouvelles voies d'administration (spray nasal, microneedles) en cours de validation préclinique– Nouvel essai de Phase I prévu en 2016	ABIVAX conduit des tests de preuve de concept précliniques pour des applications immuno-oncologiques et concentrent ses efforts sur ce domaine thérapeutique qui lui paraît prioritaire dans le contexte actuel des thérapies anti-cancéreuses. En ce qui concerne les applications anti-infectieuses, de nouvelles études précliniques sont prévues en 2017	ABIVAX conduit des tests de preuve de concept précliniques pour des applications immuno-oncologiques et concentrent ses efforts sur ce domaine thérapeutique qui lui paraît prioritaire dans le contexte actuel des thérapies anti-cancéreuses - suite à la décision de la société de proposer le produit en licence, une recherche active de partenaire est actuellement en cours dans le domaine de l'immuno-oncologie	Données d'efficacité Pré-Cliniques générées en 2017 pour l'hépatocarcinome. ABIVAX prépare actuellement une étude de Phase I de preuve de concept pour l'hépatocarcinome avancé avec un lancement prévu en fin d'année 2018. Recherche de partenaires dans l'immuno-oncologie, après atteinte des premiers résultats cliniques d'efficacité dans l'hépatocarcinome avancé.
ABX544	Anticorps Polyclonaux	Traitement de l'Ebola	Stade préclinique - Phase I prévue pour 2016	La technologie d'expression d'anticorps, polyclonaux est maintenant opérationnelle. Un brevet ABIVAX a été déposé pour la protéger. Des anticorps neutralisants ont été détectés dans le sérum. Des études précliniques de toxicité et d'efficacité seront conduites début 2017 et le démarrage de la Phase 1 est prévu pour la fin 2017-début 2018.	La technologie d'expression d'anticorps, polyclonaux est maintenant opérationnelle. Un brevet ABIVAX a été déposé pour la protéger. Des anticorps neutralisants ont été détectés dans le sérum. Des études précliniques de toxicité et d'efficacité seront conduites à compter du deuxième trimestre 2017	Prétests de Toxicité effectués en 2017 pour évaluer la possibilité d'une réaction croisée des anticorps purifiés contre des tissus humains ont été menées. Les données n'indiquent pas de risque spécifique à ce stade

Dénomination	Mécanisme d'action	Indications visées	Stade de développement indiqué dans le Document de Base du 19 Mai 2015	Impact à la date du Document de Référence 2016 sur les projets	Impact à la date du Document de Référence 2017 sur les projets	Impact à la date du Document de Référence 2018 sur les projets
Pas de dénomination avant l'entrée en phase Pré-Clinique	Petite molécule antivirale	Traitement de la dengue	Stade préclinique – Phase I prévue pour 2016	Un nouveau criblage de toute la chimiothèque antivirale d'ABIVAX est en cours et devrait conduire à la sélection de nouveaux hits à optimiser dans les mois qui viennent. Projet toujours actif chez ABIVAX mais encore au stade de « lead generation ».	ABIVAX est actuellement en train d'explorer sa chimiothèque antivirale ciblant la biogénèse des ARN pour identifier des molécules qui sont actives contre 4 sérotypes du virus. Au cours d'un premier screening, la société a identifié plusieurs molécules actives contre le sérotype 2 et commence à analyser cette piste quant à leur capacité à inhiber la réplication d'autres sérotypes. L'objectif d'ABIVAX est de développer une seule molécule active contre tous les sérotypes de la dengue. Le projet passera en « lead optimization » courant 2017	Le projet est en phase de « lead generation » courant 2017
Pas de dénomination avant l'entrée en phase Pré-Clinique	Petite molécule antivirale	Traitement de la grippe				Stade préclinique : un criblage de la chimiothèque à permis d'identifier des molécules contre le virus de la grippe. La phase de lead generation sera initiée en 2018
Pas de dénomination avant l'entrée en phase Pré-Clinique	Petite molécule antivirale	Traitement du virus respiratoire syncytial (VRS)				Stade préclinique : un criblage de la chimiothèque à permis d'identifier des molécules contre le VRS. Le projet est en phase de lead generation.
Pas de dénomination avant l'entrée en phase Pré-Clinique	Petite molécule antivirale	Traitement du Chikungunya	Stade préclinique – Phase I prévue pour 2017	ABX 311 est le nom du nouveau lead. Le projet est en phase préclinique.	ABX 311 est le nom du nouveau lead. Le projet est en phase préclinique.	Programme de développement suspendu à la suite de la réévaluation à la baisse des perspectives d'incidence et de marché.
ABX 220	Peptide inhibant l'entrée du virus de la dengue	Traitement de la dengue	Stade préclinique – Phase I prévue pour 2016	Le contrat n'a pas été encore formellement dénoncé dans l'attente d'informations contradictoires probantes de la part du partenaire cubain. Notre partenaire doit conduire une nouvelle série de tests afin de conclure définitivement sur l'activité ou non antivirale de ce peptide anti Dengue. En attendant, le produit est exclu du portefeuille d'ABIVAX.	Le contrat n'a pas été encore formellement dénoncé dans l'attente d'informations contradictoires probantes de la part du partenaire cubain. Notre partenaire doit conduire une nouvelle série de tests afin de conclure définitivement sur l'activité ou non antivirale de ce peptide anti Dengue. En attendant, le produit est exclu du portefeuille d'ABIVAX.	Position inchangée.
ABX203	Vaccin thérapeutique combinant deux antigènes du virus de l'hépatite B (HBsAg, HBeAg)	Traitement fonctionnel de l'Hépatite B Chronique	Phases I et II finalisées par le CIGB Ph IIb/III en cours par ABIVAX dans 9 pays d'Asie Pacifique– Résultats attendus au troisième trimestre 2016	Essai de Phase IIb/III réalisée dans 9 pays d'Asie Pacifique qui n'a pas démontré d'efficacité. Projet suspendu dans l'attente d'informations complémentaires de la part des partenaires cubains.	Essai de Phase IIb/III réalisée dans 9 pays d'Asie Pacifique qui n'a pas démontré d'efficacité. Projet suspendu dans l'attente d'informations complémentaires de la part des partenaires cubains.	Position inchangée.

6.2.2 ABX464, une petite molécule novatrice capable d'inhiber la réplication du VIH

ABX464 est une petite molécule novatrice « *First-in-class* » aux propriétés et mode d'action uniques qui est issue de sa chimiothèque propriétaire d'antiviraux générée par sa plateforme « antivirale ». ABX464 a non seulement démontré qu'elle inhibait la réplication virale *in vitro* et *in vivo*, mais également qu'elle induisait, dans un modèle animal, une réduction à long terme de la charge virale après arrêt du traitement chez la souris, sans toutefois induire de résistances.

Cette molécule dispose d'un important potentiel dans le cadre du développement d'une nouvelle classe de médicaments antirétroviraux, susceptibles éventuellement de conduire à une guérison fonctionnelle des patients.

Deux études de phase I réalisées sur 72 sujets sains ont démontré que le produit était bien toléré aux doses thérapeutiques prévues. Une première étude de phase IIa sur 66 sujets infectés par le VIH-1 conduite en 2015 a apporté une première preuve de l'activité antivirale de l'ABX464 chez l'homme tout en confirmant sa bonne tolérance.

Une deuxième étude de phase IIa (ABX464-004) a été lancée à partir d'Avril 2016 en Espagne, en Belgique et en France pour explorer l'effet thérapeutique à long terme de l'ABX464 lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres antiviraux. Les résultats préliminaires de cette étude ont été communiqués le 2 mai 2017. Ils mettent en évidence une baisse des réservoirs du VIH induite par ABX464.

Par ailleurs et afin de mieux comprendre le mode d'action de la molécule sur les cellules « réservoirs » du virus, une étude clinique spécifique de Phase IIa (ABX464-005) est conduite depuis avril 2017 dans un centre d'excellence en Espagne (étude dite « compartimentale »). Les résultats provenant d'un premier groupe de 11 patients ont été communiqués le 28 septembre 2017. Ils confirment une baisse des réservoirs du VIH induite par ABX464. Un deuxième groupe de patients recevant une dose de 50mg d'ABX464 pendant 84 jours en plus de leur traitement antirétroviral est en cours de recrutement. Les résultats préliminaires de ce deuxième groupe sont attendus au 3^{ème} trimestre 2018.

Les résultats des études ABX464-004 et 005 sont de nature à justifier le démarrage d'une étude de phase IIb (ABX464-006) en Europe et aux Etats-Unis à la fin de l'année 2018.

En conséquence, ABIVAX prévoit de soumettre en 2018 une demande d'IND (Investigational New Drug) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) qui permettrait la conduite de l'étude de phase IIb (ABX464-006) aux Etats-Unis.

Par ailleurs, de nouvelles données précliniques sur ABX464 ont démontré que la molécule a un fort effet anti-inflammatoire. Dans les macrophages, il a été mis en évidence que cet effet était attribuable à une multiplication par 50 de l'expression de l'IL-22, une cytokine connue pour être un puissant inhibiteur des processus inflammatoires. L'inflammation est un élément clé des pathologies observées, non seulement dans le VIH mais également dans de nombreuses autres maladies telles que la maladie inflammatoire de l'intestin (dont la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn). ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cas de colite inflammatoire (dont des modifications histologiques) dans des modèles murins de maladie inflammatoire de l'intestin.

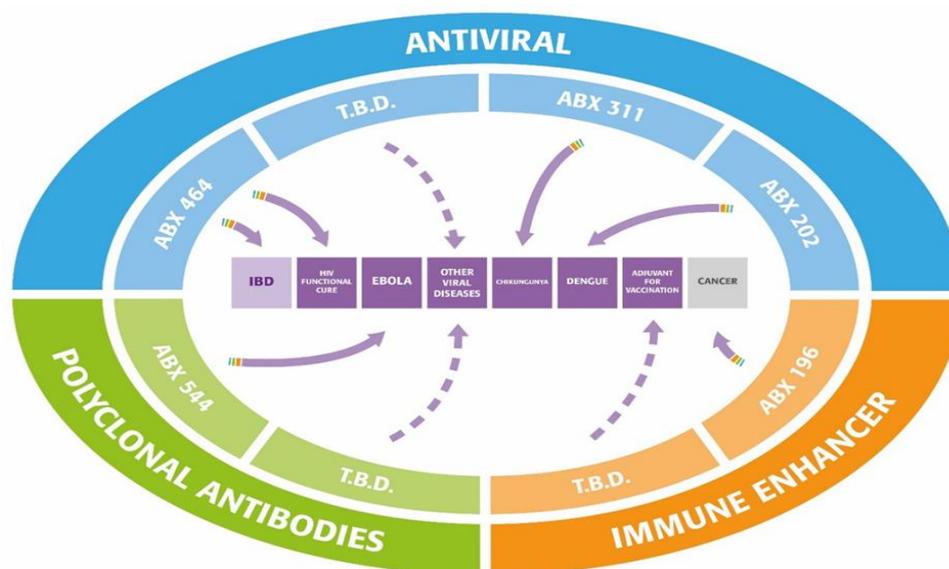
Sur la base de ces résultats, la société a initié au cours du troisième trimestre 2017 une étude clinique de preuve de concept ABX464-101 sur la propriété anti-inflammatoire à destination de la Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD) dont fait partie la rectocolite hémorragique. Cette étude est conduite dans 8 pays européens (France, Belgique, Allemagne, Espagne, Autriche, République tchèque, Hongrie et Pologne) et évalue d'activité et la tolérance d'ABX464 à la dose de 50mg par jour administré durant 8 semaines chez des patients atteints d'une rectocolite hémorragique active et résistante aux traitements actuels. Le premier patient a été inclus en Novembre 2017.

Les résultats de cette étude clinique d'induction sont attendus en septembre 2018.

ABIVAX estime que les résultats obtenus au cours des études successives de phase IIa et IIb dans le HIV ainsi que des résultats cliniques de phase IIa positifs dans l'indication rectocolite hémorragique permettraient d'accélérer la conclusion d'un accord de licence, ou de co-développement et de co-commercialisation, avant l'entrée en phase III, avec une ou plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologie actives dans le domaine du VIH et/ou des MICI.

6.2.3 Trois plateformes technologiques de pointe

ABIVAX, en collaboration avec des centres de recherche académiques de premier plan mondial, a développé des plateformes technologiques uniques, permettant de générer des antiviraux et des immuno-stimulateurs novateurs qui alimentent le pipeline de produits en développement de la Société.



Source : ABIVAX

La plateforme technologique «Antivirale»:

La plateforme technologique antivirale d'ABIVAX (auparavant nommée « épissage » mais renommée pour prendre en compte les autres mécanismes d'action antivirale de sa chimiothèque) est dédiée à la génération de petites molécules antivirales mettant en œuvre un mode d'action novateur. Elle est basée sur une connaissance approfondie des processus de transformation de l'ARN viral à l'intérieur des cellules humaines hôtes et de la capacité de ces composés chimiques propriétaires à moduler les interactions ARN/protéines. Cette plateforme permet à ABIVAX de s'intéresser à un large éventail de cibles virales. Cette plateforme a généré une chimiothèque propriétaire ciblée constituée de plus de 1 200 petites molécules disposant d'un potentiel thérapeutique contre les maladies infectieuses. Le programme de découverte de candidats-médicaments se focalise sur une cible médicamenteuse prometteuse, le complexe ribonucléoprotéinique (RNP) et sur l'altération de la biogénèse des ARN.

En plus de l'ABX464 contre le VIH/SIDA, et contre les MICI, la Plateforme Antivirale d'ABIVAX pourrait à terme permettre l'élaboration de médicaments permettant de traiter d'autres grands virus, comme la Dengue, le Virus Respiratoire Syncytial (VRS), le Virus de l'Hépatite B (HBV), le Virus de l'Herpès (HSV), le Cytomégalovirus (CMV) ou le Virus de la Grippe. Il est probable que certaines de ces autres indications potentielles soient développées au travers de collaborations.

La plateforme technologique «Stimulation Immunitaire»:

ABIVAX développe également une plateforme susceptible d'aboutir à une nouvelle classe de Stimulants Immunitaires pour une utilisation dans les domaines de l'immuno-oncologie et de l'immuno-virologie. Cette plateforme (auparavant dénommée plateforme adjuvante, mais renommée pour prendre en compte les applications possibles en immuno-oncologie des composés) s'appuie sur une technologie et des droits exclusifs acquis auprès du Scripps Research Institute, de l'Université de Chicago et de la Brigham Young University.

La technologie d'ABIVAX se sert d'agonistes des cellules iNKT comme stimulants, afin de renforcer et moduler la réponse immunitaire à un antigène. Les agonistes iNKT sont capables de stimuler de manière spécifique un petit sous-ensemble de lymphocytes régulateurs appelé cellules NKT (cellules « Natural Killer T »), qui constituent de puissants stimulants immunitaires.

ABX196 est un candidat-stimulant immunitaire novateur pour la vaccination basée sur les agonistes des cellules NKT. Un essai clinique de phase I avec un vaccin prophylactique contre l'hépatite B a été réalisé en 2013. L'ajout d'ABX196 à l'antigène HBs immunogène a causé une réponse protectrice des anticorps anti-HBs chez la majorité des patients. Les résultats de l'étude indiquent que chez les patients/volontaires ayant reçu ABX196 accompagné d'un antigène HBs, une injection unique semble suffisante pour procurer une protection contre l'hépatite B. Cette plateforme offre la possibilité d'être également utilisée dans une gamme plus large d'indications dans le domaine des infections (grippe, chlamydia), et pour la potentialisation immunitaire spécifique ou non dans les domaines des maladies auto-immunes, des allergies et du cancer.

Enfin, de nouvelles études pré-cliniques en immuno-oncologie ont été réalisées afin de démontrer le potentiel antitumoral d'ABX196. Dans ce cadre, ABIVAX est en recherche de partenaires pour octroi de licence sur l'utilisation d'ABX196 dans une indication immuno-oncologie, après atteinte des premiers résultats cliniques d'efficacité dans l'hépatocarcinome avancé.

La plateforme « Anticorps Polyclonaux »

Sur la base de l'expertise précédemment acquise dans le développement d'anticorps polyclonaux employés dans la prévention des rejets de greffe, ABIVAX a décidé de développer des anticorps polyclonaux destinés au traitement des personnes infectées par le virus Ebola et à la protection des personnes en contact avec les malades et le personnel soignant. ABIVAX est l'une des rares compagnies de biotechnologie internationales qui a l'expertise dans ce domaine.

6.2.4 Un partenariat avec des organismes cubains des sciences de la vie

6.2.4.1 Un partenariat avec le Centre d'Ingénierie Génétique et Biotechnologique de Cuba

ABIVAX avait établi un partenariat avec le Centre d'Ingénierie en Génétique et Biotechnologie (CIGB) de Cuba, avec lequel elle co-développe ABX203, un produit d'immunothérapie pour le traitement de l'Hépatite B Chronique. Heber Biotec, S.A., créée en 1991 en tant qu'entreprise de valorisation et commercialisation des produits biotechnologiques découverts par le CIGB, dispose des droits exclusifs de commercialisation des brevets et technologies du CIGB et d'autres centres académiques cubains, dont les droits portant sur le vaccin contre l'hépatite B, objet de l'accord de partenariat avec ABIVAX.

Début 2015, ABIVAX a mis en place une étude pivot (ABX203-002) ouverte, randomisée et comparative visant à évaluer l'efficacité d'ABX203 à contrôler le virus de l'hépatite B après l'arrêt d'un traitement à base d'analogues nucléosidiques (NUC), notamment grâce à la maîtrise durable de la charge virale sur une période plus longue comparée aux traitements standards actuels.

En Juin 2016, une analyse de futilité a été conduite en raison d'une augmentation récente du nombre de patients exclus de l'étude du fait du rebond de leur charge virale. Une analyse de futilité est une analyse réalisée pendant le déroulement d'une étude clinique afin de décrire la probabilité de l'étude d'atteindre son critère d'évaluation principal. Le résultat de cette analyse a mis en évidence qu'un résultat positif de l'étude sur son critère d'évaluation principal (i.e. contrôle de l'infection 24 semaines après l'interruption des analogues des nucléosides (NUCs)) était improbable. Les résultats finaux de l'étude clinique obtenus en décembre 2016 ont confirmé les conclusions de l'étude de futilité. Le développement d'ABX203 est donc suspendu chez ABIVAX.

Le 5 Novembre 2014, Heber Biotec a également signé avec ABIVAX un accord exclusif de licence, de co-développement et de collaboration à long terme pour développer et commercialiser un agent antiviral contre la Dengue découvert par le CIGB au sein de l'Union européenne (tous pays), en Suisse, Norvège, Turquie, Israël, Libye, Egypte, Afrique Central et Asie (Australie, Nouvelle Zélande, Corée du Sud, Indonésie, Pakistan, Philippines, Thaïlande, Singapour, Afghanistan, Malaisie). Cet accord conclu contenait une condition suspensive pour sa mise en application qui concernait le droit pour ABIVAX de conduire à sa charge des diligences précliniques. Si les résultats de ces diligences ne satisfaisaient pas les attentes d'ABIVAX concernant la performance du produit en tant qu'agent contre la dengue, ABIVAX avait le droit de ne pas mettre en œuvre le contrat.

En 2015, ABIVAX a mandaté des sociétés de service spécialisées pour conduire une série de tests précliniques, tests qui se sont avérés négatifs concernant l'efficacité du produit comme candidat médicament contre la dengue. Ceci a été signalé à notre partenaire cubain. Les activités associées à ce projet chez ABIVAX ont ainsi été arrêtés et les différentes parties sont en cours de discussion pour une voie de sortie rapide.

6.2.4.2 Un partenariat commercial avec Vacunas Finlay

En 2014, la Société avait conclu trois accords de distribution commerciale avec Vacunas Finlay. Aux termes de ces accords, ABIVAX avait acquis les droits de distribution, exclusifs ou non-exclusifs selon le pays, pour trois vaccins actuellement commercialisés avec succès par Vacunas Finlay à Cuba, pour une période de 10 ans avec option de renouvellement pour 5 ans supplémentaires :

- Typhoïde : vax-TyVi – ciblant la fièvre typhoïde

- Méningocoque : VA-MENGO-BC – ciblant les méningocoques des groupes B & C
- Leptospirose : vax-SPIRAL - ciblant la leptospirose

ABIVAX devait commercialiser ces produits dans différents pays d'Asie, notamment en Inde, en Indonésie et aux Philippines, et d'Amérique latine, notamment au Brésil, au Mexique et en Uruguay. ABIVAX avait donc acquis les droits de distribution de nouveaux produits intéressants, ciblant entre autres la typhoïde en Inde. ABIVAX était responsable de l'obtention de l'enregistrement des produits sur les marchés pour lesquels la Société détient les droits de distribution exclusifs. L'Institut Finlay était responsable de la production de chacun de ces trois vaccins, ainsi que de l'enregistrement et/ou du maintien de l'enregistrement des produits dans les marchés où ceux-ci sont déjà commercialisés et où ABIVAX détient des droits de distribution non-exclusifs.

A ce jour, aucune exploitation commerciale de ces contrats n'a pu être mise en œuvre soit pour des raisons financières (pas de rentabilité financière identifiée sur un territoire spécifique ou sur un produit spécifique en raison du niveau de prix et/ou du coût d'obtention des autorisations de mise sur le marché) soit du fait de l'impossibilité légale (exclusivité antérieure accordée à des distributeurs locaux) d'exécuter ces accords commerciaux.

La société a donc mis fin, d'un commun accord avec Vacunas Finlay, aux engagements contractuels réciproques. Il n'y a eu aucune compensation économique et/ou financière entre les parties.

6.3 Présentation détaillée des principaux produits d'ABIVAX

6.3.1 ABX464 : une petite molécule inhibant la réplication du VIH

6.3.1.1 VIH - Pathologie et prévalence

Depuis l'apparition et l'identification officielle du virus du SIDA aux Etats-Unis en 1981, la maladie a gagné du terrain jusqu'à devenir un enjeu majeur de santé publique, avec, selon les données de l'UNAIDS⁵ (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) de 2016, près de 35 millions de décès liés au VIH dans le monde depuis le début de l'épidémie. UNAIDS a dénombré en 2016 environ 36,7 millions de personnes toujours infectées par ce virus et 1,8 millions nouveaux cas d'infection.

L'agent étiologique de la maladie est le VIH, un lentivirus de la famille des retroviridae. Deux types de VIH ont été identifiés : le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est le type le plus virulent, le plus infectieux, et est responsable de la grande majorité des infections au VIH dans le monde.

L'infection par le VIH et le SIDA se caractérise par une raréfaction progressive des lymphocytes T CD4, qui sont la cible privilégiée du virus. Ceci a pour conséquence un syndrome immunodéficientaire qui ouvre la voie à des infections opportunistes, comme la tuberculose pulmonaire, la toxoplasmose, la candidose, la cryptosporidiose, diverses infections virales (ex. : le CMV, l'hépatite C, l'herpès simplex) ou des cancers comme la maladie de Kaposi ou les lymphomes à cellules B non-hodgkiniens. L'infection par le VIH comprend trois principales étapes : l'infection aiguë, la latence clinique et le SIDA. La période initiale, subséquente à la contraction du VIH, se caractérise par une réplication massive du virus. Cependant, la plupart des individus infectés ne développe rien de plus grave que des symptômes similaires à ceux de la grippe ou de la mononucléose, tandis que d'autres personnes ne présentent aucun symptôme significatif.

La première phase aiguë de l'infection prend fin lorsque le système immunitaire cellulaire se déclenche. Il s'ensuit une longue période asymptomatique de latence clinique, qui correspond à la phase chronique de l'infection. Au cours de cette phase, une diminution lente mais continue du nombre de lymphocytes T CD4 est observée. En l'absence de traitement, cette phase asymptomatique peut durer de quelques mois à plus de 25 ans. Bien qu'initialement il n'y ait généralement pas ou peu de symptômes, vers la fin de cette étape de nombreux individus souffrent de fièvre, de perte de poids, de problèmes gastro-intestinaux et de douleurs musculaires.

L'étape d'immunodéficience acquise se définit par un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules par mm³ de sang. En l'absence de traitement spécifique, environ 50% des personnes infectées par le VIH développent la maladie

dans les dix ans qui suivent leur infection⁴. Cette étape se caractérise par l'apparition d'infections opportunistes causées par des bactéries, des virus, des champignons et des parasites, normalement contrôlés par le système immunitaire. Les personnes atteintes du SIDA ont également un risque accru de développer différents cancers viro-induits.

Le VIH se transmet par trois voies principales : les relations sexuelles, l'exposition à des fluides corporels ou à des tissus infectés (ex : transfusion sanguine, emploi d'aiguilles infectées) et de la mère à son enfant durant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

Le VIH/SIDA, la maladie infectieuse responsable du plus grand nombre de décès au monde

Le VIH, virus responsable du SIDA, est l'un des principaux défis de santé dans le monde. L'UNAIDS (The Joint United Nations Program on HIV/AIDS) indique ainsi que⁵:

- 36,7 millions de personnes environ vivaient avec le VIH/SIDA en 2016, dont 2,1 millions d'enfants (<15 ans). Sur ces 36,7 millions de personnes infectées, [19 millions] ignorent qu'elles sont infectées par le virus du VIH.
- Selon des estimations, 1,8 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH dans le monde en 2016, dont 160 000 enfants (<15 ans). La majorité de ces enfants vivent en Afrique sub-saharienne et ont été infectés par leur mère séropositive au cours de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement.
- On dénombre 35 millions de décès liés au SIDA depuis les premiers cas signalés en 1981.
- 1 million de personnes sont décédées de causes liées au SIDA en 2016.

Malgré les avancées scientifiques et les connaissances sur le VIH, l'amélioration de la prévention et des traitements ainsi que des années d'efforts de la communauté sanitaire mondiale, des grands organismes gouvernementaux et de la société civile, la majorité des personnes vivant avec le VIH ou risquant de le contracter n'ont aucun accès à la prévention, aux soins ou aux traitements. Seuls 53% des malades ont accès à des traitements anti-viraux⁵ (TAR).

La très grande majorité des personnes vivant avec le VIH se trouvent dans des pays à faible et moyen revenu. L'Afrique sub-saharienne est la zone la plus touchée, avec 25,5 millions de séropositifs en 2016, soit 70% de la population séropositive mondiale⁶

En Europe et aux Etats-Unis, on estime à fin 2016 à 2,1 million le nombre d'individus infectés dont [58 % sont traités⁶].

De nouvelles initiatives mondiales ont été développées pour combattre cette épidémie, en particulier au cours de la dernière décennie. La prévention a permis de réduire les taux de prévalence du VIH dans un nombre encore limité, mais grandissant de pays, et l'on considère que les nouvelles infections par le VIH sont en baisse. Malgré ces améliorations, le nombre de séropositifs traités dans les pays pauvres a augmenté de manière significative ces dix dernières années.

Bien que les thérapies antirétrovirales les plus modernes soient efficaces et permettent de maintenir les patients en vie, elles ne les guérissent pas de leur maladie.

6.3.1.2 Options thérapeutiques contre le VIH

Six classes d'antiviraux et plus de 30 produits antirétroviraux (ARV) ont été lancés depuis la mise sur le marché de la première molécule, la zidovudine (ViiVs Retrovir, ZDV), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI), en 1987. Chaque classe de médicament s'attaque au virus au travers d'un mode d'action différent :

- **les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)** inhibent la transcription inverse en servant d'inhibiteurs de substrat de façon compétitive ;

⁴ Mandell, Bennett, and Dolan (2010). Chapter 118. (cited in <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV/AIDS>)

⁵ UNAIDS 2017

⁶ Global Data

- **les inhibiteurs de la transcriptase inverse non-nucléosidiques (NNRTI)** inhibent la transcriptase inverse au travers d'un mécanisme différent, en se liant directement à l'enzyme ;
- **les inhibiteurs de protéase (IP)** bloquent l'enzyme de la protéase virale nécessaire à la production de virions matures lors de leur émergence de la membrane hôte ;
- **les inhibiteurs de fusion (IF)** interfèrent avec la liaison, la fusion et l'entrée du VIH en bloquant une ou plusieurs cibles ;
- **les inhibiteurs de l'intégrase (INSTI)** inhibent l'intégrase, une enzyme virale responsable de l'intégration de la copie ADN du génome ARN viral sur l'ADN de la cellule infectée ;
- **les antagonistes du récepteur CCR** empêchent le VIH-1 de pénétrer et d'infecter les cellules immunitaires en bloquant le récepteur transmembranaire (le VIH pénètre des cellules hôtes dans le sang en se fixant sur des récepteurs se trouvant à la surface des cellules CD4+).

La thérapie antirétrovirale (TAR), qui s'appuie sur l'association d'inhibiteurs de protéase (IP) et d'inhibiteurs de transcriptase inverse (NNRTI), a fait évoluer de manière très positive le diagnostic de l'infection au VIH. En conséquence, le VIH est désormais considéré comme une maladie chronique dans les pays développés. L'accès à la TAR pose cependant toujours problème dans les pays en voie de développement.

A l'heure actuelle, le traitement du VIH s'appuie sur des régimes posologiques comportant généralement au moins deux classes thérapeutiques et un minimum de trois agents antirétroviraux (ARV). Le régime initial standard comprend un NNRTI ou un IP renforcé de Ritonavir en association avec deux NRTI. La possibilité de disposer de plusieurs classes de médicaments permet de mieux adapter ces associations thérapeutiques au rythme de vie des patients, à leur éventuelle résistance aux médicaments et à leur état de santé. Il n'existe cependant pas de remède contre l'infection par le VIH, même si des traitements par antirétroviraux sont efficaces et permettent de contrôler le virus.

Les TAR actuelles présentent également certaines limites, car, bien qu'efficaces pour réduire la charge virale, elles ne présentent pas d'efficacité à long terme, sont contraignantes pour les patients en raison de leur prise quotidienne et induisent un rebond de la charge virale après l'arrêt du traitement. En effet, l'existence de réservoirs viraux, déjà bien documentée, permet au virus de se « cacher » et de se réactiver après l'arrêt du traitement. Aucune des thérapies actuelles n'est en mesure de cibler le virus dans ces réservoirs.

Ainsi, l'utilisation à long terme des TAR est-elle limitée par des problèmes de résistance aux médicaments et par leurs effets secondaires. Par exemple, une résistance à de nouvelles classes thérapeutiques contre le VIH/SIDA, comme le Raltegravir® (inhibiteur de l'intégrase) ou l'Enfuvirtide® (inhibiteur de fusion), a déjà été observée⁷.

Il existe donc un besoin continu pour de nouveaux produits, en particulier des médicaments mettant en œuvre un mode d'action nouveau et jusqu'ici inexploré, afin d'obtenir une efficacité à long terme et tendre vers un remède à l'infection par le VIH.

Bien que les traitements antiviraux soient en mesure de contrôler le virus et de contenir la maladie, un certain nombre de problèmes cruciaux restent sans solution, notamment :

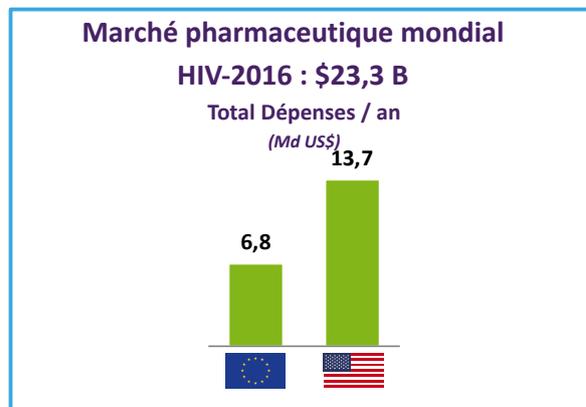
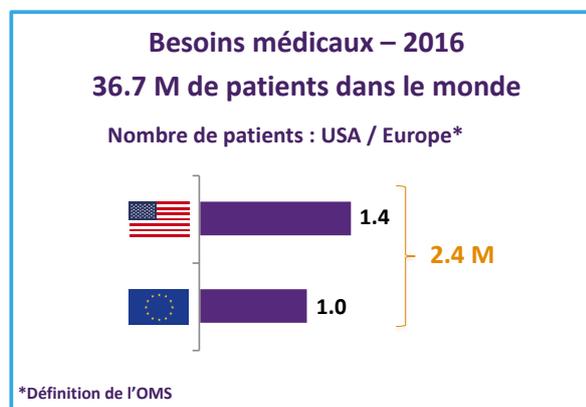
- **l'innocuité et la tolérance à long terme des thérapies actuelles :**
 - le besoin de traitements réduisant les effets secondaires à long-terme (néphrotoxicité) et minimisant les interactions médicamenteuses ;
 - le besoin d'une posologie plus pratique, qui réduirait le nombre de comprimés à prendre, un facteur essentiel de l'observance des patients. A ce titre, le lancement de régimes à comprimé unique (STR) constitue un progrès et ceux-ci devraient se vendre à un prix plus élevé ; cependant, les STR seront probablement réservés au traitement des stades avancés de la maladie, en raison de leur coût, et, en ce qui concerne certains produits, en raison d'interrogations quant à leur tolérance
 - **l'émergence de souches de VIH très résistantes aux médicaments, ce qui renforce l'importance pour les cliniciens d'avoir accès à un large éventail de traitements contre le VIH ;**

⁷ *Antivir Ther.* 2013;18(6):831-6. doi: 10.3851/IMP2650. Epub 2013 Jun 5. - Implications of HIV drug resistance on first- and second-line therapies in resource-limited settings
Pillay D¹, Albert J, Bertagnolio S, Boucher C, Brun-Vezinet F, Clotet B, Giaquinto C, Perno CF.

- la nécessité de découvrir un médicament fonctionnel, qui assurerait une suppression virale à long terme ou qui permettrait des arrêts temporaires de traitement.

6.3.1.3 Le marché des médicaments contre le VIH/SIDA

Au total, le marché des médicaments contre le VIH s'élevait à 18 Mds\$ en 2014⁸ et se situait aux alentours des 23,3 Mds\$ en 2016.



Source: UNAIDS – 2017, Global Data-2017, ABIVAX estimation

A. Pays du G7 (Etats-Unis, EU5, Japon) :

Dans les pays du G7 (Etats-Unis, EU5, Japon), selon l'étude « Human Immunodeficiency Virus - Disease Landscape & Forecast » publiée par le cabinet Decision Resources en Juin 2016, le marché des antirétroviraux devrait évoluer de 16,3 Mds USD en 2014 à 23 Mds en 2024.

- Cette évolution du marché sera portée par l'importance croissante d'agents antirétroviraux nouveaux et bénéficiant d'un premium de prix, en particulier les régimes à comprimé unique qui compenseront l'érosion en valeur due à la tombée des brevets de certains produits princeps fortement prescrits comme le Sustiva (efavirenz) de Bristol Myers Squibb et le Viread (tenofovir disoproxil fumarate) de Gilead.
- Elle sera aussi alimentée par l'allongement de la durée de traitement, les autorités de santé ayant actualisé leurs recommandations pour que les patients soient diagnostiqués et traités le plus tôt possible indépendamment des niveaux de cellules CD4.
- Les traitements leaders du marché en 2014 restent les combinaisons à doses fixes (FDC), mais leur part de marché élevée connaît un début d'érosion en raison de la concurrence croissante des régimes à comprimé unique (STR) lancés récemment : l'Atripla de Gilead/BMS, le Stribild de Gilead/Japan Tobacco et le Triumeq de ViiV. Le lancement de 9 nouvelles combinaisons sur les années 2014-2024 fourniront des traitements à des patients naïfs ou déjà traités. Ces nouveaux agents incluent 4 régimes à comprimé unique et 4 combinaisons à dose fixe. Decision Resource Group (Human Immunodeficiency Virus 2016 All rights reserved) considère que les régimes à comprimé unique représenteront 60% du marché en 2024.

⁸ UNAIDS, Decision Resources, ABIVAX

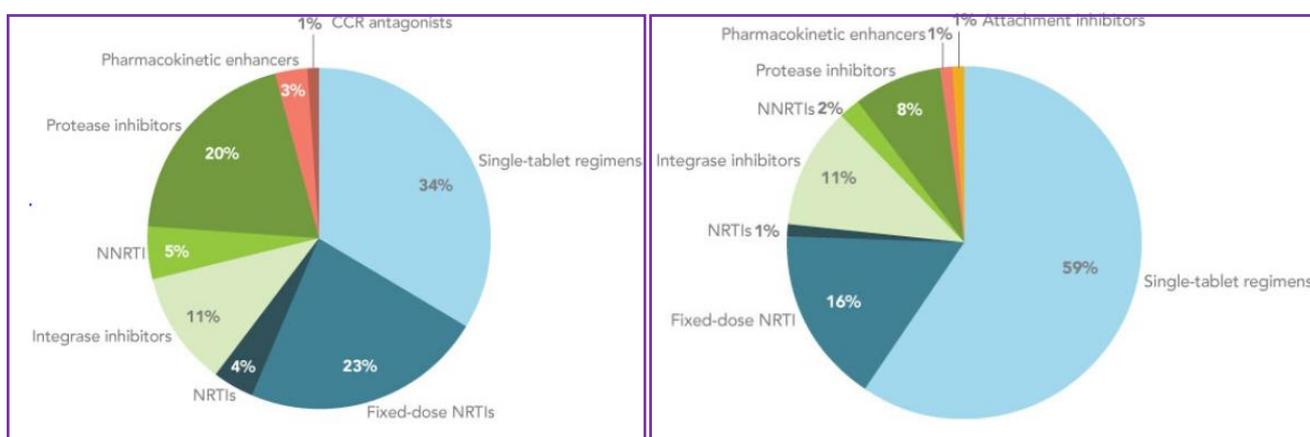
Prévisions 2014-2024 du marché des antiviraux du VIH Pays du G7⁹

Sales (in MM USD)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
TOTAL	16 336,0	17 969,2	16 863,4	17 960,6	18 779,5	19 952,5	21 083,9	21 331,3	21 962,4	22 345,4	23 035,2
Single Tablet Regimens	5 542,7	6 694,9	6 666,0	7 945,7	8 896,3	10 147,1	11 257,5	11 707,9	12 406,6	12 999,0	13 638,7
Fixed-Dose NRTI	3 691,4	4 058,0	3 353,1	3 970,5	4 058,7	3 982,1	3 943,7	3 760,2	3 695,9	3 699,7	3 750,4
NRTI	586,4	545,6	516,8	403,6	336,5	297,4	268,4	228,7	206,4	187,0	168,4
Integrase Inhibitors	1 726,5	1 896,0	2 098,1	2 272,2	2 380,0	2 480,7	2 595,0	2 721,8	2 799,9	2 626,4	2 626,0
NNRTI	883,4	838,5	828,0	643,0	609,7	627,3	549,5	528,3	511,7	498,9	485,5
Protease Inhibitors	3 230,1	3 168,4	2 837,3	2 232,6	2 022,8	1 945,7	1 929,3	1 876,2	1 855,9	1 853,2	1 887,2
Pharmacokinetic Enhancers	484,2	568,1	356,8	275,7	246,7	231,1	221,0	208,9	191,8	175,3	156,0
CCR Antagonists	156,3	164,5	172,7	183,2	193,7	198,8	193,1	122,0	83,3	67,6	62,6
Entry Inhibitors	34,9	35,1	34,7	34,1	35,1	33,4	29,4	25,8	22,7	21,3	20,5
Attachment Inhibitors	-	-	-	-	-	8,8	97,0	151,6	188,2	217,1	239,7

Parts de marché des TAR dans les marchés du G7 :

2014 Total = \$ 16.3 B

2024 Total = \$ 23.0 B



Source: Decision Resources Group – HIV 2015

Le total des ventes de dolutegravir (considéré par de nombreux experts comme étant le meilleur agent antirétroviral actuellement disponible), en monothérapie (Tivicay – ViiV) ou en tant que composant d'un régime à comprimé unique (dans le cas du Triumeq de ViiV) devrait dépasser les 6,8 Mrd\$ d'ici 2024. Une nouvelle forme de Tenofovir (TAF – tenofovir Alafenamide - Gilead) se substituera progressivement au TDF (tenofovir disoproxil fumarate –Gilead).

L'ABX464 fera partie d'une nouvelle classe thérapeutique et les marchés ciblés seront identiques que ce soit en monothérapie ou en association avec TAR. La classe thérapeutique prioritairement ciblée sera la classe du régime à comprimé unique qui représentera 60% du marché en 2024 et la classe secondairement ciblée sera la classe des inhibiteurs de l'intégrase (11% du marché en 2024).

B. Pays à revenu faible et moyen

Selon les données de l'UNAIDS 2017, environ 19,5 millions de personnes bénéficiaient d'une TAR à fin 2016, soit plus d'un doublement en 5 ans par rapport à fin 2011. Le rythme de déploiement des TAR se maintient malgré la persistance de la crise économique mondiale. Dans la zone Afrique de l'OMS, qui reste la région la plus touchée par l'épidémie de VIH, plus de 13,8 millions de personnes recevaient ce type de traitement à fin 2016, contre 5 millions six ans plus tôt.

⁹ Decision Resources – HIV 2015 – All right reserved

Des progrès ont été constatés dans toutes les zones, y compris celles affichant le plus de retard. La plupart des pays fortement touchés par le VIH seraient en passe de proposer un accès universel (défini par une couverture de 80% par les ARV, selon les critères d'admissibilité au traitement de 2010 de l'OMS).

Ce progrès général masque cependant d'importantes disparités dans l'accès aux TAR. Dans la plupart des zones, y compris la zone Afrique de l'OMS, les hommes éligibles aux TAR semblent moins enclins à accéder à cette thérapie que les femmes. En outre, l'augmentation des traitements ne touche pas suffisamment d'enfants, d'adolescents et de populations exposées à un risque élevé d'infection par le VIH (travailleurs du sexe, consommateurs de drogue par voie intraveineuse, hommes ayant des relations homosexuelles et personnes transsexuelles).

Données épidémiologiques par région¹⁰

Millions de personnes	Prévalence du SIDA		Incidence du SIDA		Malades sous ART		Mortalité	
	2010	2016	2010	2016	2010	2016	2010	2016
TOTAL	33,3	36,7	2,2	1,8	7,5	19,5	1,5	1
Asie et Pacifique	4,7	5,1	0,3	0,3	0,9	2,4	0,2	0,2
Afrique du Sud et de l'Est	17,2	19,4	1,1	0,8	4,1	11,7	0,8	0,4
Europe de l'Est et Asie Centrale	1	1,6	0,1	0,2	0,1	0,4	0,04	0,04
Amérique Latine et Caraïbes	2,1	2	0,1	0,11	0,6	1,2	0,06	0,05
Moyen Orient et Afrique du Nord	0,2	0,2	0,02	0,02	0,01	0,05	0,01	0,01
Afrique de l'Ouest et Centrale	6,3	6,1	0,5	0,4	0,9	2,1	0,4	0,3
Europe de l'Ouest et Centrale et Amérique du Nord	2,1	2,4	0,1	0,1	0,9	1,7	0,03	0,02

D'après les éléments de preuve indiquant les multiples avantages d'une initiation précoce du TAR, à la fois en termes de prévention et de traitement, l'OMS a révisé ses directives sur les TAR pour en recommander un usage prophylactique pour toute personne exposée à un risque substantiel de contamination (y compris les enfants conçus par des mères infectées) et un usage curatif pour toute personne contaminée, quel que soit son nombre de cellules CD4.

Dans les pays du G7, le coût du TAR est généralement couvert par les systèmes publics d'assurance santé. Aux Etats-Unis, en 2012, 60% des médicaments contre le VIH ont été payés par des fonds publics¹¹, le VIH y bénéficiant d'un « traitement de faveur » des assureurs et des organismes de santé.

Par contre, dans les pays en voie de développement, assistance technique et soutien financier sont nécessaires pour lutter contre la pandémie mondiale qu'est le VIH/SIDA.

Ces quinze dernières années ont vu toute une série d'initiatives mondiales, lancées sous l'auspice des Nations-Unies, de l'OMS et/ou de grandes ONG ou fondations, avec pour objectif de coordonner l'aide aux pays à revenu faible ou intermédiaire. La plupart des programmes remarquables et couronnés de succès ont été lancés en partenariat avec les autorités locales, l'OMS et les Nations-Unies, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, la Clinton Health Access Initiative ou la Fondation Bill et Melinda Gates.

En 2002, seules 300 000 personnes bénéficiaient d'un traitement contre le VIH/SIDA dans les pays à revenu faible ou moyen, alors que ces traitements s'élevaient à plus de 10 000\$ par personne et par an. A la fin de 2016, 15,8 millions de patients des pays en voie de développement ont accès à un traitement contre le VIH, d'excellente qualité, l'amenant

¹⁰ Global Aids 2017 UNAIDS

¹¹ The Economist – 2nd June 2012- The business of HIV: Battling the virus

à un peu plus de 100\$ par personne et par an pour un traitement de première intention et à 300\$ annuels pour un traitement de deuxième intention chez l'adulte¹².

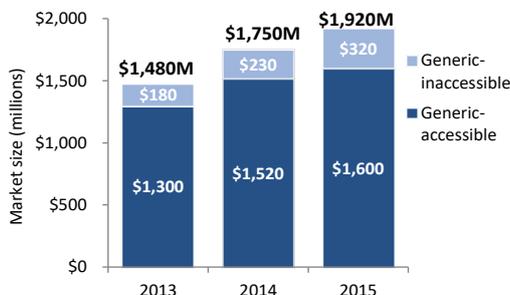
Marché total de la TAR dans les pays accessibles aux génériques (en \$US)



Source: *The State of the Antiretroviral Drug Market in Low- and Middle-Income Countries, 2015-2020*

Le marché inaccessible aux génériques s'élevait à 230 M\$ en 2014, soit 13% du marché des pays à revenu faible ou moyen.

Marché des TAR dans les pays accessibles aux génériques, par rapport aux pays inaccessibles (en \$US)



Source: *The State of the Antiretroviral Drug Market in Low- and Middle-Income Countries, 2015-2020*

6.3.1.4 Pipeline de R&D du VIH et concurrence

Le pipeline de développement avancé des nouveaux produits contre le VIH/SIDA se concentre sur la mise au point de combinaison à doses fixes (FDC) ou de régime à comprimé unique (STR) sur la base d'agents thérapeutiques déjà sur le marché. En effet, la simplification des régimes posologiques répond à une forte demande thérapeutique. Le succès d'Atripla de Gilead souligne l'importance croissante des STR, en dépit de ses effets secondaires sur le système nerveux central. Il existe actuellement en stade avancé de développement 3 régimes à comprimé unique (STR) et 4 combinaisons à dose fixe (FDC)

Avec des nouveaux agents thérapeutiques qui étendent l'espérance de vie des malades infectés par le HIV, les sociétés pharmaceutiques actives dans la R&D de médicaments antirétroviraux se concentrent sur des nouveaux composés mieux tolérés et disposant d'un meilleur profil d'innocuité. Des nouveaux produits actifs contre des VIH résistants correspondent aussi à un important besoin médical, car les traitements disponibles sont composés d'agents thérapeutiques individualisés avec des profils de tolérance et d'efficacité sous optimaux.

Le STR de Gilead/Janssen, combinaison de darunavir/cobicistat/emcitrabine/TDF, qui devrait être lancé dans un futur proche, pourrait permettre à des patients infectés par des souches de VIH résistant aux traitements d'accéder à un STR, un traitement plus simple d'emploi.

Pipeline avancé de produits clés en développement

¹² <http://www.clintonhealthaccess.org/>

Product Name	Therapy Class	Company	Developmental Stage
Bictegravir/emtricitabine/TAF	STR (INI+NRTIs)	Gilead Sciences	Phase III (US, 5EU)
Cobicistat/darunavir/emtricitabine/TAF (Prezista STR)	STR (boosted PI+NRTIs)	Merck	Phase III (US, 5EU)
Dolutegravir/rilpivirine	STR (INI+NNRTI)	ViiV Healthcare	Phase III (US, 5EU)
Dolutegravir/lamivudine	STR (INI+NRTI)	ViiV Healthcare	Phase III (US, 5EU)
Doravirine (MK-1439)/lamivudine/TDF	FDC (NNRTI+NRTIs)	Merck	Phase III (US, 5EU)
Fostemsavir	Entry/fusion inhibitor	ViiV Healthcare	Phase III (US, 5EU)
Ibalizumab	Entry/fusion inhibitor (mAb)	TaiMed Biologics	Phase III (US)
PRO-140	Entry/fusion inhibitor (mAb)	CytoDyn Inc.	Phase III (US)
Cabotegravir/rilpivirine	Long-acting injection (INI+NRTI)	ViiV Healthcare	Phase III (US, 5EU)

Source: GlobalData, Pharma Intelligence Center [Accessed January 17, 2017]

5EU = France, Germany, Italy, Spain, and UK

Sur la base des résultats cliniques obtenus (Phases I et premières études de Phase IIa) et des données précliniques obtenues à ce jour par ABIVAX, ABX464 a le potentiel de s'imposer comme un traitement privilégié dans la lutte contre le VIH, car il apporterait ce que le corps médical attend de nouveaux médicaments contre le VIH :

- Contrôle de la charge virale sur le long terme ;
- Réduction de la fréquence d'administration ;
- Absence de résistance ;

6.3.1.5 La technologie d'ABIVAX: ABX464, une petite molécule novatrice inhibant la reproduction du VIH

ABX464 est le premier médicament candidat issu de la plateforme technologique propriétaire d'ABIVAX et de la chimiothèque de plus de 1200 petites molécules qui en a été dérivée.

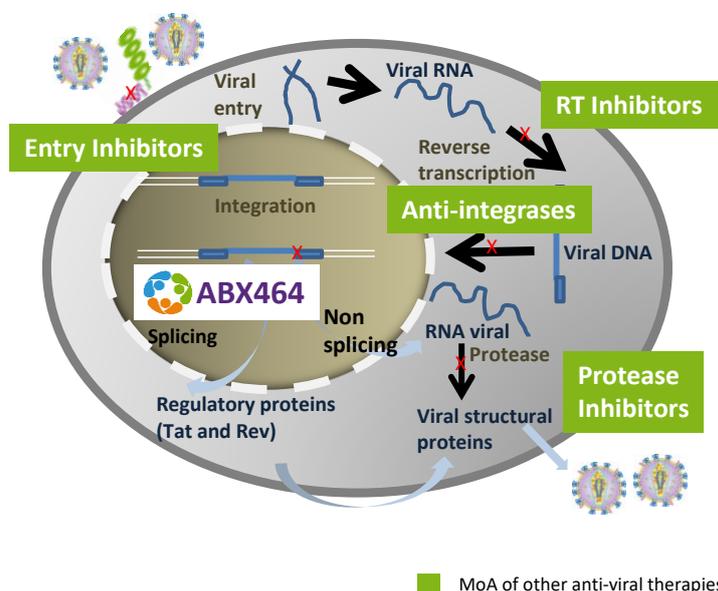
Cette plate-forme technologique est dédiée à la génération de petites molécules antivirales mettant en œuvre un mode d'action novateur. Elle est basée sur une connaissance approfondie des processus de transformation de l'ARN viral à l'intérieur des cellules humaines hôtes et de la capacité de ces composés chimiques propriétaires à inhiber les interactions ARN/protéines.

Le programme de découverte de candidats-médicaments se focalise sur une cible médicamenteuse sous-exploitée, le complexe ribonucléoprotéinique (RNP). L'ARN est toujours présent sous forme de complexe, associé à des protéines, pour former des RNP. Dans le cas des virus, les protéines cellulaires liant l'ARN sont généralement liées de façon transitoire aux ARN viraux codants et contrôlent plusieurs aspects de leur métabolisme, de la transcription à la traduction et à la dégradation. À l'inverse, au travers d'interactions directes, les protéines virales codées détournent les mécanismes cellulaires médiés par les RNP, ce qui permet la réplication virale. Les médicaments antiviraux d'ABIVAX ciblent les complexes RNP impliqués dans ces interactions.

Le ciblage des RNP est difficile en raison des rôles multiples joués par ces complexes, de leurs conformations dynamiques et de leur instabilité chimique. Pour faire face à ce défi, ABIVAX a développé une chimiothèque servant au criblage

cellulaire, ainsi que des plateformes technologiques dédiées, destinées à caractériser les interactions RNP-médicaments, et mettant notamment en œuvre la protéomique¹³, l'imagerie cellulaire, ou encore la bio-informatique¹⁴.

Mécanisme d'action d'ABX464 :



Source : ABIVAX

ABX464 se lie au Cap Binding Complex (CBC), augmente l'épissage des ARN viraux et inhibe l'activité de Rev, protéine du VIH modulant l'épissage de l'ARN et permettant le transport de l'ARN viral non épissé du nucléole vers le cytoplasme, et empêche ainsi la réplication virale dans les cellules infectées par le VIH.

6.3.1.6 ABX464 : aperçu des données actuellement disponibles

ABX464 a fait l'objet de tests précliniques dans divers modèles animaux et a été administré à des volontaires sains dans des études de Phase I ainsi qu'à des patients naïfs de tout traitement antérieur dans le cadre d'un première Phase IIa. Une deuxième étude clinique de Phase IIa chez des patients traités a été réalisée et une troisième Phase IIa est en cours.

A. Données précliniques

ABX464 représente une nouvelle classe de molécules anti-VIH aux propriétés uniques. ABX464 est non seulement capable d'inhiber la réplication virale *in vitro* et *in vivo*, mais également d'induire une réduction à long terme de la charge virale après arrêt du traitement *in vivo* sans induire de résistance.

In vitro, ABX464 a démontré sa capacité à réduire la charge virale dans des cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP) humaines, fraîchement isolées, infectées par le VIH-1, tout en préservant la population de lymphocytes CD4+RO+. ABX464 a également démontré son efficacité contre toutes les souches cliniques de VIH testées.

¹³ La **protéomique** est l'étude des protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à un moment donné et sous des conditions données. Dans la pratique, la protéomique s'attache à identifier les protéines extraites d'une culture cellulaire, d'un tissu ou d'un fluide biologique, leur localisation dans les compartiments cellulaires, leurs éventuelles modifications post-traductionnelles ainsi que leur quantité. Elle permet de quantifier les variations de leur taux d'expression en fonction du temps, de leur environnement, de leur état de développement, de leur état physiologique et pathologique, de l'espèce d'origine. Elle étudie aussi les interactions que les protéines ont avec d'autres protéines, avec l'ADN ou l'ARN, ou d'autres substances.

¹⁴ La bioinformatique est constituée par l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'interprétation informatique de l'information biologique

ABX464 n'a pas induit de résistance après plus de 24 semaines de traitement, ni induit de mutation spécifique dans le génome viral *in vitro*.

Etude de résistance *in vitro* du traitement du VIH*

(6-mois de suivi)

Drug	Time to HIV resistance (weeks)	HIV Mutants
3TC	4	M184I/V
Tenofovir	12	K65R
Nevirapine	3	K103N, Y181C
Efavirenz	5	K103N, Y181C
ABX464	No HIV resistance	-

*Model: Quashie PK et al. *J. Virology* 86:2696 (2012). McGill University AIDS centre, Montreal

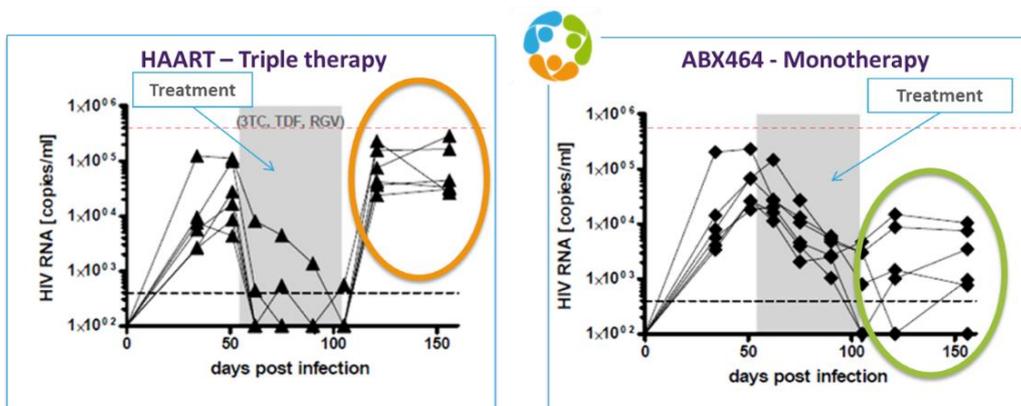
Plus important, *in vivo*, ABX464 a induit une réduction significative de la charge virale chez des souris infectées par le VIH, accompagné d'un effet à long terme sur cette charge virale après l'arrêt du traitement. Ce dernier effet, c'est-à-dire l'absence de recrudescence de la charge virale six semaines après l'arrêt du traitement, n'a été observé qu'avec

ABX464, tandis que le groupe témoin (traité avec une combinaison de 3TC, de Raltegravir et de ténofovir (TAR) de manière à obtenir une inhibition virale), a dépassé les niveaux de charge virale de prétraitement seulement deux semaines après l'arrêt du traitement.

ABX464 constitue la première thérapie anti-VIH ayant démontré une capacité à maintenir une charge virale faible après l'arrêt du traitement. Il est important de noter qu'aucune des thérapies actuelles utilisée seule n'est efficace dans ce modèle murin (souris).

Pre-clinical efficacy data in a transgenic (humanized) mouse model

(Campos et al., *Retrovirology* 2015, 12:30)



Un programme préclinique complet, requis par les autorités avant de passer au stade du développement clinique de Phase I et IIa, a été réalisé sur des rats, des singes, des chiens et des mini-porcs. Ce programme préclinique avait pour but d'évaluer l'éventuelle toxicité d'ABX464 chez les animaux. Aujourd'hui, les données précliniques générées sont suffisantes pour conduire une Phase IIb.

ABX464 s'est révélé non-génotoxique. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le système nerveux central ou périphérique, ni sur la fonction respiratoire, après administration d'ABX464 à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg chez le rat Wistar. Chez des ouistitis conscients, ABX464, administré à des doses de 250 mg/kg, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la pression artérielle, le rythme cardiaque ou la conduction cardiaque. De plus, aucune perturbation de la dérivation II de l'électrocardiogramme, attribuée à ABX464, n'a été constatée. Le profil de toxicité démontré lors de cet important programme préclinique a permis d'évoluer vers les premières études cliniques chez l'homme.

Afin de permettre la suite du développement clinique, d'autres études précliniques réglementaires ont été réalisées. Une étude d'administration chronique de 3 mois chez le rat a montré que la molécule était bien tolérée avec une dose maximale tolérée de 120 mg/kg/jour. Cette étude a été suivie par une étude de 6 mois de traitement à l'issue de laquelle une dose maximale tolérée a été établie.

Chez le non-rongeur, une étude de 2 mois de traitement a été réalisée chez le mini-porc et les résultats montrent qu'ABX464 est bien toléré à 10 mg/kg/jour. Une étude de 3 mois a été effectuée et a montré que les doses de 5, 10 et 15mg/kg étaient bien tolérées. Une étude de 6/9 mois a permis de définir une dose maximale tolérée à 5 mg/kg/jour.

De plus, de la toxicité de la molécule sur la reproduction a été testée dans cinq études : deux études préliminaires chez le rat et le lapin pour évaluer la toxicité sur l'implémentation de l'embryon et trois études réglementaires pour évaluer les effets sur la fertilité, le développement embryonnaire et le développement postnatal incluant les fonctions maternelles. Les résultats ont montré qu'ABX464 possède une activité tératogène.

Principales propriétés différenciatrices d'ABX464 sur la base des données précliniques

Les TAR actuelles ont prouvé leur efficacité en termes de réduction de la charge virale chez les patients, mais deux grands problèmes persistent :

- la capacité du virus à muter et à développer une résistance aux traitements, et
- l'absence d'effet à long terme et la remontée de la charge virale après l'arrêt du traitement.

Les données précliniques relatives à ABX464 font état de propriétés uniques et très différentes par rapport aux TAR actuels :

- ABX464 n'a pas démontré d'induction de résistance in vitro
- ABX464 est efficace utilisé seul chez les souris infectées
- ABX464 a un effet à long terme sur la charge virale après arrêt du traitement (effet à long terme constatée chez les souris infectées pendant au moins 50 jours après l'arrêt du traitement).

B. Essais cliniques d'ABX464 et plans de développement cliniques

Etude de pharmacocinétique chez des volontaires sains :

Une première étude chez l'homme a été réalisée en France sur 24 volontaires sains au deuxième trimestre 2014. L'objectif de cette étude était de déterminer le profil pharmacocinétique d'ABX464 et d'évaluer l'innocuité clinique et biologique du traitement après administration d'une dose unique à des sujets adultes et en bonne santé. 4 dosages journaliers ont été testés : 50, 100, 150 et 200 mg.

Les données pharmacocinétiques récoltées dans le cadre de cette étude ont démontré qu'ABX464 est bien absorbé et métabolisé en grande partie en glucuronide-N-ABX464. Le Cmax d'ABX464 a été observé environ deux heures après l'administration dans chacun des groupes, avec des valeurs médianes situées entre 14 et 72 ng/ml. Le Cmax de glucuronide-N-ABX464 y était environ 160 fois supérieur. La limite supérieure d'exposition a été atteinte à 150 mg.

Aucun effet secondaire grave ou sévère n'a été observé au cours de l'étude. Treize sujets ont rapporté avoir souffert de maux de tête, de nausées et/ou de vomissements, généralement de faible intensité (modérée dans certains cas). Aucun résultat significativement anormal n'est apparu dans les examens physiques, les résultats des tests de laboratoire, les signes vitaux ou les ECG. Le médicament à l'étude a été généralement bien toléré.

Une deuxième étude a été lancée en novembre 2014 sur des volontaires sains, visant à évaluer l'impact de la prise alimentaire et de l'administration répétée sur les propriétés pharmacocinétiques et l'innocuité biologique d'ABX464. Dans un premier volet, 24 volontaires devaient recevoir une dose unique de 50 mg : 12 avec de la nourriture et 12 sans. Quarante-cinq jours plus tard, les volontaires qui avaient pris le médicament avec de la nourriture devaient le prendre sans nourriture et vice-versa. Un second volet a impliqué 10 volontaires sains, qui devaient prendre une dose de 50 mg tous les 3 jours pendant 12 jours avec un repas, tandis qu'un autre groupe de 12 volontaires devaient prendre le médicament à jeun.

Il ressort de cette deuxième étude que la prise alimentaire augmente significativement les concentrations sanguines d'ABX464 et dans une moindre mesure celles de son métabolite actif (glucuronide-N-ABX464). Cette étude a également démontré une nouvelle fois la bonne tolérance d'ABX464 à jeun ou avec une prise alimentaire.

Etudes de phase IIa chez des patients infectés par le VIH :

En 2015, une étude de phase IIa sur 66 sujets infectés par le VIH a apporté une première preuve de l'efficacité de l'ABX464 chez l'homme. Cette étude présentée en Février 2016 au congrès scientifique de référence sur le SIDA (CROI, Conférence on Retrovirus and Opportunistic Infections) a évalué l'efficacité et l'innocuité d'ABX464, à doses croissantes et contre placebo, dans le traitement de patients naïfs infectés par le VIH.

Une réduction de la charge virale d'au moins 0,5 log (plus de 68% de réduction) a été observée chez 1 patient sur 6 dans la cohorte 75 mg, 2 patients sur 6 dans la cohorte 100 mg et 4 patients sur 6 dans la cohorte 150 mg. Il n'y a pas eu de variation significative de la charge virale chez les 6 patients sous placebo dans ces cohortes. Les effets indésirables constatés sont ceux fréquemment observés dans le cadre de traitements antiviraux.

Sur la base de ces informations encourageantes, une seconde étude de phase IIa (**ABX464-004**) a été initiée en Espagne, France et Belgique. Dans l'étude ABX464-004, 30 patients infectés par le virus du VIH ont été inclus et ont reçu pendant 28 jours, soit ABX464 soit un placebo en plus de leur traitement antirétroviral (Inhibiteur de protéase - Darunavir). La charge virale au début de l'étude était bien contrôlée. Après 28 jours, tous les traitements ont été interrompus jusqu'au rebond de la charge virale. Des prises de sang ont été effectuées au début de l'étude et après 28 jours de traitement afin d'évaluer l'effet potentiel d'ABX464 sur les réservoirs de VIH dans les cellules périphériques mononuclées du sang.

L'innocuité était le critère principal de l'étude : ABX464 a été bien toléré et aucun effet secondaire indésirable grave n'a été constaté au sein du groupe s'étant vu administrer ABX464. Chez les patients évaluables (4 placebo, 15 traités avec ABX464), une réduction des copies d'ADN viral/million de PBMC a été observée sur 8 des 15 patients traités (soit une réduction de -40%, allant de -27% à -67%) et aucune réponse n'a été observée dans le groupe placebo. Les patients répondeurs ont été définis comme étant ceux présentant une réduction minimale de 50 copies et de plus de 25% sur le nombre total de copies d'ADN viral.

Afin de mieux comprendre l'action de la molécule sur les réservoirs du virus, une étude « compartimentale », **ABX464-005**, a été initiée. Cette étude de Phase IIa vise à caractériser les implications immunologiques d'un traitement par ABX464. Le centre de l'essai inclura 12 volontaires sains ainsi que 24 patients infectés par le VIH. Les sujets seront randomisés et recevront ABX464 (ou son placebo) pendant 28 jours. Le protocole de cette étude a reçu l'approbation des autorités réglementaires et d'éthique le 16 mars 2017 et les premiers patients ont été recrutés en Avril 2017. Les résultats provenant d'un premier groupe de 11 patients ont été communiqués le 28 septembre 2017. Ils confirment une baisse des réservoirs du VIH induite par ABX464. Un deuxième groupe de patients recevant une dose de 50mg d'ABX464 pendant 84 jours en plus de leur traitement antirétroviral est en cours de recrutement. Les résultats préliminaires de ce deuxième groupe sont attendus au 3^{ème} trimestre 2018.

En fonction des résultats de cette deuxième Phase IIa, la soumission d'un dossier d'IND (Investigational New Drug) auprès des autorités américaines est prévue en 2018. Des résultats positifs de ces essais permettraient de démarrer une étude de Phase IIb en Europe et aux Etats-Unis d'ici fin 2018.

6.3.2 ABX464 : Un traitement anti-inflammatoire dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD)

6.3.2.1 MICI - Pathologie et prévalence

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn et recto-colite hémorragique, se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif. Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies, mais les médicaments actuels permettent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées.

Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes, âgés de 20 à 30 ans. Toutefois, elles peuvent survenir à tout âge et 15% des cas concernent des enfants. Si leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre, les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés, notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. En France, où la prévalence est stable ces dernières années, environ 5 nouveaux cas de maladie de Crohn et autant de rectocolites hémorragiques sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants. La prévalence augmente en revanche de façon exponentielle dans les pays en cours d'industrialisation (pays du Maghreb, Asie, Afrique du Sud...).

6.3.2.2 Options thérapeutiques contre les MICI

Il n'existe pas de traitement curatif des MICI, mais les médicaments anti-inflammatoires actuels permettent dans la grande majorité des cas un contrôle durable de la maladie, pendant plusieurs années, associé à une qualité de vie satisfaisante. Ils préviennent l'apparition des poussées et prolongent les phases de rémission en favorisant la

cicatrisation des lésions du tube digestif. Lors des poussées, des 5-aminosalicylés (5-ASA) peuvent être prescrits chez les personnes souffrant de forme modérée de rectocolite hémorragique. Par contre, ils ne sont pas efficaces dans la maladie de Crohn. Les corticoïdes sont quant à eux de moins en moins utilisés en raison de leurs effets secondaires à moyen et long terme.

Chez les patients dont la maladie est évolutive, les médecins instaurent rapidement un traitement immunomodulateur, pour stopper les crises et éviter l'apparition de nouvelles lésions. Ces médicaments permettent de réguler l'immunité des patients et réduire l'inflammation à long terme. Les plus utilisés sont les biothérapies : les anti-TNF- α et anti-IL12/IL-23 bloquent spécifiquement des facteurs d'inflammation impliqués dans la maladie. Environ 70% des patients répondent bien à ces traitements.

Toutefois, chez la moitié d'entre eux, l'efficacité de ces médicaments s'altère au bout de deux ans, nécessitant de changer de molécule. Une nouvelle génération d'immunomodulateur spécifique de l'intestin (vedolizumab) vient d'arriver sur le marché. Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui se lient spécifiquement à des molécules d'adhésion présentes à la surface de cellules immunitaires du sang, empêchant leur passage dans le tube digestif.

Pour les malades résistants à un traitement bien suivi, ou encore suite à l'apparition de complications, un traitement chirurgical peut être proposé. Après 10 ans d'évolution de leur maladie, plus d'un patient sur deux a subi une intervention chirurgicale afin de retirer le segment du tube digestif le plus atteint. Cette proportion devrait diminuer dans les années à venir grâce à l'arrivée de nouveaux médicaments plus efficaces.

Enfin, la fréquence et l'importance des diarrhées peuvent entraîner une carence nutritionnelle. Une supplémentation en fer, acide folique, zinc, magnésium, vitamines... peut être nécessaire, par voie orale ou intraveineuse.

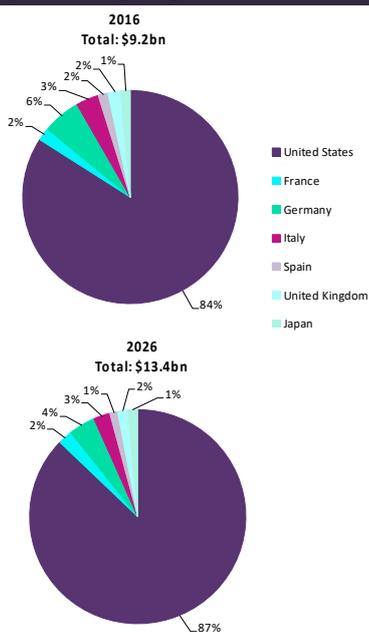
6.3.2.3 Le marché des médicaments contre les MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Toutes deux se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif.

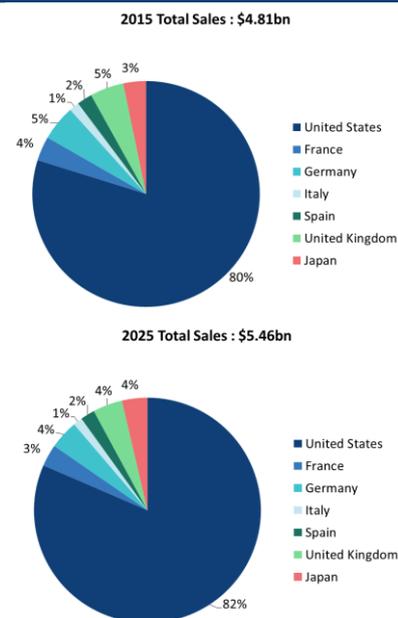
En ce qui concerne la rectocolite hémorragique, les traitements actuels ont généré des ventes annuelles de 4,8 milliards de dollars dans le monde en 2015, chiffre qui devrait atteindre 5,46 milliards de dollars d'ici 2025 avec l'approbation de nouvelles molécules. Bien que la maladie de Crohn soit plus grave que la rectocolite hémorragique, la prévalence mondiale est beaucoup plus faible, avec seulement 1,3 million de patients diagnostiqués et 0,8 million qui reçoivent actuellement un traitement. Pourtant, en raison du coût élevé et l'adoption rapide des anticorps monoclonaux de 1^{ère} et 2^{ème} génération, les ventes annuelles ont atteint 9,2 milliards de dollars au niveau mondial en 2016, ventes qui devraient atteindre 13,4 milliards de dollars d'ici 2026.

Au global les MICI ont engendré des ventes mondiales atteignant 14,2 milliards de dollars en 2016, ventes qui devraient atteindre près de 18,6 milliards en 2025 avec un taux de croissance annuel moyen de plus de 3%.

Global (7MM) Sales Forecast by Country for Crohn's Disease in 2016 and 2026



Global Sales for Ulcerative Colitis by Country/Region, 2015 and 2025



Source: GlobalData - PharmaPoint: Crohn's Disease Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026 & Ulcerative Colitis Global Drug Forecast and Market Analysis to 2025

6.3.2.4 Pipeline de R&D et concurrence

Plusieurs voies de recherche sont en cours de développement pour améliorer le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

De nombreux laboratoires travaillent à la mise au point de nouvelles biothérapies, plus efficaces et mieux tolérées. Une nouvelle classe d'anticorps anti-b7 devrait notamment arriver sur le marché en 2017. Néanmoins, les immunomodulateurs actuels ciblent l'inflammation sans permettre de traiter la fibrose résultant des lésions induites et de leur cicatrisation. Or cette fibrose provoque localement une réduction du diamètre du tube digestif, avec un risque d'occlusion nécessitant une intervention chirurgicale. Des antifibrotiques sont donc également en cours de développement. L'objectif est de les associer aux immunomodulateurs.

Par ailleurs, une nouvelle molécule de la classe 5-ASA, beaucoup plus efficace, est à l'étude. Les 5-aminosalicylés (5-ASA) sont des molécules anciennes dont le développement valut un prix Nobel de médecine à Gerhard Domagk en 1939. Ce n'est que des années plus tard que les médecins découvrirent de façon fortuite leur utilité dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Et il fallut attendre 2007 pour qu'une équipe décortique les voies de signalisation impliquées dans son mécanisme anti-inflammatoire. Ces travaux ont permis de franchir un pas important dans la mise au point d'une nouvelle molécule plus spécifique (GED-0507-34 Levo), toujours en cours de développement. Elle pourrait avoir une action anti-inflammatoire 50 fois supérieure à celle des 5-aminosalicylés aujourd'hui disponibles, notamment dans la rectocolite hémorragique. Elle présenterait en outre une action antifibrotique.

Autre traitement prometteur dans le traitement des MICI, les inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK). Les Janus kinases (JAK) correspondent à 4 tyrosines kinases intracellulaires : JAK1, JAK2, JAK3 et tyrosine kinase 2. L'inhibition de la voie de signalisation JAK- STAT (STAT : Protéines qui vont se transloquer dans le noyau et réguler l'expression de différents gènes) permet de bloquer la production de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α , de bloquer d'autres voies de l'inflammation et de réguler l'immunité innée et adaptative. Ainsi, plusieurs cytokines et plusieurs voies de l'inflammation sont bloquées simultanément contrairement aux biothérapies qui n'ont qu'une cible unique.

Les produits en développements sont :

- Le tofacitinib de Pfizer est un anti-JAK non sélectif (inhibe à la fois JAK1, JAK 2 et JAK3). Il est sur le point d'obtenir une AMM dans la rectocolite hémorragique alors que les résultats des essais dans la maladie de Crohn restent décevants.
- Le filgotinib (Gilead) et l'upadacitinib (AbbVie), des inhibiteurs sélectifs de Janus kinases 1, sont ou vont être testés dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique dans des essais de phase 2b/3.

A l'instar des anti-JAK, les modulateurs des récepteurs des sphingosines-1-phosphate (S1P), sphingolipides qui se lient spécifiquement à 5 récepteurs (S1P1-5), sont des molécules orales très prometteuses. Les modulateurs des récepteurs de S1P permettent une séquestration des lymphocytes activés dans les ganglions lymphatiques et réduisent ainsi leur circulation dans le tractus gastro-intestinal.

Les produits en développements sont :

- L'Ozanimod (Celgene) : Une étude de phase II est actuellement menée pour évaluer l'efficacité de l'Ozanimod dans la maladie de Crohn et une étude de phase III va débuter dans la rectocolite hémorragique.
- L'Etrasimod (laboratoires ARENA) dont les résultats de l'étude de phase II seront présentés en 2018.

Enfin, l'anti-SMAD7 (mongersen). Il s'agit cette fois d'une petite molécule d'acide nucléique (oligonucléotide antisens) qui bloque la production du facteur de transcription SMAD7 dans les cellules immunitaires. Sans ce facteur, les lymphocytes T perdent leur capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires et les macrophages et cellules dendritiques perdent en efficacité. Malgré des résultats de Phase II positifs, l'analyse intermédiaire de l'essai de phase III menée dans la maladie de Crohn a montré que le mongersen n'était pas plus efficace que le placebo. Dans la foulée, Celgene a annoncé la fin du développement de cette molécule dans les MICI.

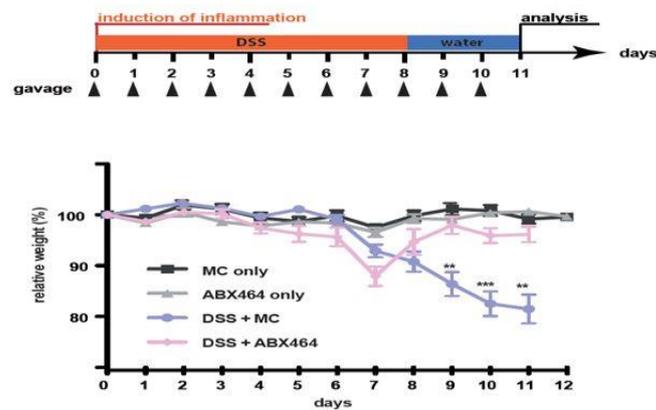
6.3.2.5 ABX464 : aperçu des données actuellement disponibles dans l'inflammation

Des travaux précliniques conduits par la Société dans le cadre du développement d'ABX464 ont permis de constater une expression préférentielle d'un microARN : miR-124. Le miR-124 a été caractérisé comme pouvant avoir un effet anti-inflammatoire, notamment dans les MICI et notamment la rectocolite hémorragique.

Par ailleurs dans des macrophages, il a été mis en évidence qu'un effet important (x50) de l'expression de l'IL-22, une cytokine connue pour être un puissant inhibiteur des processus inflammatoires.

La Société a donc cherché à démontrer l'effet d'ABX464 dans un modèle de souris où la colite a été induite par le dextran sulfate de sodium (DSS). Dans ce modèle, l'inflammation est spécifiquement induite dans le côlon par l'administration de DSS dans l'eau de boisson pendant environ 5-8 jours. ABX464 est administré par voie orale.

Les résultats de ce modèle montrent que la perte de poids induite par le DSS, un symptôme établi de lésion intestinale, était significativement réduite chez les souris recevant ABX464 (Figure 1). Cette inflammation intestinale induite est habituellement la plus forte 3 jours après la fin du DSS challenge. Il est frappant que le poids des souris traitées par ABX464 soit déjà revenu aux niveaux de prétraitement à ce moment et que les souris affichent des paramètres de maladie, moins de lésions coliques ainsi qu'une diminution de la taille du côlon. Il est important de noter que l'ABX464 n'a pas affecté le poids des souris non exposées au DSS. Il est à noter que l'influence de l'ABX464 sur la colite induite par le DSS a été observée dans des expériences réalisées dans différentes installations animales, suggérant que ce phénomène ne dépend pas d'une flore intestinale particulière.



Source : ABIVAX

Figure 1 : Le traitement ABX464 supprime la gravité de la maladie dans la colite induite par le DSS. (A) des souris soumises au protocole de colite DSS présenté et traitée par voie orale une fois par jour par ABX464 (50 mg / kg) dans de la MethyCellulose (MC) ou de la MethyCellulose uniquement.

La société a également montré que la molécule ABX464 induisait également un effet prolongé après arrêt du traitement dans le modèle de souris où la colite a été induite par le dextran sulfate de sodium (DSS) (Figure 2, groupe 2).

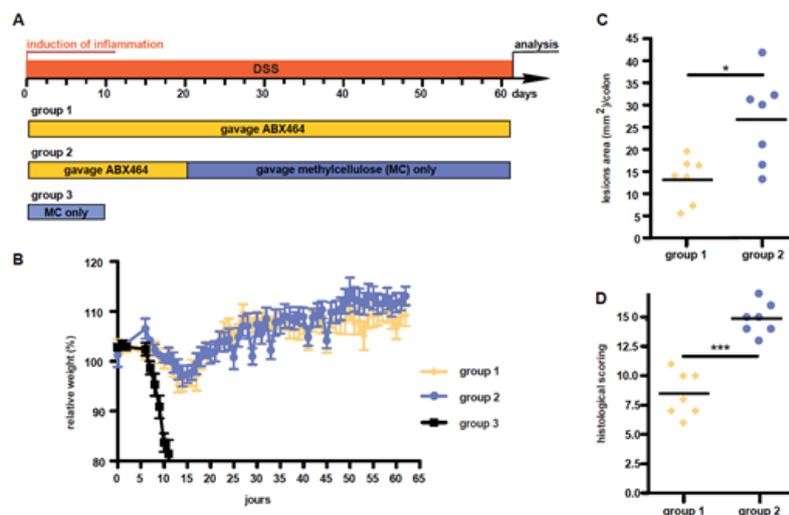


Figure 2 : Le traitement ABX464 supprime la gravité de la maladie dans la colite induite par le DSS. (groupe 1) des souris soumises au protocole de colite DSS présenté et traitée par voie orale une fois par jour par ABX464 (50 mg / kg) dans de

la MethyCellulose (MC) (groupe 2) des souris soumises au protocole de colite DSS présenté et traitée par voie orale une fois par jour par ABX464 (50 mg / kg) dans de la MethyCellulose (MC) pendant 9 jours alors que le traitement DSS est maintenu pendant 65 jours (groupe 3) groupe contrôle avec de la MethyCellulose uniquement

6.3.2.6 Essais Cliniques - MICI

De nouvelles données précliniques sur ABX464 ont démontré que la molécule a un fort effet anti-inflammatoire. Dans les macrophages, il a été mis en évidence que cet effet était attribuable à une multiplication par 50 de l'expression de l'IL-22, une cytokine connue pour être un puissant inhibiteur des processus inflammatoires. L'inflammation est un élément clé des pathologies observées, non seulement dans le VIH, mais également dans de nombreuses autres maladies telles que la Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD) (dont la Rectocolite Hémorragique et la maladie de Crohn). ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cas de colite inflammatoire (dont des modifications histologiques) dans des modèles murins de maladie inflammatoire de l'intestin.

Sur la base de ces résultats, la société a initié au cours du troisième trimestre 2017 une étude clinique de preuve de concept **ABX464-101**. Cette étude est conduite dans 8 pays européens (France, Belgique, Allemagne, Espagne, Autriche, République tchèque, Hongrie et Pologne) et évalue d'activité et la tolérance d'ABX464 à la dose de 50mg par jour administré durant 8 semaines chez des patients atteints d'une rectocolite hémorragique active et résistante aux traitements actuels. Le premier patient a été inclus en novembre 2017.

Les résultats de cette étude clinique d'induction sont attendus en septembre 2018.

Cette étude d'induction est suivie d'une étude de maintenance offrant la possibilité aux patients qui le souhaitent d'être traité par ABX464 pendant une période d'une année **ABX464-102**. Cette étude évaluera la tolérance et l'efficacité au long cours d'ABX464 chez patients atteints d'une rectocolite hémorragique active et résistante aux traitements actuels.

Les résultats de cette étude clinique de maintenance sont attendus mi-2019.

En conclusion sur l'ABX464 au titre des deux indications thérapeutiques développées, ABIVAX estime que les résultats obtenus au cours des études successives de phase IIa et IIb dans le HIV ainsi que les résultats cliniques de phase IIa positifs dans l'indication rectocolite hémorragique permettraient d'accélérer la conclusion d'un accord de licence, ou de co-développement et de co-commercialisation, avant l'entrée en phase III, avec une ou plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologie actives dans le domaine du VIH et/ou des MICI.

6.3.3 Autres virus

Outre des antiviraux contre le VIH, la plate-forme antivirale d'ABIVAX a le potentiel de générer des antiviraux efficaces contre un large éventail de maladies virales. Certains de ces composés sont actuellement à l'étude pour évaluer leur intérêt éventuel dans le traitement de certaines pathologies importantes. Un crible de la chimiothèque a donc été réalisé sur plusieurs virus (Virus Respiratoire Syncytial, Dengue et Influenza) afin d'identifier de molécules potentiellement actives.

6.3.3.1 Virus respiratoire syncytial (VRS)

Le VRS est la plus commune des infections respiratoires des nouveaux nés et entraîne entre 50 000 et 75 000 mort par an. Il existe un fort besoin médical, en effet, aux USA, le VRS est responsable de 60 000 hospitalisations par an d'enfants de moins de cinq ans et de 177 000 hospitalisations et 14 000 décès de personnes âgées de plus de 65 ans.

Aujourd'hui, il n'existe aucun vaccin. Le seul traitement disponible est Synagis, un anticorps monoclonal dont le coût prohibitif en réduit son utilisation et la limite au nouveau-né.

Le crible de la chimiothèque a permis d'identifier 13 composés capables d'inhiber le virus à plus de 50%. Des expériences de doses réponses ont permis de définir des concentrations inhibitrices 50 (IC50) sur 6 de ces composés, les IC50 se situant entre 1 et 5 µM.

Le projet est passé en phase d'optimisation de hit. A ce jour, nous avons réussi à augmenter l'efficacité des composés jusqu'à des IC50 de 0,2 µM.

6.3.3.2 Virus de la Dengue

La Dengue est une pathologie causée par un flavivirus transmis à l'Homme par le moustique Aedes. Il existe quatre sous-types du virus. La pathologie est principalement présente dans les régions tropicales et subtropicales du monde mais se propage de plus en plus en raison de la migration des moustiques. Environ 390 million de cas sont recensés par an dans le monde.

Les symptômes de la Dengue se traduisent par un syndrome de type grippal (fièvre, grippal) pouvant évoluer vers des complications potentiellement mortelles dans le cas d'une dengue sévère.

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique. Seul un vaccin, Dengvaxia; du laboratoire Sanofi Pasteur, est disponible dans quelques pays. Cependant ce vaccin ne présente qu'une protection partielle contre la maladie et pourrait présenter un risque de Dengue sévère.

Un crible de la chimiothèque ABIVAX a permis d'identifier des molécules actives sur les sous-types 2 du virus Dengue. Ces molécules ont ensuite été testées sur les 3 autres sous-types du virus.

Les résultats ont montré que toutes les molécules étaient efficaces sur au moins deux sous-types et que deux molécules étaient actives sur les quatre sous-types. Ces molécules sont passées en phase d'optimisation afin d'obtenir une molécule « lead ».

6.3.3.3 Virus de la grippe

Le virus de la grippe est un virus à brin d'ARN positif de la famille des Orthomyxoviridae. Il y a près d'un milliard de cas par an et 250 000 à 500 000 morts par an dans le monde.

Les symptômes se caractérisent par de fièvre, maux de gorge, toux et fatigue et complications pouvant entraîner la mort (la grippe est la seconde cause de mortalité en France par maladie infectieuse)

En ce qui concerne les traitements actuels, il existe des traitements antiviraux : Inhibiteurs de neuraminidases (Tamiflu, Relenza), leur efficacité varie selon les souches avec une augmentation du taux de résistance. Aujourd'hui le meilleur moyen de prévention reste le vaccin mais son efficacité dépend de la souche responsable de l'épidémie.

Le crible de la chimiothèque ABIVAX a permis d'identifier 13 molécules capables d'inhiber le virus à plus de 50% à une concentration de 10 µM. Ces 13 molécules ont ensuite été testées à plusieurs concentrations dans des expériences de dose-réponse. Les résultats ont permis d'identifier deux composés possédant des IC50 inférieures à 3 µM. Ces composés vont passer en phase d'optimisation pendant l'année 2018.

6.3.4 ABX196, un puissant stimulateur immunitaire

6.3.4.1 Importance des stimulateurs immunitaires

Les stimulateurs immunitaires sont des composés capables de moduler les réponses immunitaires. Il existe deux catégories :

- Les stimulateurs spécifiques qui induisent une spécificité antigénique comme les vaccins ou les antigènes
- Les stimulateurs non spécifiques qui agissent sans aucune restriction antigénique mais qui stimulent la réponse à un antigène (adjuvants) ou stimulent les autres acteurs du système immunitaire sans présence d'antigène.

Ces dernières années, les stimulateurs immunitaires sont très utilisés dans les immunothérapies du cancer. Effectivement, augmenter la réponse immunitaire cellulaire contre les cellules tumorales présente plusieurs avantages sur les thérapies ciblées ou classiques, notamment la génération d'une population de cellules mémoires circulante pouvant attaquer les métastases. Cependant une réponse immunitaire effectrice nécessite l'activation d'un nombre suffisant de cellules T spécifiques, mais aussi un contrôle des molécules inhibitrices sur exprimées dans les cellules cancéreuses et/ou immunitaires. L'utilisation des anticorps anti-PD-1 sont maintenant acceptés dans le traitement de certains cancers. Toutefois, le succès de ces thérapies reste discret. Il y a donc un besoin évident de thérapies combinées pour augmenter l'effet de ces molécules.

En réponse à ces besoins, ABIVAX a développé une plateforme technologique visant à proposer des simulateurs immunitaires. Certains des composés présentent la propriété de maximiser l'efficacité des vaccins, notamment en vue d'une utilisation dans le domaine des vaccins thérapeutiques. Alors que certains composés peuvent être utilisés pour augmenter ou ré-activer la réponse immunitaire. Cette plateforme technologique représente un domaine de recherche et de développement extrêmement complexe. L'action des stimulateurs immunitaires est le résultat de paramètres multifactoriels, les réponses immunes obtenues dépendent entre autres de l'antigène associé, de leur formulation, des voies d'administrations utilisées et bien entendu de l'indication visée.

6.3.4.2 Thérapies actuelles et concurrentes

Les thérapies cancéreuses en développement s'orientent de plus en plus vers des combinaisons de molécules, en particulier anti-PD1 en association avec une autre molécule, afin d'accroître l'efficacité des traitements.

ABX196 est une molécule « First in Class » qui s’inscrit dans cette logique et ne connaît pas de concurrent en développement avec un mécanisme d’action identique ou similaire.

6.3.4.3 La technologie ABIVAX

ABIVAX a développé une plateforme de stimulateurs immunitaires, basée sur la synthèse d’une famille de glycolipides disposant de propriétés très spécifiques d’activation des lymphocytes T. Ces glycolipides sont basés sur la chimie des α -galactosylcéramides (α GalCer). Ces substances stimulent de manière spécifique des lymphocytes régulateurs appelés cellules NKT, qui jouent un rôle clef dans l’activation et la régulation des réponses immunes. Cette famille d’agonistes iNKT a le potentiel de devenir des adjuvants pour les vaccins thérapeutiques et prophylactiques.

Un large éventail de plus de 200 analogues issus du composé parent α GalCer a été synthétisé afin d’évaluer leur potentiel en tant qu’adjuvant, notamment leur capacité à stimuler une puissante réponse des lymphocytes T cytotoxiques. Sur la base des résultats de ce processus de sélection, un premier composé, ABX196, a été choisi pour une évaluation plus poussée. Des études chez la souris ont montré qu’ABX196 disposait d’un profil optimal pour activer in vitro et in vivo les cellules NKT, B et T. Il possède l’avantage supplémentaire d’être soluble en solutions injectables. ABX196 a fait l’objet d’une très large évaluation sur de multiples indications (en maladies infectieuses et en oncologie).

6.3.4.4 Aperçu des données actuellement disponibles

A. Données précliniques

Le tableau ci-dessous résume les données obtenues par ABIVAX pour ces indications, dans les modèles primates et rongeurs, avec utilisation de différentes voies d’administration. Ces études de preuve de concept ont mis en évidence des résultats positifs dans ces différentes indications, allant jusqu’aux tests de survie. Les antigènes utilisés dans ces études étaient de natures très différentes, allant de peptides, de protéines recombinantes jusqu’aux virus fractionnés. Ces données mettent particulièrement en lumière la capacité de notre adjuvant à induire une réponse immune contre des antigènes aux propriétés très différentes, indiquant le caractère « universel » du composé ABX196.

ABX196 : Preuve de concept dans de multiples indications, contre différents antigènes et différentes voies d’administration dans les modèles souris et singe

Indication	Antigène	Voie	Immunogénicité	Résultats
Grippe saisonnière	Virus fractionné ou peptide	im, sc	Réponse immune (Ab/T) Test de survie	positif
Grippe pandémique H5N1	Virus fractionné (saisonnier) ou peptides	im, sc	Réponse immune (Ab/T) Test de survie	positif
Encéphalite japonaise	Virus inactivé purifié (VIP)	Im	Réponse immune (Ab) Neutralisation Ab	positif
Herpès génital	Protéine (gD)	In	Réponse immune (Ab) Test de survie	positif
Chlamydia	Protéine (rCopN) : Protéine chlamydiale externe N	Im	Réponse immune (T) Réponse immune (T)	positif
RSV	Protéine	In	Réponse immune (Ab)	positif
Cancer (Mélanome)	Peptide	iv, sc, im	Réponse immune (T) Régression tumorale	positif
Cancer (VPH)	Protéine	sc, im	Réponse immune (T) Régression tumorale	positif
Indication	Antigène	Voie	Immunogénicité	Résultats
Dengue	Protéine DIII-C2 ou peptides	sc, im, ip	Réponse immune (Ab, T) Test de survie	positif
VHB	Protéine	in, sc, im	Réponse immune (Ab/T)	positif

Source : ABIVAX

Cet immunomodulateur a également démontré son extrême utilité dans le domaine des vaccins contre le cancer. Il a été démontré que l’immunisation de souris avec des antigènes associés à ABX196 induit une forte réponse des lymphocytes T CD8, un ralentissement de la croissance des tumeurs voire leur disparition complète, et une augmentation du taux de survie sur des modèles de tumeurs établies. Ces données mettent en lumière le potentiel d’ABX196 pour induire une réponse immune fonctionnelle, étendue et d’une grande efficacité contre un large éventail

d'antigènes aux propriétés différentes.

Toutefois, bien qu'efficace en modèle animal, il est démontré que l'utilisation de ces thérapies innovantes contre le cancer ne permet pas d'atteindre une réponse clinique, comme l'augmentation de la survie des patients. Il y a plusieurs explications à ces échecs thérapeutiques chez le patient.

La difficulté de définir un bon antigène cancéreux est l'une d'elles. Récemment il a été démontré que certaines chimiothérapies présentent des propriétés immuno-stimulatrices en produisant des antigènes in situ. En fait, leur utilisation induit une mort cellulaire des cellules cancéreuses qui libèrent des antigènes tumoraux, qui sont alors disponibles dans un environnement proche de la tumeur. Cette activité immuno-stimulatrice peut être alors utilisée comme source d'antigène et il est envisageable d'utiliser le potentiel immuno-stimulateur de thérapie ciblée en combinaison avec une chimiothérapie pour générer et/ou réveiller la réponse immunitaire spécifique à ce cancer. Dans un modèle murin de mélanome, la combinaison de l'ABX196 avec la doxorubicine démontre un effet synergique conduisant à la réduction de la croissance tumorale mais aussi à une augmentation de la survie des animaux traités.

Pour sa protection, la tumeur établit un environnement délétère pour la réponse immunitaire, dû en outre à l'expression de molécules inhibant la réaction immunitaire, appelés check-points. Bien que présents dans la tumeur ou circulants, les lymphocytes T CD8 ne sont pas capables de maintenir une réponse immunitaire efficace jusqu'à la régression de la tumeur chez des patients. Une thérapie innovante vise ces molécules à l'aide de composés appelés, check-point inhibiteurs. Leur utilisation clinique rencontre 20-25% de succès chez les patients. Des essais précliniques récents démontrent l'effet synergétique de l'ABX196 avec des composés immuno-oncologiques, en particulier le check-point inhibiteur, un anticorps anti-PD-1. Dans un modèle murin de mélanome où une thérapie contre PD-1 seule n'a aucun effet, la combinaison avec un vaccin thérapeutique comprenant ABX196 est à l'origine de non seulement une régression tumorale mais aussi une augmentation de la survie des animaux traités. Cet effet bénéfique d'ABX196 n'est pas seulement lié à son utilisation dans un vaccin thérapeutique mais aussi à l'utilisation de la molécule seule. Effectivement sa combinaison avec un anticorps anti-PD-1 démontre le même effet antitumoral que lorsque la molécule ABX196 est utilisée dans un vaccin.

En plus de son effet bénéfique en combinaison avec une chimiothérapie ou un check-point inhibiteur, ABX196 se montre efficace lors de sa combinaison avec la Sorafenib, qui est le traitement de référence dans l'hépatocarcinome. Dans un modèle murin orthotopique d'hépatocarcinome, l'addition d'ABX196 à la sorafenib relève le taux de survie des animaux de 50% à 92%.

Pour comprendre l'effet bénéfique de la combinaison de ABX196 avec d'autres composés, des marquages d'immunohistochimie sur les foies des souris non traitées versus traitées avec un composé seul ou avec la combinaison des deux molécules ont été étudiés. Ces marquages démontrent que le profil des cellules immunitaires infiltrantes change en fonction du traitement. En effet, lorsque les animaux sont non traités ou traités avec la Sorafenib seule, une large population de cellules non-fonctionnelles et inhibitrices constitue la majorité des cellules infiltrantes. Cependant suite au traitement avec l'anticorps anti-PD-1, la majorité des cellules sur exprime la molécule PD-1, effet déjà décrit dans la littérature. Suite au traitement avec ABX196, le profil immunitaire des foies présente un important infiltrat de cellules myéloïdes. Suite à ces traitements, très peu de cellules effectrices sont présentes. En revanche, suite au traitement avec la combinaison anti-PD-1 et ABX196, le profil des cellules infiltrantes change démontrant une majorité de cellules myéloïdes mais aussi des cellules T CD4 et CD8. Le traitement avec la combinaison permet donc de changer le type de cellules infiltrantes en diminuant la proportion de cellules non fonctionnelles ou inhibitrices en cellules effectrices.

Ces essais valident l'intérêt d'explorer les applications de l'ABX196 dans le domaine du traitement du cancer.

L'utilisation du composé ABX196 induit un effet bénéfique lorsqu'il est formulé en vaccin thérapeutique mais surtout celui-ci soutient et augmente l'effet des thérapies actuelles qu'elles soient classiques comme la chimiothérapie ou innovantes comme l'immuno-thérapie.

B. Essais cliniques et programmes de développement cliniques

Une première étude clinique a été réalisée chez des volontaires sains afin d'évaluer le profil de tolérance d'ABX196 et déterminer l'activité de ce dernier sur les populations NKT et l'effet sur la réponse anticorps anti-hépatite HBs. Trois différentes doses d'adjuvant, formulées avec un antigène HBs, ont été utilisées dans le cadre de cette étude. Un vaccin HBs adjuvanté commercialisé et l'antigène HBs seul ont été employés comme témoins.

Cette première étude clinique a validé l'activité et le mécanisme d'action chez l'humain. Chez tous les sujets immunisés par ABX196, les lymphocytes NKT sont activés. L'introduction de l'adjuvant ABX196 à l'agHBs, a induit des réponses anti-agHBs protectrices chez la majorité des sujets dès la première injection. Cependant des effets secondaires ont été observés avec les fortes doses d'ABX196. Les effets secondaires observés dans cette étude pourraient être potentiellement associés au passage d'ABX196 dans le foie et à l'activation et prolifération des lymphocytes NKT

hépatiques.

6.3.4.5 Stratégie de développement d'ABX196

ABX196 s'est révélé prometteur comme candidat de notre plateforme de stimulateurs immunitaires. Un important volume de données vient étayer son emploi dans plusieurs indications vaccinales, notamment en utilisation thérapeutique.

Le marché des stimulateurs immunitaires comme l'ABX196 se pose en terme d'accord de sous licence, dans la mesure où de tels composés ne peuvent se commercialiser que dans le cadre d'association. Ainsi, à ce jour, tous les acteurs du domaine des vaccins ont un besoin critique d'adjuvants augmentant la réponse cellulaire cytotoxique, qui permet de détruire les cellules infectées par des virus ou des cellules cancéreuses. Egalement, les associations de produits sont de plus en plus courantes en immuno- oncologie afin d'augmenter l'efficacité des traitements.

La Société a démontré que les effets secondaires, observés en clinique sont liés à la dose administrée ; mais aussi que ABX196 induit une réponse même à très faible dose. D'ailleurs la plus faible dose utilisée chez l'homme a généré une réponse sans effet secondaire. Il est donc possible de modifier la balance bénéfice/risque.

À la suite de résultats encourageants dans des modèles in vivo en cancérologie (association ABX196 et anti-PD-1), notamment dans un modèle d'hépatocarcinome, ABIVAX a repositionné ABX196 en immuno-oncologie et se prépare à lancer un essai clinique de phase I de preuve de concept dans l'hépatocarcinome avancé (combinaison ABX196 et anti-PD-1) avant la fin d'année 2018.

ABIVAX envisage la recherche de partenariat dans l'immuno-oncologie une fois les premiers résultats cliniques d'efficacité dans l'hépatocarcinome avancé atteints.

6.3.5 ABX544, un anticorps polyclonal contre l'infection contre l'Ebola

Plusieurs épidémies d'Ebola, à des degrés variables de gravité, ont éclaté depuis 1976. L'épidémie en cours qui a débuté au printemps 2014 est la plus grave jamais connue, avec à ce jour plus de 15 000 cas diagnostiqués et plus de 8 000 décès dans toute l'Afrique de l'Ouest, selon les données de l'OMS de décembre 2015. Certains cas d'infection ont été exportés vers les pays développés. L'OMS considère qu'une épidémie de très grande ampleur pourrait dépasser les frontières et éventuellement infecter les grandes villes des Etats-Unis et d'Europe.

A ce jour, aucun traitement ni vaccin ne permettent de prévenir l'infection ; depuis le début de l'épidémie de 2014, de nombreuses actions ont été entreprises, en vue de développer une approche soit thérapeutique, soit prophylactique. Il est en effet tout aussi important de développer des moyens thérapeutiques pour les malades infectés que prophylactiques pour les personnes très exposées (proches, contacts, soignants).

Les conséquences sanitaires, psychologiques et économiques d'une épidémie due au virus Ebola et de son éventuelle extension vers les pays développés sont d'un tel enjeu que la communauté internationale et en particulier les pays développés seront prêts à financer ce traitement à son juste prix par l'intermédiaire du WHO. Le coût de traitement d'un patient aux États-Unis est aujourd'hui estimé à 500 000 US\$.

6.3.5.1 Approche thérapeutique

Plusieurs anticorps monoclonaux sont en cours de développement et un mélange de trois anticorps monoclonaux (Zmapp) a montré une certaine efficacité. Ce mélange est produit dans des plants de tabac, avec toutes les difficultés et les limites des capacités de production qu'implique leur culture. Une adaptation à la production cellules de mammifères est en cours de développement. La sélection des spécificités essentielles des anticorps monoclonaux est cruciale pour assurer l'efficacité.

Approches concurrentes antivirales :

- Mapp Bio : mélange d'anticorps monoclonaux (Zmapp) : phase II/III avec non atteinte de plusieurs critères d'évaluation
- BioCryst : petite molécule (BCX 4430) : phase I
- Regeneron : mélange d'anticorps monoclonaux : phase I
- Genentech : mélange d'anticorps monoclonaux humanisés (Zmapp humanisé) : études précliniques

6.3.5.2 Approche prophylactique

Plusieurs vaccins candidats sont en cours de développement. Deux approches mettant en œuvre des virus vivants (adénovirus ou VSV) comme vecteur d'apport du vaccin, ont été testées dans une étude clinique de phase I chez des volontaires sains, avec des résultats prometteurs en termes de tolérance. Le vaccin candidat ChAd3, co-développé par NIAID et GSK à l'aide d'un adénovirus, contient des protéines de deux souches du virus Ebola (souches Soudan et Zaïre). Les essais cliniques de Phase II et III ont débuté en 2015, mais il sera difficile d'en démontrer l'efficacité, étant donné que la prévention de l'infection nécessiterait un essai clinique important. Seul le vaccin développé par MSD a pu démontrer une efficacité clinique dans un essai de phase III

Approches concurrentes vaccinales :

- NewLink/Merck : Vaccin monovalent contre la souche Zaïre produit à partir du virus de la stomatite vésiculaire (rVSV-ZEBOV) : Phase III avec données d'efficacité disponibles (lancement prévu en 2017)
- GSK : Vaccin recombinant un virus de chimpanzé inoffensif pour l'homme qui porte des fragments d'Ebola (ChAd3) : Phase II/III
- Crucell and Bavarian Nordic (Ebovac 2): Stratégie « Prime-Boost ». Le «prime» Ad26.ZEBOV, fabriqué par les laboratoires Janssen, transporte une protéine d'Ebola Zaïre via un virus du rhume humain. Dans le « boost » MVA-BN-Filo, développé par Bavarian Nordic, des protéines de trois types de virus Ebola et du virus de Marburg ont pour vecteur un virus dérivé de la variole : Phase II/III
- Profectus Biosciences : Vaccin monovalent contre la souche Zaïre produit à partir du Virus de la stomatite vésiculaire (VSV) : Phase I

6.3.5.3 Programme ABX544

L'utilisation d'anticorps polyclonaux de lapin, purifiés et neutralisants présente les avantages d'un bas coût de production, d'une rapidité de déploiement, d'une efficacité thérapeutique, et d'un profil de toxicité exceptionnels, et d'une probabilité de succès pharmaceutique, clinique et réglementaire élevée. Ces anticorps polyclonaux sont encore largement utilisés lors d'infection par les agents suivants : Diphtérie, Hépatite B et Rage ainsi que dans le traitement des personnes mordues/piquées par des animaux venimeux (serpents, scorpions...)

Sur la base de l'expertise précédemment acquise dans le développement d'anticorps polyclonaux employés dans la prévention des rejets de greffe, ABIVAX a décidé de développer des anticorps polyclonaux destinés au traitement des personnes infectées. ABIVAX est l'une des rares compagnies de biotechnologie internationales qui a l'expertise dans ce domaine.

Les immunogènes (protéines virales, principalement des protéines GP1 et GP2 issues du virus Ebola) sont produites selon la technique de protéines recombinantes à partir d'une séquence « consensus ». De plus, ABIVAX et l'INSERM ont convenu de collaborer sur le contrôle de l'activité des sérums de lapins.

Le plan repose sur les étapes suivantes :

- Production de glycoprotéines GP1et GP2 aux normes BPL[2],
- Injection de l'antigène purifié à des lapins SPF[3]
- Prélèvement du sérum
- Purification du sérum
- Production d'anticorps IgG entiers ou fragmentés (Fab ou F(ab')₂)
- Formulation et lyophilisation
- Des étapes spécifiques en matière de sécurité virale seront intégrées au processus de purification.

Après avoir discuté avec des universités ABIVAX a décidé de développer sa propre technologie de sélection de séquences et de production de protéines dans des cellules d'insectes. Un brevet a été déposé protégeant ainsi l'ensemble de la chaîne de production.

En 2017, ABIVAX a obtenu les avancées suivantes :

- Développement de procédé :
 - La production de la protéine GP a été développée en collaboration avec l'entreprise Expression Biotechnologies, spécialiste de la production de protéines recombinante en cellules d'insectes. Un procédé a été mis au point permettant d'atteindre de très bons rendements et de produire une

protéine répondant aux niveaux appropriés de qualité (structure, pureté) pour un usage en production au grade pharmaceutique.

- Différents protocoles d'immunisation de lapins avec la protéine GP ont été testés, en variant la dose injectée, le calendrier d'immunisation, les adjuvants utilisés. Ces protocoles ont permis de sélectionner les paramètres les plus critiques pour atteindre des niveaux d'anticorps polyclonaux significatifs.
- Le procédé de purification des anticorps polyclonaux à partir des sérums de lapins a été mis au point. Ce procédé est directement transposable à un grade de bonne pratique de fabrication et contient toutes les étapes garantissant le niveau de sécurité virale exigées par la réglementation pharmaceutique.
- Toxicité : des prétests pour évaluer la possibilité d'une réaction croisée des anticorps purifiés contre des tissus humains ont été menées. Les données n'indiquent pas de risque spécifique à ce stade.
- Activité neutralisante des anticorps :
 - Au travers de sa collaboration avec l'INSERM de Lyon, ABIVAX a eu accès à un laboratoire P2 pour l'évaluation de l'activité des sérums dans des tests in vitro : ces tests préliminaires sont réalisés sur des virus pseudo typés (virus de la stomatite vésiculaire VSV transformé pour présenter à leur surface la protéine GP du virus EBOLA) et permettent une première évaluation de l'activité des sérums produits en lapins et des anticorps purifiés à partir de ces sérums. Les titres neutralisants ont atteint, pour certains groupes de lapins immunisés, des niveaux significativement hauts dans ce test in vitro.
 - Des tests in vitro en laboratoire P4 ont donc ensuite été réalisés, pour évaluer in vitro le pouvoir neutralisant des anticorps contre des souches cliniques (Zaïre) du virus EBOLA : les résultats ont confirmé le pouvoir neutralisant des anticorps générés en lapins.

Si les résultats in vitro sont confirmés et consolidés par des preuves de concept dans un modèle animal pertinent (cochons d'inde ou macaque), le développement d'ABX544 se poursuivra par une évaluation toxicologique classique et le programme clinique se continuera par une étude de phase I chez des volontaires sains en vue d'évaluer la tolérance. L'évaluation de l'efficacité se fera ensuite chez des personnes infectées.

ABIVAX compte développer et produire en moins de 2 ans un produit thérapeutique pour les malades infectés par Ebola, également utilisable pour la prophylaxie chez les personnes au contact de malades infectés et les personnels soignants.

6.4 Organisation d'ABIVAX

6.4.1 Modèle et structure opérationnels

La stratégie de la société consiste à rechercher et développer des nouveaux agents thérapeutiques contre les infections virales et d'établir des partenariats à un moment adéquat du développement avec des autres sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies tout en gardant au cas par cas des droits de commercialisation pour certains territoires. L'objectif de la société est à terme d'exploiter directement au travers de sa propre organisation commerciale certains de ses produits dans des zones géographiques déterminées.

Pour ce faire, la Société dispose d'un centre de Recherche à Montpellier au sein du campus du CNRS, d'une équipe de développement et réglementaire à Paris et Montpellier et d'une fonction commerciale et de Business Development installée à Paris.

ABIVAX peut être qualifié de laboratoire bio-pharmaceutique au stade clinique, se consacrant à la découverte et au développement des composés antiviraux et immunologiques novateurs suivants :

Candidats-Médicaments / Produits	Propriété intellectuelle	Stade de développement actuel	Modèle de développement	Coûts associés	Revenus associés
ABX464 : Traitement du VIH/SIDA et des MICI	Produit issue de la plateforme technologique «antivirale» d'ABIVAX (copropriété de certains brevets avec le CNRS, l'Université de	La première étude de phase IIa menée à l'Ile Maurice et en Thaïlande par ABIVAX ayant pour objectif de démontrer l'effet antiviral de L'ABX464 est achevée.	Commercialisation au travers de distributeurs en Asie, en Afrique et en Amérique Latine	Redevances dues au CNRS, l'Université de Montpellier, l'Institut Curie	Chiffre d'affaires généré par les ventes de l'antiviral par les distributeurs
			Licence accordée en Europe, aux	Coût de fabrication de	

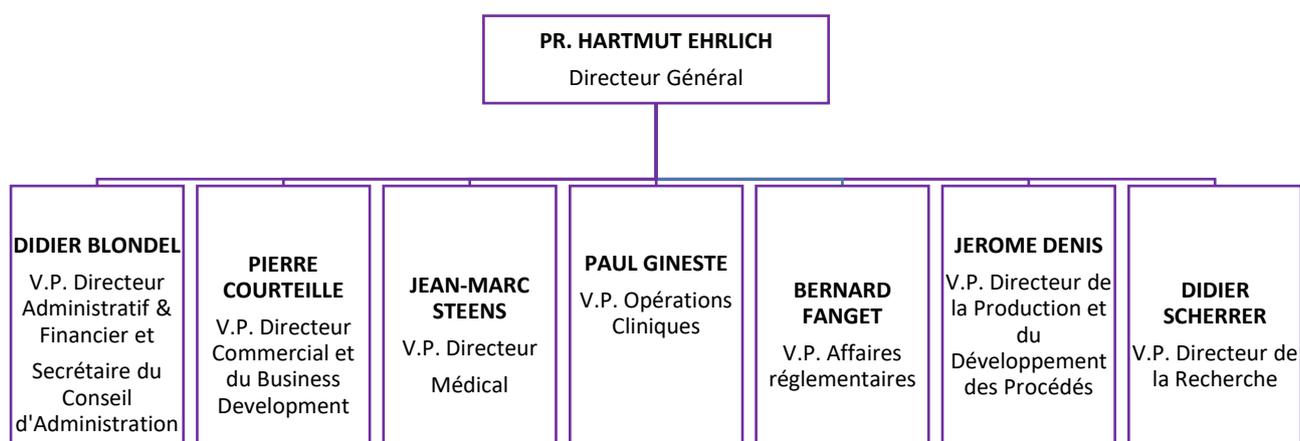
	Montpellier et de l'Institut Curie)	<p>Les résultats préliminaires ont été communiqués à la CROI en février 2016. Les résultats finaux seront publiés vers la fin de l'année 2016.</p> <p>La deuxième étude de phase IIa ayant pour objectif de démontrer l'effet à long terme de l'ABX464 est actuellement conduite en France, Espagne et Belgique.</p> <p>Les résultats intermédiaires ont été publiés le 2 Mai 2017.</p> <p>Résultats de la première cohorte de patients de la troisième étude de phase IIa traités par ABX464 durant un mois sont publiés le 28 septembre 2017</p> <p>Cohorte de patients traités par ABX464 durant trois mois en cours.</p> <p>Etude de phase IIa dans la rectocolite hémorragique en cours</p>	Etats-Unis et au Japon à un laboratoire pharmaceutique	l'antiviral ABX464	Revenus d'un contrat de licence (paiements à la signature, d'étapes et royalties sur les ventes une fois le produit commercialisé)
ABX196 : Agent immuno stimulant pour l'immuno-oncologie et l'immuno-virologie	Produit issue de la plateforme technologique « Stimulation Immunitaire » d'ABIVAX et d'une licence du Scripps Research Institute, à l'Université de Chicago et à la Brigham Young University	<p>ABIVAX conduit actuellement des études précliniques pour les applications en immuno-oncologie (molécule anti-cancéreuse + ABX196)</p> <hr/> <p>ABIVAX prévoit de lancer une étude clinique de preuve de concept dans l'hépatocarcinome avancé, associant ABX196 + Anti-PD1</p>	<p>Licence accordée à un laboratoire pharmaceutique après validation de la preuve de concept</p> <hr/> <p>Commercialisation via des distributeurs et/ou License accordée à un laboratoire pharmaceutique</p>	Redevances dues au Scripps Research Institute, à l'Université de Chicago et à la Brigham Young University	<p>Revenus d'un contrat de licence (paiements à la signature, d'étapes et royalties sur les ventes une fois le produit commercialisé)</p> <hr/> <p>Revenus générés via les ventes via des distributeurs et/ou revenus d'un contrat de licence (paiements à la signature, d'étapes et royalties sur les ventes une fois le produit commercialisé)</p>

ABX544 : Traitement d'Ebola	Technologie mise en œuvre par ABIVAX	Stade préclinique	Non arrêté à ce stade de développement (entre développement en propre et licence) et sera fonction des résultats précliniques		
Traitement de la Dengue	Produit issu de la plateforme technologique « Antivirale » d'ABIVAX (Copropriété de certains brevets avec le CNRS, l'Université de Montpellier et de l'Institut Curie)	Recherche	Non arrêté à ce stade de développement (entre développement en propre et licence) et sera fonction des résultats précliniques	Redevances dues au CNRS, l'Université de Montpellier, l'Institut Curie	Fonction du modèle de développement

6.4.2 Organigramme d'ABIVAX

ABIVAX dispose d'une équipe dirigeante forte d'une grande expérience internationale, ainsi que d'un conseil d'administration et d'un comité scientifique de classe internationale, qui permettront à la Société d'obtenir une nouvelle dimension (se référer au paragraphe 14.1 du présent document de référence).

Organigramme d'ABIVAX :



Biographies de l'équipe dirigeante :

Prof. Dr. Hartmut J. Ehrlich, Directeur Général

Hartmut Ehrlich est directeur général d'ABIVAX. Médecin, il travaille depuis 30 ans au sein d'universités et de l'industrie biopharmaceutique (dont 20 ans au sein de Baxter et Sandoz (désormais Novartis)). Il a vécu et travaillé aux Etats-Unis (Eli Lilly et Département de Médecine de l'Université de l'Indiana), aux Pays-Bas (Laboratoire Central de la Croix Rouge néerlandaise), en Allemagne (Fondation Max Planck, Sandoz, Baxter), en Suisse (Sandoz), en Autriche (Baxter) et en France (ABIVAX). Au cours des sept années précédant son arrivée chez ABIVAX en décembre 2013, Hartmut Ehrlich a mis en place et développé avec succès le portefeuille R&D de Baxter BioSciences, avec plus de 50 programmes de développement précliniques et cliniques. Il fut à l'origine de l'obtention de nombreuses autorisations réglementaires dans différents domaines (hémophilie, thrombose, immunologie, neurologie, oncologie, bio-chirurgie ou vaccination). Hartmut Ehrlich a écrit et co-écrit plus de 120 publications. En 2011, Hartmut fut nommé « Professeur » par le Président autrichien et par le Ministre autrichien de la Science et de la Recherche, et a reçu le titre de « Professeur Adjoint » de l'université du Danube, Krems, en basse Autriche en 2013.

Didier Blondel, Vice-Président Directeur Administratif & Financier et Secrétaire du Conseil d'Administration

Didier Blondel occupait depuis 2012 le poste de Directeur Financier de Sanofi Pasteur MSD, co-entreprise de Sanofi et Merck basée à Lyon et leader européen des vaccins humains. Auparavant, il a occupé durant près de 20 ans d'importants postes en finance au sein du groupe Sanofi, aux Opérations Commerciales et à la R&D, dont il fut le Directeur Financier Global. Didier Blondel a démarré sa carrière en tant qu'auditeur chez Price Waterhouse Coopers après avoir obtenu son diplôme à l'Institut Commercial de Nancy. Il est également titulaire d'une Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières de l'Université de Nancy II et d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Comptables et Financières.

Pierre Courteille, Vice-Président Directeur Commercial et du Business Development

Pharmacien, et diplômé du MBA de l'Université de Chicago Booth, Pierre Courteille cumule plus de 20 ans d'expérience dans les fonctions marketing et vente du secteur pharmaceutique en France et au Japon où il a travaillé 13 ans. Au sein de Sanofi-Pasteur Japon et de sa coentreprise avec Daiichi, Pierre Courteille a notamment mis œuvre en tant que Marketing Manager les activités de pré-lancement des vaccins Hib/méningite et IPV/polio. Début 2005, Pierre Courteille prend la Présidence de Guerbet Japon & la Vice-Présidence de GUERBET Asie. Il assure avec succès la mise en place, le déploiement de la filiale Japonaise ainsi que le développement des autres filiales asiatiques de Guerbet. A partir de 2009, Pierre Courteille assure la responsabilité de Vice-Président des Ventes pour l'Asie, l'Amérique Latine et l'EMEA et il atteint l'objectif ambitieux d'optimisation de la performance commerciale avec un remaniement réussi des structures déficitaires dans ces trois zones. Avant de rejoindre ABIVAX, Pierre Courteille assurait depuis 2012 la fonction de Senior Vice-Président Commercial (Marketing et Ventes) pour Guerbet et CEO de MEDEX (société de dispositifs médicaux détenue par Guerbet).

Jean-Marc Steens, Vice-Président Directeur Médical

Jean-Marc Steens est médecin et dispose d'une expérience de 30 ans dans l'industrie biopharmaceutique. Après l'obtention de son diplôme en médecine, il a suivi une formation postdoctorale dans le domaine de la santé publique à l'Université catholique de Louvain (Belgique). Le Dr. Steens a débuté sa carrière chez Sandoz en Belgique et a ensuite rejoint Glaxo où il est resté plus de 20 ans. Pendant ces années, il a occupé différents postes de direction en Europe comme aux États-Unis, axés principalement sur les maladies virales, notamment sur le SIDA mais aussi l'hépatite B, dans les domaines du développement clinique et des affaires médicales à l'échelle mondiale. En 2009, le Dr. Steens a été nommé au poste de Vice-Président et Directeur Médical International de ViiV Healthcare, où il était responsable de la création et la gestion de départements médicaux en Europe de l'Est, Asie et Amérique latine. Depuis 2013, le Dr. Steens a travaillé en tant que consultant pour plusieurs entreprises de l'industrie pharmaceutique comme Novartis. Le Dr. Steens est membre des conseils consultatifs sur le HIV, ainsi que des comités scientifiques comme ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du National Institutes of Health (Etats-Unis).

Paul Gineste, Vice-Président Opérations Cliniques

Paul apporte plus de 20 ans d'expérience en développement clinique et stratégique au sein de sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie internationales. Paul a débuté sa carrière au sein de Boehringer Ingelheim en tant que International Clinical Trials Manager avant de prendre le poste de Head of Clinical R&D chez Altana Pharma en 2003. En 2007, Paul a été nommé Directeur of Clinical Studies chez AB Science où il a mené des développements cliniques précoces sur l'inhibiteur de la tyrosine-kinase aux Etats-Unis et en Europe. En 2013, il rejoint Theravectys, une entreprise issue de l'Institut Pasteur et spécialisée dans les vecteurs lentiviraux en tant que Executive VP, Clinical Development. Paul a rejoint ABIVAX en 2015 en tant que Head of Clinical Operations. Il est titulaire d'un doctorat en pharmacie de l'Université de Rouen, France et d'un master en droit de l'Université de Paris XI.

Bernard Fanget, Vice-Président Affaires réglementaires

Bernard Fanget a plus de 30 ans d'expérience industrielle dans le développement des vaccins et protéines recombinantes. Il occupe depuis 2005 le poste de Vice-Président des affaires pharmaceutiques chez Neovacs. Il était auparavant Vice-Président Senior en charge du développement pharmaceutique chez Flamel Technologies, et Vice-Président Corporate, division d'Industrialisation Globale, chez Sanofi-Pasteur. M. Fanget a développé plusieurs technologies de production à grande échelle et a obtenu l'enregistrement de nombreux vaccins. Il est membre de nombreux groupes de travail au sein de l'Organisation mondiale de la santé. Il est diplômé de Biochimie de l'Université de Lyon, France

Jérôme Denis, Vice-Président Directeur de la Production et du Développement des Procédés

Jérôme DENIS a plus de 10 d'expérience dans le développement pharmaceutique et la production de médicaments, à usage clinique ou commercial. Il a débuté sa carrière comme responsable de projet au Canada et en France au sein de programmes ciblant différentes maladies infectieuses. Il a ensuite rejoint imaxio (Lyan, France) en 2009, comme Exécutif Responsable du Développement puis Directeur Associé du Développement : il a initié et piloté avec succès plusieurs projets de transferts et développement de procédés. Il a rejoint ABIVAX en 2014 comme Directeur de la production, en charge de mettre en place et coordonner toutes les opérations de développement de procédé et de fabrication, lia également piloté l'approvisionnement et la distribution des IMP (Investigational Medicinal Products) pour les études cliniques menées par ABIVAX en France et en Europe. Il est titulaire d'un Ph.D. en Immunologie et Microbiologie à l'université Laval (Québec, Canada).

Didier Scherrer Ph.D., Vice-Président Directeur de la Recherche

Didier Scherrer, avant de rejoindre ABIVAX, cumulait les fonctions de Directeur Général et de Directeur Scientifique de Splicicos. Docteur en Pharmacologie Moléculaire, il a effectué ses études post doctorales à la Harvard Medical School puis à la Stanford University School of Medicine. Directeur de Recherches chez Entelos (Californie – USA) de 2000 à 2005, il a ensuite rejoint la Direction de la Recherche d'Astra-Zeneca en tant que Directeur Associé (Pathways Capability – Discovery Enabling Capabilities and Sciences) puis en tant que Directeur de la Recherche chez LFB Biotechnologies, où il dirigeait une équipe d'une cinquantaine de scientifiques en charge de développer le portefeuille de protéines thérapeutiques dans les domaines de l'oncologie, des maladies auto-immunes et de l'onco-hématologie. Il est l'auteur de nombreuses publications et de présentations dans le domaine de la biologie des systèmes appliqué à la recherche et au développement de nouveaux médicaments.

Conseil d'Administration :

- **Dr. Philippe Pouletty**, MD, PhD, Président du Conseil d'Administration d'ABIVAX, Directeur Général - Truffle Capital
- **Joy Amundson**, Ancienne Présidente de Baxter BioScience
- **Dr. Claude Bertrand**, Pharm.D, PhD, Directeur Général R&D de Servier
- **Jean-Jacques Bertrand**, Ancien Président du Conseil d'Administration de Pierre Fabre et Directeur Général d'Aventis Pasteur
- **Dr. Dominique Costantini**, MD, Directeur Général Ose Pharma, ancienne Dirigeante au sein d'Aventis Pharma
- **Dr. Antonino Ligresti**, MD, Ancien Président de Générale de Santé
- **Dr. Carol Brosgart**, MD, Professeur de Médecine, Epidémiologie et Biostatistiques au sein de l'Université de Californie à San Francisco, ancienne Vice-Présidente Recherche Clinique de Gilead Sciences,
- **Christian Pierret**, Avocat Associé August Debouzy, ancien Ministre français de l'Industrie
- **Corinna Zur Bosen-Thomas**, Ancienne Directrice Juridique de Baxalta International

Comité scientifique :

- **Prof. Luc Teyton M.D., Ph.D.**, directeur du département d'immunologie du Scripps Research Institute, à La Jolla, États-Unis (président du comité scientifique)
- **Prof. Christoph Huber, M.D.**, ex-directeur, département d'hématologie-oncologie de l'Université de Mayence, co-fondateur et membre du conseil d'administration de BioNtech, Mayence, Allemagne
- **Dr. Jean-Paul Prieels**, ancien vice-président de la R&D de GSK Biologics, à Rixensart, Belgique
- **Prof. Lawrence Stanberry, M.D., Ph.D.**, directeur du département de pédiatrie du Collège des médecins et chirurgiens de l'Université Columbia, à New York, États-Unis
- **Prof. Jamal Tazi, PhD**, directeur du département de génétique moléculaire, CNRS et Université de Montpellier, France
- **Prof. Christian Trepo, M.D., Ph.D.**, département d'hépatogastroentérologie, à l'Hôpital universitaire de Lyon et ancien directeur de l'unité de recherche sur l'hépatite à l'INSERM, à Lyon, France
- **Prof. Christian Bréchet, M.D., Ph.D.**, ancien directeur général de l'Institut Pasteur, à Paris, France

- **Prof. Ian McGowan, M.D., Ph.D.**, département de gastroentérologie, hépatologie et nutrition à la faculté de médecine de l'Université de Pittsburg aux Etats-Unis et ancien président du comité consultatif de la FDA sur les médicaments antiviraux

6.5 Situation juridique de la Société durant l'exercice écoulé

6.5.1 Contrat de liquidité

A partir du 26 juin 2015 et pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction, la Société a confié la mise en œuvre d'un contrat de liquidité d'un montant de 1.000.000 euros à la société Tradition Securities and Futures.

Ce contrat de liquidité en date du 25 juin 2015 a été établi conformément aux dispositions prévues par le cadre juridique en vigueur et notamment les dispositions du règlement européen 2273/2003 du 22 décembre 2003, des dispositions des articles L225-209 et suivants du Code de commerce, les dispositions du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers, de la décision AMF du 21 mars 2011 et est également conforme à la Charte de déontologie modifiée par l'Association des Marchés financiers le 8 mars 2011.

Au 31 décembre 2017, le nombre d'actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité était de 34.050 actions acquises pour une valeur de 384 992€. Aucune dépréciation n'a été constatée au 31 décembre 2017 concernant les titres auto-détenus. Le solde du contrat de liquidité s'élevait au 31/12/2017 à 336 617,93 €.

6.5.2 Augmentation du capital social

Se référer au paragraphe 21.1.7 du présent document de référence.

6.5.3 Emission d'instruments financiers dilutifs

Se référer au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

6.6 Politique de la Société en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale

6.6.1 Politique générale en matière d'environnement

Les activités de la Société se déroulent dans des bureaux et des laboratoires dont les propriétaires et opérateurs (Sogelym - Dixence pour le siège situé au 5, rue de la Baume 75008, au CNRS-Campus Languedoc Roussillon pour le laboratoire de recherche et développement de Montpellier) sont rigoureux sur les impacts environnementaux des activités qui se déroulent sur les sites qu'ils gèrent.

Les activités de Recherche et Développement sont encadrées par une réglementation stricte qui vise entre autres à éviter des contaminations environnementales et la Société applique cette réglementation.

Compte tenu de la nature des activités et de la taille de la Société, il n'existe toutefois pas de service interne de gestion de l'environnement. La Société n'est pas soumise à des procédures de certification spécifiquement environnementales. Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement. La Société n'a pas versé d'indemnité au cours de l'exercice en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.

Toute personne localisée sur le site de Montpellier, reçoit à son arrivée une formation par le CNRS afin de les sensibiliser sur une problématique environnementale.

La Société mettra en œuvre en fonction des besoins tous les moyens nécessaires à la prévention des risques environnementaux et des pollutions. Au cours de l'année 2017, la Société n'a pas eu besoin de déployer des moyens au vue de la prévention des risques environnementaux et des pollutions.

6.6.1.1 Pollution et gestion des déchets

Les activités de recherche et développement sous-traitées ou réalisées par la Société peuvent impliquer le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux et biologiques et se traduisent par des émissions de gaz à effet de serre et d'agents chimiques notamment concourant à l'acidification de l'eau, de l'air et des sols. Ces impacts restent dans les limites autorisées par la réglementation applicable.

Etant entendu que le laboratoire de Montpellier est réservé à la manipulation de produits biologiques et chimiques dans le cadre des activités de Recherche et Développement de la Société, des précautions de manipulation et recyclage de déchets ont été mises en œuvre de manière à ce qu'aucun rejet significatif dans l'air, dans l'eau ou dans les sols ne soit susceptible d'affecter gravement l'environnement.

De même, il n'y a pas de stockage de produits dangereux pour l'environnement, y compris hydrocarbures, le chauffage des locaux étant électrique.

6.6.1.2 Les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets

Concernant le laboratoire de Montpellier, étant donné qu'il est directement hébergé dans les locaux du CNRS, nos activités bénéficient des actions mises en place par le CNRS pour le recyclage des déchets.

Les autres déchets sont évacués par les services de collectes de la ville. Ils se limitent à des déchets non dangereux.

Compte-tenu de la mutualisation de notre laboratoire de Montpellier avec le CNRS, aucune information quantitative n'est disponible à ce jour.

Le site de Paris sous-traite le recyclage des appareils informatiques ainsi que les cartouches d'encre des imprimantes.

Compte tenu des activités de la Société, aucune nuisance sonore ou toute autre forme de pollution spécifiques autres que celles déjà abordées ci-dessus, n'est à déplorer.

6.6.1.3 Utilisation durable des ressources (eau - énergie)

Les activités non sous-traitées de la Société génèrent une consommation en eau, matières premières et énergie standard dans la mesure où elles sont conduites dans des bureaux et laboratoire. Elles ne génèrent pas d'impact significatif en matière d'utilisation du sol.

Etant donné que la Société n'a aucune activité industrielle, les consommations de matières premières associées ne sont pas significatives. Dès lors le consommable majeur de l'entreprise est le papier.

Les collaborateurs sont sensibilisés aux économies de papier et, les photocopieurs étant d'ailleurs paramétrés pour des impressions recto-verso.

La société estime que sa consommation d'eau pour son site de Paris pour l'année 2017 s'est élevée à 104 m3 d'eau*. L'approvisionnement en eau de la Société étant assuré sur chaque site par le réseau général d'alimentation en eau potable, il n'existe aucune contrainte particulière d'approvisionnement.

La société estime que sa consommation d'électricité pour son site de Paris pour l'année 2017 s'est élevée à 28 984 kWh.

Aucune mesure n'a été mise en œuvre pour améliorer l'efficacité énergétique, par-delà la sensibilisation des collaborateurs aux économies d'énergie.

Nous veillons tout particulièrement à éteindre systématiquement tout éclairage inutile.

La nature des activités de la Société n'entraîne donc pas de risque significatif pour l'environnement ou l'utilisation durable des ressources.

Les consommations d'eau et d'électricité pour le site de Montpellier dépendent du CNRS et ne sont pas connues par la Société à ce jour.

*La méthodologie de calcul a été changée grâce à l'obtention de données plus fiables

6.6.1.4 Contribution à l'adaptation et à la lutte contre le réchauffement climatique

La Société estime qu'un réchauffement climatique n'aurait pas d'impact significatif sur ses activités.

Les rejets de gaz à effet de serre de la Société proviennent essentiellement de ses consommations d'énergie et des transports de ses collaborateurs.

De ce fait, les rejets en CO2 de la Société ne sont pas significatifs et donc actuellement non quantifiés.

6.6.1.5 Lutte contre le gaspillage alimentaire

La Société ne dispose pas d'installation de repas en propre au sein de ses locaux. Elle propose à ses collaborateurs de se rendre à la cantine de la FNSEA pour son site de Paris et à celle du CNRS pour son site de Montpellier. Au vu des effectifs et de la configuration géographique de la Société, la politique de la Société ne peut donc entraîner un impact significatif sur la lutte contre le gaspillage alimentaire.

6.6.1.6 Biodiversité

Etant donné les moyens limités dont elle dispose, mais malgré l'intérêt qu'elle y porte, la Société n'a engagé aucune action relative à la préservation de la biodiversité.

Tranche d'âge	H	F	TOTAL
< 21 ans			
De 21 à 25 ans			
De 26 à 30 ans	0	3	3
De 31 à 35 ans	1	2	3
De 36 à 40 ans	2	5	7
De 41 à 45 ans	0	1	1
De 46 à 50 ans	3	1	4
De 51 à 55 ans	1	2	3
56 ans et plus	3	0	3
Total	10	14	24

La moyenne d'âge est de 43, 6 ans en décembre 2017, elle était de 43,5 ans au 31 décembre 2016.

Enfin, l'âge minimum est de 28 ans et l'âge maximum de 73 ans au 31 décembre 2017

6.6.1.7 Effectif par site

Paris	13
Montpellier	11
Total	24

6.6.1.8 Evolution des effectifs

	31/12/2016	31/12/2017
Cadres	20	21
Non Cadres	3	2
Mandataire Social	1	1
Total	24	24

6.6.1.9 Répartition par sexe

	31/12/2016	31/12/2017
Hommes	10	10
Femmes	14	14
Total	24	24

Au 31 décembre 2017, 58,3 % des collaborateurs sont des femmes et 41.7 % sont des hommes, stable par rapport au 31 décembre 2016.

6.6.1.10 Embauches, départs et licenciements :

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2017 :

- 1 salarié CDI a quitté l'entreprise (démission), 1 salarié CDI a été embauché en Janvier 2017
- 1 salariée dont le CDD s'achevait en janvier, a été réembauchée en CDI en mai

6.6.1.11 Organisation du travail

L'organisation du temps de travail est régie par un accord signé en 2016. Tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée Indéterminée, à temps plein, à l'exception d'un salarié, employé à temps partiel :

- 6 salariés ont un statut de cadre dirigeant
- 15 salariés ont un statut cadre travaillent sous le régime du forfait jours
- 1 salariée travaille 35 heures par semaine
- 1 salariée travaille sur la base d'un forfait horaire annualisé

6.6.1.12 Bilan des accords collectifs

L'entreprise applique la convention collective de l'industrie pharmaceutique. Un accord d'entreprise sur l'organisation du temps de travail a été signé le 1^{er} septembre 2016.

Ainsi, l'année 2017 a été la première année d'application de l'accord sur le temps de travail, avec un bilan très positif, tant du point de vue des salariés que de la Direction de l'entreprise.

6.6.1.13 Absentéisme, accidents du travail et maladies professionnelles

En 2017, l'entreprise totalise 264 jours d'absentéisme, dont 238 jours concernent un arrêt prolongé suite à un accident de trajet. Les autres absences sont de faible durée.

6.6.1.14 Rémunérations

Les rémunérations mensuelles moyennes brutes par niveau en 2017 sont indiquées dans les tableaux ci-dessous. Cette rémunération moyenne mensuelle (salaire de base brut) s'entend hors primes, avantages en nature et paiements en action pour les salariés présents au 31 décembre 2017 (hors mandataire social).

	Moyenne 2016/mois	Moyenne 2017/mois
Cadres Dirigeants	13 746 €	14 534 €
Cadres	4 855 €	5 201 €
Non Cadres	2 282 €	2 411 €

L'enveloppe utilisée en 2017 pour les augmentations salariales a été de 2.5 % de la masse salariale brute. Cette enveloppe a été distribuée sous forme d'augmentations individuelles et de primes exceptionnelles.

Les salariés cadres bénéficient tous d'une rémunération fixe et variable. La rémunération variable est calculée sur la base d'un pourcentage allant de 10 à 40 % de la part fixe annuelle brute. Elle est versée en une seule fois, son montant dépend de l'atteinte d'objectifs annuels préalablement fixés par la Direction et communiqués à chaque salarié.

Tout salarié CDI bénéficie en outre de l'attribution de BCE au plus tard après un an d'ancienneté dans la société.

Le Directeur Général bénéficie d'un avantage en nature (véhicule).

6.6.1.15 Relations professionnelles

Les élections des Délégués du Personnel ont été organisées en 2015. Depuis l'élection, des réunions de délégués du personnel ont lieu tous les mois.

La Société n'a pas de représentation syndicale.

6.6.1.16 Conditions d'hygiène et de sécurité

La Société ABIVAX a pour objet la recherche et le développement de nouveaux médicaments destinés au traitement de certaines maladies infectieuses. Les activités de recherche sont regroupées autour du centre de recherche situé à Montpellier à l'intérieur du campus CNRS Languedoc Roussillon. Les services généraux et les activités liées au développement clinique et au réglementaire sont gérés à partir du siège social parisien.

A noter que l'ensemble des opérations liées au développement clinique, incluant les activités de fabrication des médicaments expérimentaux, sont sous-traitées à des prestataires de service dûment audités par notre service de qualité conformément aux bonnes pratiques de qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique.

En conséquence, la Société ne considère pas qu'elle expose ses employés à des risques particuliers. Par ailleurs, la Société forme certains de ses ingénieurs aux différentes normes spécifiquement relatives aux BPC (bonnes pratiques cliniques) et BPL (bonnes pratiques de laboratoires). Enfin, une analyse de la pénibilité individuelle a été réalisée en 2017 au titre de 2016 conformément à la législation en vigueur. Cette pénibilité a été réalisée sur Paris, Orsay et Montpellier. Le site d'Orsay est rattaché administrativement au site de Montpellier.

Les effectifs s'élevant à 24 personnes au 31 décembre 2017, la Société n'a pas de Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT).

Au cours de l'année 2017, aucun accord n'a été signé en matière de santé et de sécurité au travail.

Aucune maladie professionnelle n'est intervenue au cours de l'année 2017. Un accident de trajet a été constaté au cours de l'année 2017.

6.6.1.17 Formation

La Société est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année. Les besoins en formation sont définis dans le cadre de décisions d'entreprise, le stage de formation ayant pour objectif de développer les compétences du collaborateur pour le rendre plus performant et/ou plus préparé (changement de logiciel, etc.) aux évolutions de l'organisation.

En 2016, la dépense de formation s'est élevée à 19314 €, correspondant à 329 heures de formation, réalisées par les salariés, en progression par rapport à l'année 2015.

En 2017, l'engagement formation de l'entreprise représente 20162 € correspondant à 544 heures de formation. L'accent a été mis en particulier sur les formations en langue, avec mobilisation de 275 heures sur le compte personnel de formation.

Au total 8 personnes ont suivi une formation sur l'année 2017, soit 1/3 de l'effectif de la société.

6.6.1.18 Egalité hommes-femmes

La Société s'attache à respecter les conditions relatives à la représentativité équilibrée entre les hommes et les femmes au sein du conseil d'administration, en conformité avec la loi n°2011-103 du 27 janvier 2011.

La Société a engagé de longue date une action de recrutement d'administratrices femmes. A ce jour 4 administratrices sont nommées.

6.6.1.19 Emploi et insertion des travailleurs handicapés

Bien que sensible à cette question, l'entreprise n'emploie pas de travailleur reconnu handicapé.

Elle reste très ouverte aux opportunités permettant l'emploi ou l'insertion de personnes handicapées, malgré les contraintes liées à la spécificité de son activité et à son faible effectif.

6.6.1.20 Lutte contre les discriminations

La Société n'a pas encore mis en place de mesures spécifiques pour lutter contre la discrimination. Aucun cas n'a été à ce jour signalé. Cependant si un cas de discrimination se présentait, la Société engagerait des mesures adéquates.

Promotion et respect des stipulations des conventions OIT relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants :

Etant entendu que les sites de la Société sont implantés en France, ABIVAX est soumise à la loi française et l'applique. Les stipulations des conventions de l'OIT ne représentent pas d'enjeu particulier pour ABIVAX.

6.6.2 Informations Sociétales

La Société respecte la réglementation en faveur de la lutte contre les discriminations et la promotion des diversités.

Impact territorial, économique et social de l'activité :

La Société emploie 24 personnes. Ces emplois constituent sa contribution directe à l'emploi local, à laquelle s'ajoute l'impact de leur famille, et les retombées indirectes en matière d'emplois et d'activité économique chez ses prestataires et fournisseurs.

Cependant, compte-tenu de sa taille et de son implantation en zones urbaines, la Société évalue que son impact en matière d'emploi et de développement régional ainsi que sur les populations riveraines et locales, n'est pas significatif pour la zone concernée et n'a pas identifié d'enjeu spécifique sur le sujet.

Relations avec les personnes ou organisations intéressées par l'activité de la Société (associations d'insertion, établissements d'enseignement, association de défense de l'environnement, association de consommateurs et populations riveraines) :

Les conditions du dialogue avec ces personnes ou organisations : compte tenu de la taille de la Société, et du nombre limité de ses collaborateurs, aucune relation particulière n'a été établie avec les parties prenantes de la Société. Pour autant les dirigeants sont à l'écoute des attentes que certaines de ses parties prenantes pourraient formuler, telles que les universités, les écoles ou encore les collectivités locales

Les actions de partenariat ou de mécénat : la Société n'a pas versé d'argent aux œuvres sociales en 2017.

Sous-traitance et fournisseurs : ABIVAX dépend de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique et préclinique) pour le développement de ses études. De plus, la Société dépend de tiers pour la fabrication et la fourniture de tout produit.

Lors de la sélection de nouveaux partenaires, les dirigeants de la Société vérifient les états financiers, la solvabilité, et la réputation de ceux-ci, sans pour autant s'appesantir sur leurs enjeux sociaux et environnementaux. Ainsi, la politique achat n'intègre pas explicitement à ce jour la prise en compte des enjeux sociaux et environnementaux.

Les contrats liant ABIVAX à ses cocontractants ne comportent pas de dispositions relatives aux pratiques éthiques, environnementales et sociales au-delà des exigences réglementaires applicables.

Cependant, aucune problématique d'ordre éthique liée aux pratiques de ses cocontractants n'a été révélée en 2017.

Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines : Les activités RH sont aujourd'hui centralisées dans la Société. La Société travaille néanmoins avec des prestataires spécialisés (la gestion des paies et déclarations sociales).

Loyauté des pratiques - Attention portée à la sécurité des patients et des consommateurs : Conformément à la réglementation et au référentiel (« bonnes pratiques ») en vigueur qui régissent les activités de développement clinique, la responsabilité d'ABIVAX est engagée vis-à-vis des volontaires sains ou patients qui librement consentent à participer aux essais cliniques initiés par la société. Cette responsabilité couvre les aspects pharmaceutiques liés au produit mais aussi ceux liés au statut de promoteur d'essais cliniques. Elle concerne plus particulièrement la survenue d'effets indésirables alors même que les prescriptions et procédure prévues par le protocole ont été respectées. Cette responsabilité s'applique notamment en cas d'effets indésirables survenant tardivement après l'arrêt du traitement, et ce dès qu'une relation de causalité entre la survenue de l'évènement et le produit d'expérimentation est avérée.

Afin de garantir pleinement la sécurité des volontaires dans ses essais, ABIVAX se conforme strictement à la réglementation en vigueur dans chacun des pays qui autorise ses essais mais aussi aux principes de bonnes pratiques (Bonne Pratiques Cliniques définies par la Commission Internationale d'Harmonisation) et charte éthique (Déclaration d'Helsinki) qui encadrent le développement clinique international. Le respect de ce cadre réglementaire est surveillé de façon continue par les activités de monitoring et de contrôle de qualité mises en place et conduites par ABIVAX ou, sous sa responsabilité, par ses partenaires. Il est de plus régulièrement évalué et ce de façon indépendante par le département Assurance Qualité ainsi que par les Autorités Compétentes sous la forme d'audits et d'inspections.

Dans le but de prévenir des comportements déviants, la Société a mis en place des procédures qui régissent la conclusion des contrats avec des tiers. Dans le cadre de ces procédures, plusieurs fonctions sont appelées à valider ces accords dans leur principe et leur contenu. En effet, des seuils de validation sont mis en place à partir de certains montants d'achats et un audit qualité peut être réalisé pour certains tiers et fournisseurs. Cet audit devra déterminer la pertinence du service proposé par rapport au besoin, revoir le contrat puis suivre à long terme des prestations selon le cahier des charges.

Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme : nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard

6.6.3 Informations Sociétales Rapport du Commissaire aux comptes désigné organisme tiers-indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales

ABIVAX S.A

Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2017



Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2017

Aux actionnaires,

ABIVAX S.A.
5 rue de la Baume,
75008 PARIS

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société ABIVAX S.A, désigné organisme tiers indépendant et accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1060 (portée disponible sur le site www.cofrac.fr), nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2017, présentées dans le rapport de gestion (ci-après les « Informations RSE »), en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au Conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R.225-105-1 du code de commerce, préparées conformément au « Protocole de reporting RSE » utilisé par la société (ci-après le « Référentiel ») et disponible sur demande au siège de la société.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L.822-11-3 du code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques et des textes légaux et réglementaires applicables.

Princetalle/Housser/Coopers & Lybrand, 63, rue de Valenciennes, 92000 Nanterre - Seine-Saint-Denis
Téléphone: +33 (0)1 57 57 58 59, Fax: +33 (0)1 57 57 58 60, www.pwc.fr

Société d'expertise comptable inscrite au tableau de l'ordre de Paris - Ile de France. Société de commissariat aux comptes membre de la compagnie régionale dénommée. Créée par Acturis. Inscrite au registre de 2 115 463 4. Siège social: 23, rue de Valenciennes 92000 Nanterre-Seine-Saint-Denis. RCS Nanterre 872 006 483. TVA n° FR 78 872 508 403. SIREN 872 006 483 00002. Code APE 8422 Z. Bureaux: Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Nice, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Nice, Poitiers, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse.

Responsabilité du commissaire aux comptes

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R.225-105 du code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère conformément au Référentiel (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Il ne nous appartient pas en revanche de nous prononcer sur la conformité aux autres dispositions légales applicables le cas échéant.

Nos travaux ont mobilisé les compétences de 5 personnes et se sont déroulés entre décembre 2017 et mars 2018 sur une durée totale d'intervention d'environ 2 semaines. Nous avons fait appel, pour nous assister dans la réalisation de nos travaux, à nos experts en matière de RSE.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission ainsi qu'à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention et, concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 3000 (Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information).

1. Attestation de présence des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R.225-105-1 du code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R.225-105 alinéa 3 du code de commerce.

Conclusion

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené quatre entretiens avec deux personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié du Référentiel au regard de sa pertinence, son exhaustivité, sa fiabilité, sa neutralité, son caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes et dont la liste est présentée en annexe :

- au niveau de la société, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives, vérifié les calculs sur la base de sondages et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion ;
- au niveau d'un échantillon représentatif de sites, que nous avons sélectionnés en fonction de leur activité, de leur contribution aux indicateurs, de leur implantation et d'une analyse de risque, nous avons mené des entretiens pour vérifier la correcte application des procédures et mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. L'échantillon ainsi sélectionné représente 100% des effectifs considérés comme grandeur caractéristique du volet social, et la majorité des données environnementales.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées de manière sincère conformément au Référentiel.

Neully-sur-Seine, le 12 Avril 2018

Le Commissaire aux comptes
PricewaterhouseCoopers Audit



Thierry Charron
Associé



Pascal Baranger
Directeur au sein du Département Développement Durable

Annexe : Liste des informations que nous avons considérées comme les plus importantes

Informations sociales :

- Effectif total dont indicateurs effectifs au 31-12-2017, employés cadres, employés non cadres, mandataire social ;
- Répartition des salariés par sexe, par âge et par zone géographique dont indicateurs nombre d'employés à Paris et nombre d'employés à Montpellier, nombre de femmes et nombre d'hommes ;
- Rémunérations et leurs évolutions dont indicateurs moyenne mensuelle brute cadres dirigeants, moyenne mensuelle brute cadres et moyenne mensuelle brute non cadres ;
- Absentéisme dont indicateur nombre de jours d'absence ;
- Organisation du dialogue social, notamment les procédures d'information et de consultation du personnel et de négociation avec lui ;
- Conditions de santé et de sécurité au travail.

Informations environnementales :

- Organisation de la société pour prendre en compte les questions environnementales et, le cas échéant, démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement ;
- Actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement ;
- Moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions ;
- Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement, sous réserve que cette information ne soit pas de nature à causer un préjudice sérieux à la société dans un litige en cours ;
- Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement ;
- Prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité ;
- Consommation d'eau et approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales dont indicateur consommation d'eau potable ;
- Consommation d'énergie, mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et recours aux énergies renouvelables dont indicateur consommation totale d'électricité.

Informations sociétales :

- Actions engagées pour prévenir la corruption ;
- Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs.

7. ORGANIGRAMME

7.1 Organisation de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient aucune filiale.

7.2 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

La Société dispose d'un établissement secondaire à Montpellier depuis le 5 juin 2014, immatriculé au Greffe de Montpellier sous le numéro SIRET 799 363 718 00021. Il est situé 1919, route de Mende – Campus CNRS Languedoc-Roussillon – 34293 Montpellier Cedex 5.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Descriptif des propriétés immobilières

La Société exerce ses activités dans les locaux dont elle est locataire au terme de baux conclus aux prix et conditions conformes à ceux du marché. ABIVAX n'est propriétaire d'aucun bien immobilier.

A la date d'enregistrement du présent document de référence :

Bailleur	Adresse	Nature du bail	Surface	Date d'entrée en vigueur	Echéance	Loyers annuels
S.N.C Courcelles Baume	5, rue de la Baume 75008 Paris	Sous-location de bail dérogatoire à usage exclusif de bureaux	342.32m ²	1 ^{er} septembre 2016	31 août 2025	205 392 euros hors taxes / hors charges
Centre National de la Recherche Scientifique*	1919, route de Mende 34293 Montpellier Cedex 5	Mise à disposition de locaux tertiaires	-	1 ^{er} janvier 2017	31 décembre 2017*	15.000 euros hors taxes

***des avenants sont signés chaque année afin de prolonger l'échéance de la location des locaux mise à disposition pour ABIVAX.**

Un avenant avec le CNRS est actuellement en cours de signature avec une rétroactivité au 01/01/2018. Le montant indiqué ne prend pas en compte une éventuelle inflation.

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

8.2 Questions environnementales

Dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, la Société utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques, des solvants et autres produits chimiques. En conséquence, la Société est soumise à des législations et des réglementations en matière d'environnement et de sécurité et protection des opérateurs régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques dont le détail figure au paragraphe 6.6.1 « Politique générale en matière d'environnement » ci-dessus.

Conformément à l'article L. 225-105-2 du Code de commerce, toutes les informations environnementales figurent dans le rapport de gestion contenu dans le document de référence enregistré le 11 mai 2017 sous le numéro R.17-043 de la Société en pages 251 à 252. Le rapport financier 2016 ainsi que le rapport du commissaire aux comptes désigné tiers indépendant sont publiés sur le site internet de la Société dans l'onglet Assemblée Générale : <http://www.ABIVAX.com/fr/investisseurs/assemblee-generale.html> ainsi que dans le chapitre 6.6 « Politique de la Société en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale » du présent document de référence.

9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1 Présentation générale

ABIVAX est une société innovante de biotechnologie qui cible le système immunitaire pour éliminer les maladies virales, les maladies inflammatoires et le cancer.

Les produits antiviraux et les immunothérapies que développe ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

1. **Une plateforme « Antivirale »¹⁵**, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré une chimiothèque de plus de 1 200 petites molécules conçues pour bloquer les mécanismes de reproduction des virus grâce à des modes d'action nouveaux, ciblant la biogénèse des ARN. En plus d'ABX464, cette plateforme a généré différentes molécules ciblant d'autres virus comme le Chikungunya, le Virus Respiratoire Syncytial ou la Dengue avec des premières molécules actives identifiées.
2. **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »¹⁶** fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (La Jolla, Etats-Unis). Celle-ci s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui peuvent stimuler la réponse immunitaire au niveau humoral et cellulaire, et qui ont potentiellement des applications cliniques en oncologie et dans le domaine des maladies infectieuses. Le produit cible ABX196 a déjà démontré son innocuité dans une étude de Phase I sur des volontaires sains. Dans un développement préclinique récent, ABX196 a démontré sa capacité à faire évoluer les tumeurs non répondantes au traitement par 'checkpoint inhibitors' en tumeurs répondantes. ABIVAX n'ayant pas vocation stratégique à devenir une société présente en immuno-oncologie, vise à développer cette molécule avec le support d'un partenaire externe, une fois les premiers résultats cliniques d'efficacité de l'hépatocarcinome avancé obtenus.
3. **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »¹⁷** basée sur la génération d'anticorps neutralisants afin de traiter et prévenir les infections dues au virus Ebola. La molécule ABX544, produit cible, est un cours de développement préclinique.

ABIVAX mène ses activités de R&D principalement à Montpellier et possède son siège à Paris. Elle compte environ 25 collaborateurs sur les deux sites. L'équipe dirigeante d'ABIVAX bénéficie d'une grande expérience dans le développement et la commercialisation de produits biopharmaceutiques sur les maladies infectieuses et les antiviraux. La Société dispose en outre d'un comité scientifique de renommée internationale, composé d'experts ainsi que d'un conseil d'administration constitué de membres avec une solide expérience acquise au sein de grands laboratoires pharmaceutiques et de fabricants internationaux de vaccins.

9.2 Examen de la situation financière au 31 décembre 2017

ANALYSE DE LA SITUATION FINANCIERE

La société a été créée sous forme de Société Anonyme le 6 décembre 2013 et a intégré en 2014 par voie de transmission universelle de patrimoine les sociétés Splicos, Wittycell et Zophis.

Depuis le 26 Juin 2015, la Société est cotée sur le compartiment C d'Euronext à Paris.

Elle n'a pas de filiale et n'est pas soumise de ce fait à l'obligation de présenter des comptes consolidés en normes IFRS. Ses comptes annuels sont donc élaborés en conformité avec les normes et principes de la comptabilité française.

EXPOSÉ SUR LES RESULTATS AU 31/12/2017

Les états financiers d'ABIVAX au 31 décembre 2017 reflètent essentiellement :

- **La prépondérance des charges de R&D**

L'importance des charges d'exploitation d'ABIVAX est le reflet d'une activité de recherche et développement intense sur la partie clinique et sur la partie pré clinique. Les charges de R&D représentent la grande majorité des charges

¹⁵ Dénommée « plateforme épissage » dans le Document de Base du 19 Mai 2015

¹⁶ Dénommée « plateforme adjuvants » dans le Document de Base du 19 Mai 2015

¹⁷ Projet existant au moment du Document de Base du 19 Mai 2015 mais non encore structuré en plateforme

d'exploitation : 75% du total des charges vs 84% sur l'année 2016. Cette baisse retrace l'arrêt du développement de l'ABX203 (Hépatite B) fin 2016. L'étude clinique de phase III portant sur l'ABX203 a engendré près de -5 millions d'euros de coûts en 2016 qui n'ont pas été reproduits en 2017.

La société maintient sa politique stricte en matière de charges administratives tout en poursuivant activement ses programmes de recherche prioritaires et l'initiation de ses projets de R&D émergents.

Ces charges opérationnelles concernent majoritairement des travaux de R&D sous-traités à des prestataires privés ou confiés à des organismes publics de recherche, notamment pour les essais cliniques internationaux d'ABX464, ainsi que les coûts liés au fonctionnement de ses plateformes technologiques. En 2017, les dépenses de R&D s'élevaient ainsi à -10,8 millions d'euros, investissements majoritairement ciblés sur l'ABX464, le principal composé chimique ABIVAX, pour un montant de -6,2 millions d'euros puis sur le développement notamment de l'ABX196 (Cancer) et de l'ABX544 (Ebola) et enfin sur la phase de recherche.

La perte opérationnelle s'élève au 31 décembre 2017 à -14 150 K€ contre -18 236 K€ au 31 décembre 2016. Le crédit d'impôt recherche constaté à l'actif à fin décembre 2017 s'élève à 2 632 K€, contre 3 519 K€ à fin décembre 2016. La perte nette s'établit donc à -11 223 K€ au 31 décembre 2017 contre -14 308 K€ au 31 décembre 2016.

- **Une trésorerie solide, qui sécurise l'atteinte des prochaines étapes-clés jusqu'à mi 2019**

La société bénéficie au 31 décembre 2017 de disponibilités de 2 032 K€ auxquels s'ajoutent 15 000 K€ de placements sur des comptes à terme. Les ressources financières de la Société permettront de couvrir les besoins nets de financement de la société jusqu'à mi 2019.

CHIFFRES CLES

Les tableaux suivants reprennent les éléments clés des résultats semestriels établis conformément aux normes comptables françaises, pour les exercices 2017 et 2016.

Éléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016	Variation
Total produits d'exploitation	357	151	206
Total charges d'exploitation	-14 507	-18 387	3 880
<i>dont frais de Recherche et Développement</i>	<i>-10 846</i>	<i>-15 459</i>	<i>4 613</i>
<i>dont frais administratifs et généraux</i>	<i>-3 661</i>	<i>-2 928</i>	<i>-733</i>
Résultat d'exploitation	-14 150	-18 236	4 086
Résultat financier	77	258	-182
Résultat courant	-14 073	-17 978	3 905
Résultat exceptionnel	159	152	7
Impôt sur les bénéfices	2 692	3 519	-827
Résultat de l'exercice	-11 223	-14 308	3 085

9.2.1 Produits d'exploitation

Éléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016	Variation
Ventes de marchandises			
Production vendue			
Subventions d'exploitation	347	24	323
Autres produits	10	127	-117
Total produits d'exploitation	357	151	206

Compte tenu du stade amont de ses projets, la Société n'a pas généré de chiffre d'affaires sur l'exercice.

Subventions d'exploitation

Les subventions qui figurent au compte de résultat dépendent de l'avancement des projets.

A fin 2017, la Société a reçu de la part de la Bpifrance une subvention de 347 K€ au titre du premier versement dans le cadre d'un « Projet R&D Structurant Pour la Compétitivité RNP-VIR» (PSPC) du programme d'investissement d'avenir (PIA). Le projet RN-VIR vise à approfondir les méthodes de découverte de nouvelles molécules traitant de multiples maladies infectieuses comme le Virus Respiratoire Syncytial (RSV) par le développement de la plateforme technologique antivirale.

Autres produits

En 2017, les autres produits correspondent principalement aux transferts de charges d'exploitation (9K€ en 2017, 12 K€ en 2016).

En 2016, le montant principal des autres produits d'exploitations correspond à une reprise sur provision lié à un contrat avec l'INRA pour un montant de collaboration de 110 K€. La provision de 110 K€ qui avait été créée à fin 2015 pour couvrir cette charge a donc été entièrement reprise. Cette reprise apparait en autres produits. Les autres montants sont des produits de gestion courantes (1K€ en 2017 et 5 K€ en 2016).

9.2.2 Charges opérationnelles nettes par nature :

Éléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016	Variation
Achats de matières premières	-16	-46	30
Etudes externes	-6 318	-10 556	4 238
Sous-Traitance générale	-84	-176	92
Fournitures	-35	-24	-10
Loyers, maintenance et charges d'entretien	-419	-366	-53
Frais divers	-302	-361	60
Documentation, Veille technologique et séminaires	-88	-79	-9
Brevets	-871	-753	-118
Honoraires	-1 954	-1 885	-69
Missions et déplacements	-386	-399	13
Autres achats et charges externes	-10 456	-14 599	4 143
Impôts, taxes et versements assimilés	-104	-71	-33
Salaires et traitements	-2 670	-2 586	-84
Charges sociales	-1 112	-971	-141
Dotations aux amortissements	-93	-75	-19
Autres charges	-55	-38	-17
Total charges d'exploitation	-14 507	-18 387	3 880

Au 31 décembre 2017, les charges d'exploitation se sont établies à -14 507 K€ par rapport à -18 387 K€ au 31 décembre 2016. Les charges d'exploitation sont à 72% composées des « autres achats et charges externes ». 61% de ce dernier montant concerne les études externes et sous-traitance (études cliniques, de toxicologie, développement de procédé industriel) retraçant les principales études en cours sur le produit le plus avancé ABX464 (soit l'étude 464-004 et 464-005 sur le HIV et l'étude UC-101 et UC-102 sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin) et sur les produits en développement ABX196 (Cancer) et ABX544 (Ebola) ainsi que les études de recherche.

La réduction des charges d'exploitation est due principalement à l'arrêt du développement de l'ABX203 fin 2016. L'étude clinique de phase III portant sur l'ABX203 (Hépatite B) a engendré près de 5 millions d'euros en 2016 qui n'ont pas été reproduits en 2017

Les charges sociales comprennent une provision de 12 K€ lié au titre du CICE 2017.

La perte opérationnelle s'élève au 31 décembre 2017 à -14 150 K€ contre -18 236 K€ au 31 décembre 2016, en baisse due à la réduction des charges liées au produit ABX203.

9.2.3 Résultat financier

Eléments du Compte de Résultat	31/12/2017	31/12/2016	Variation
en milliers d'euros			
Produits financiers	116	301	-185
Charges financières	-39	-42	3
Résultat Financier	77	258	-182

Au 31/12/2017, les charges financières comprennent 31 K€ d'intérêts courus sur le contrat BPI CaReNA (31 K€ en 2016) et 8 K€ de perte de change (12 K€ en 2016).

Au 31/12/2017, les produits financiers se décomposent ainsi :

	Montant
Intérêts créditeurs CAT	110 K€
Gain de change	6 K€

9.2.4 Résultat net

Eléments du Compte de Résultat	31/12/2017	31/12/2016	Variation
en milliers d'euros			
Résultat courant avant impôts	-14 073	-17 978	3 905
Résultat exceptionnel	159	152	7
Impôts sur les bénéfices (CIR)	2 692	3 519	-827
Perte	-11 223	-14 308	3 085

Résultat exceptionnel

Au 31/12/2017, compte-tenu du cours de bourse, la Société a comptabilisé des plus-values réalisées sur les cessions d'actions propres à hauteur de 338 K€ (425 K€ en 2016) et des moins-values réalisées sur les cessions d'actions propres à -86 K€ (-514K€ en 2016).

Au 31/12/2017, une provision pour dépréciation de 91 K€ a été constatée au 31 décembre 2017 concernant les titres auto-détenus.

Le résultat exceptionnel au 31/12/2017 est de 159 K€.

Impôts sur les bénéfices (CIR)

Le CIR est estimé pour l'année 2017 est de 2 632 K€.

Résultat Net

La perte nette s'établit à -11 223 K€ (-14 308 K€ sur la même période en 2016) reflète le contrôle rigoureux des dépenses ainsi que l'arrêt du développement d'ABX203 depuis le second semestre 2016.

9.2.5 Principaux éléments bilanciaux sociaux de la Société ABIVAX

ACTIF	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
en milliers d'euros	Social	Social	Social
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles	32 005	32 005	32 008
Immobilisations corporelles	202	191	171
Immobilisations financières	731	560	933
Total	32 939	32 757	33 113
Actif circulant			
Créances	3 647	4 803	3 909
Instruments de trésorerie			
Valeurs mobilières de placement	15 151	15 050	39 008
Disponibilités	1 881	7 937	119
Charges constatées d'avance	186	51	118
Avances et acomptes versés sur commande	12		
Total	20 876	27 841	5 640
Ecart de conversion actif			2
Total Général	53 815	60 597	76 268
PASSIF			
en milliers d'euros	Social	Social	Social
Capitaux propres	43 916	54 510	68 759
Avances conditionnées	4 264	2 208	2 979
Provisions pour risques et charges	27	16	370
Total	48 207	56 734	72 108
Dettes			
Emprunts obligataires convertibles	92	61	30
Emprunts et dettes financières – Autres	170	255	405
Fournisseurs et comptes rattachés	4 219	2 571	2 808
Dettes fiscales et sociales	1 102	974	915
Autres dettes	22	2	1
Produits constatés d'avance	0	0	
Total	5 604	3 863	4 160
Ecart de conversion passif	4		
Total Général	53 815	60 597	76 268

EXPOSÉ SUR LE BILAN AU 31/12/2017

Immobilisations incorporelles

Les actifs de la société à la fin 2017 comportaient des survaleurs, classées en Immobilisations Incorporelles, résultant des apports de WittyCell (plateforme « stimulateur immunitaire » dont ABX196 est issue) et Splicos (plateforme « antivirale » dont ABX464 est issue) à ABIVAX. L'opération d'apports en nature des sociétés SPLICOS, WITTYCELL et ZOPHIS à ABIVAX ayant eu lieu en 2014 par une transmission universelle de patrimoine. Ces survaleurs s'élevaient à 32 M€ à la fin 2014. Du fait du potentiel de valorisation de la molécule de tête de chaque plateforme (ABX464 pour la plateforme antivirale, et ABX196 pour la plateforme de stimulation immunitaire), et après avoir réalisé les tests appropriés, la société a évalué qu'il n'y avait pas lieu de procéder à une dépréciation de ces actifs et la valeur de ces immobilisations incorporelles est donc maintenue à 32 005 K€ au 31/12/2017.

Immobilisations financières

Les immobilisations financières correspondent principalement aux éléments relatifs au contrat de liquidité souscrit par la société fin Juin 2015 et aux dépôts de garantie versés pour les locaux occupés par la société.

Le contrat de liquidité a été signé le 26 Juin 2015 pour une durée de 12 mois et renouvelable par tacite reconduction. Le montant versé au prestataire à l'ouverture du contrat a été de 1 000 K€ et les premières opérations permettant de constituer un volant de titres ont été réalisées entre le 26 et le 29 Juin 2015.

La société détient, au 31 décembre 2017 et via ce contrat de liquidité, 34 050 actions propres soit moins de 10% de son capital, pour un coût d'acquisition de 385 K€. Le solde du compte espèces chez le prestataire est de 337 K€.

Les opérations liées au contrat de liquidité sont reprises dans le tableau récapitulatif ci-dessous :

en milliers d'euros	Quantité	Cours moyen en euros*	Valeur comptable des titres détenus	Autres immobilisations financières
Ouverture du contrat				1 000
Achats	54 537	18,45	1 006	-1 006
Ventes	11 091	18,18	202	202
Plus ou Moins-values réalisées				
Solde au 31 décembre 2015	43 446	18	788	196
Achats	74 993	8,31	623	-623
Ventes	68 539	8,52	584	584
Plus ou Moins-values réalisées			-514	
Solde au 31 décembre 2016	49 900	6	313	157
Achats	90 109	9,26	834	-834
Ventes	105 959	9,57	1 014	1 014
Plus ou Moins-values réalisées			252	
Solde au 31 décembre 2017	34 050	11	385	337

*Valeurs moyennes, pour 2017 par exemple : 11 € = 385K€/34050 titres

Le cours de l'action au 31 décembre 2017 est de 8,63 euros. La valeur boursière au 31 décembre 2017 des titres auto-détenus s'établit donc à 294 K€. Une provision pour dépréciation de 91 K€ a donc été constatée au 31 décembre 2017 concernant les titres auto-détenus. Celle-ci a été comptabilisée en charges exceptionnelles.

Créances :

Les créances sont principalement composées de :

	Montant
Solde sur CIR 2014 à recevoir (intérêts moratoires inclus)	122 K€
CIR au 31/12/2017	2 632 K€
CICE au 31 décembre 2017	12 K€
TVA déductible et crédits de TVA	878 K€

Valeurs mobilières de placement :

Les valeurs mobilières de placement se décomposent :

en milliers d'euros	31/12/2017	Disponibilité immédiate	06/01/2018	25/06/2018
Comptes à terme	15 145	145	5 000	10 000
SICAV/OPCVM	6	6		
Disponibilités	1 881	1 881		
Total	17 032	2 032	5 000	10 000

Le montant des intérêts courus sur comptes à terme au 31 décembre 2017, inclus dans les montants ci-dessus, est de 145 K€.

Capital Social

Au 31 décembre 2017, le capital social de l'entreprise est à 99.042,29 euros. Ceci est détaillé au paragraphe 10.1 Informations sur les capitaux de la Société.

Avances conditionnées

La variation entre les premiers semestres 2017 et 2016 se résume ainsi :

en milliers d'euros	Solde au 31/12/2016	Avances reçues	Avances remboursées	Solde au 31/12/2017	Dont Avances conditionnées	Dettes financières
BPI - CaReNA*	2 269			2 300	2 187	113
BPI A1006002G - nouveaux adjuvants vaccinaux	255		85	170		170
BPI - EBOLA		300		300	300	
BPI - RNPVIR		1 756		1 756	1 756	
Total	2 524	2 087	85	4 526	4 254	170

* : En 2016 : 2269 € comprends les avances remboursables reçues par ABIVAX (2 187K€) et les intérêts courus : 21K€ d'intérêts courus comptabilisé sur le compte 167 400 et 61K€ d'intérêts courus comptabilisés sur le compte 168 810 en 2016 (contre 92K€ en 2017) soit 31ke d'intérêts courus supplémentaires en 2017, ce qui augmente le solde BPI-Carena à 2 300 € au 31/12/2017.

Emprunts et dettes financières – Autres

Au 31/12/2017, compte tenu des remboursements déjà effectués, il reste 170 K€ de restant à rembourser sur le projet adjuvant (BPI A106002G) pour un projet de développement de nouveaux adjuvants vaccinaux et évaluation clinique, en continuité avec le dossier A0805001G signé avec la société Wittycell en 2010.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux de la Société

en milliers d'euros	Nombre d'actions émises	Capital	Primes	BSA	Report à nouveau	TOTAL
Au 31 décembre 2014	69 150	69	35 674	0	-5 091	30 653
Division du nominal - AGM 20 Février 2015	6 915 000					
Augmentation de capital - CA 23 Juin 2015	2 707 089	27	57 634			57 661
Frais d'émission			-3 774			-3 774
Augmentation de capital par exercice de BCE	74 800	1				1
Emission de BSA				173		173
Perte 2015					-15 954	-15 954
Au 31 décembre 2015	9 696 889	97	89 534	173	-21 045	68 759
Augmentation de capital par exercice de BSA	5 200			0		0
Emission de BSA				58		58
Perte 2016					-14 308	-14 308
Au 31 décembre 2016	9 702 089	97	89 534	231	-35 352	54 510
Augmentation de capital par exercice de BSA	142 140	1	19			20
Frais d'émission						
Emission de BSA				21		21
Equity line Kepler Chevreux	60 000	1	664	1		665
Frais d'émission			-77			-77
Perte 2017					-11 223	-11 223
Au 31 décembre 2017	9 904 229	99	90 139	253	-46 575	43 915

Composition du capital social

L'exercice de 394 BSA-2014-1 en date du 17 mars 2017 donnant lieu à la création de 39.400 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 394 € pour le porter de 97.020,89 € à 97.414,89 €.

L'exercice de 100 BCE-2014-4 en date du 3 août 2017 donnant lieu à la création de 10.000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 100 € pour le porter de 97.414,89 € à 97.514,89 €.

L'exercice de 473,4 BSA 2014-4 en date du 7 août 2017 donnant lieu à la création de 47.340 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 473,40 € pour le porter de 97.514,89 € à 97.988,29 €.

L'exercice de 400 BCE-2014-2 en date du 6 octobre 2017 donnant lieu à la création de 40.000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 400 euros pour le porter de 97.988,29 € à 98.388,29 €.

L'exercice de 29 BSA-2014-7 en date du 13 novembre 2017 donnant lieu à la création de 2.900 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 29 euros pour le porter de 98.388,29 euros à 98.417,29 euros.

L'exercice de 2.500 BCE-2016-1 en date du 20 décembre 2017 donnant lieu à la création de 2.500 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 25 euros pour le porter de 98.417,29 euros à 98.442,29 euros.

L'exercice de 60 000 bons par Kepler Cheuvreux au cours du second semestre 2017 donnant lieu à la création de 60 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 600 euros pour le porter de 98.442,29 euros à 99.042,29 euros.

Le Conseil d'Administration n'a pas encore constaté ces augmentations de capital.

Le détail des variations du capital est présenté dans le tableau de variation des capitaux propres figurant dans cette annexe.

31 décembre 2017	Nombre d'Action	% non dilué (capital)
Holding Incubatrice Medical Devices	257 600	2,60%
Truffle Capital	5 921 954	59,79%
Direction	6 500	0,07%
Conseil d'administration	446 011	4,50%
Salariés	2 500	0,03%
Consultants*	53 527	0,54%
Autres**	187 883	1,90%
Auto contrôle	34 050	0,34%
Flottant	2 994 204	30,23%
Total	9 904 229	100,00%

*Consultants : ce sont toutes les personnes qui ont un contrat de consultant avec ABIVAX (consultants scientifiques, stratégiques)

**Autres : regroupe les actionnaires minoritaires historiques ou titulaires de BSA/BCE ainsi que des anciens salariés de la société, des anciens membres du conseil ou certains membres des comités.

Emission d'instruments financiers dilutifs (BCE et BSA)

La société a émis les titres donnant accès à son capital (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise – BCE- et bons de souscription d'actions – BSA). Sur la base des capitaux propres au 31 décembre 2017, et dans l'hypothèse où tous les instruments dilutifs valides à la même date seraient exercés, les capitaux propres par action au 31 décembre 2017 sont de 4.43 euros pour 9 904 229 actions. Après dilution (soit avec 1 650 167 actions supplémentaires), ils seraient de 3.80 euros pour 11 554 396 actions.

10.2 Flux de trésorerie

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie :

en milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016	Variation
Flux de trésorerie liés à l'exploitation			
Résultat d'exploitation	-14 150	-18 236	4 086
+ Amortissements provisions (à l'exclusion des provisions sur actif circulant)	93	-35	128
- Variation des créances d'exploitation	724	-595	1 319
+ Variation des dettes d'exploitation	1 647	-237	1 884
= Flux net de trésorerie d'exploitation	-11 686	-19 103	7 418
- Frais financiers	-8	-10	2
+ Produits financiers	116	136	-20
- Charges exceptionnelles liées à l'activité			
+ Produits exceptionnels liés à l'activité	-1	-2	0
- Variation des autres créances liées à l'activité	2979	3 312	-333
+ Variation des autres dettes liées à l'activité	152	59	93
= Flux Net de trésorerie généré par l'activité (A)	-8 449	-15 608	7159
Flux de trésorerie lié à l'investissement			
- Acquisitions d'immobilisations	-979	-721	-258
+ Cessions d'immobilisations	1014	588	426
+ Réduction d'immobilisations financières	40	0	40
+/- Variation des dettes et créances relatives aux investissements	-180	39	-219
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)	-105	-94	-11
Flux de trésorerie lié au financement			
+ Augmentation de capital en numéraire et versements par les associés	628	58	569
+ Emissions d'emprunts et avances remboursables encaissées	2056	29	2027
- Remboursements d'emprunts et avances remboursables	-85	-525	440
+/- Variation des dettes et créances relatives aux opérations de financement	0	0	0
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations de financement ©	2599	-438	3036
Variation de trésorerie (A+B+C)	-5 955	-16 140	10 185
+ Trésorerie d'ouverture	22 987	39 127	-16 140
= Trésorerie de clôture*	17 032	22 987	-5 955

Les montants indiqués en Trésorerie correspondent aux Valeurs Mobilières de Placement et Disponibilités indiquées au Bilan

La trésorerie financière nette déduction faite des dettes financières de 170 K€ est de 16 862 K€.

La variation de trésorerie hors augmentation de capital sur l'année 2015 a été de -19 628 K€. Cette même variation était de -16 140 K€ en 2016 et de -5 955 K€ en 2017.

En 2017, les flux de trésorerie liés à l'exploitation sont principalement impactés par le résultat d'exploitation de -14 150 K€ (se référer au paragraphe 9.2). La consommation de trésorerie lié à l'exploitation est de 11 686 K€. Les variations du flux de trésorerie lié à l'investissement en 2017 sont principalement dues au contrat de liquidité. Les opérations d'achat et de vente d'actions via le contrat de liquidité sont comptabilisées en acquisitions et cessions d'immobilisation et le solde en espèce du contrat est une variation de créances. Ces montants sont détaillés à la note 3 du chapitre 20.1.1.

Le flux de trésorerie lié au financement est principalement dû à la réception de l'avance remboursable des projets Rnpvir (1 756 K€) et Ebola (300 K€) par la BPI et à l'utilisation de l'equity line Kepler Cheuvreux (Note 6 du Chapitre 20.1.1)

10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

10.3.1 Dettes Financières

Echéancier de Remboursement en milliers d'euros	2018
Remboursement aide à l'innovation A106002G (aide conjointe BPI - Fonds FEDER)	170
Total dettes financières	170

A date d'enregistrement de ce document, l'aide conjointe Bpifrance et Feder est intégralement remboursée. La Société ne dispose pas de ressources financières de type bancaire au 31 décembre 2017, les emprunts et dettes financières divers figurant au bilan à la clôture correspondant aux avances à rembourser Bpifrance. Le détail des dettes financière est présenté à la note 9 du paragraphe 20.1.1.

10.3.2 Avances remboursables

Sur l'année 2017, ABIVAX a reçu 2 056 K€ d'avances remboursables (1 756 K€ correspondant au projet RNP-VIR et 300 K€ correspondant au projet Ebola) et a remboursé 85 K€ correspondant à l'aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G). Le détail des projets et des remboursements est au paragraphe suivant. Le détail des avances remboursables est présenté à la note 8 du paragraphe 20.1.1.

10.3.3 Tableau récapitulatif des montants restant à rembourser au 31 décembre 2017 :

WITTYCELL (absorbée par ABIVAX le 31 juillet 2014) et Bpifrance avait conclu en date du 3 décembre 2010 un contrat d'aide à l'innovation conjointement à une aide sur fonds FEDER dans le cadre du développement de nouveaux adjuvants vaccinaux (Aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G)). La Société a perçu l'intégralité de l'aide à l'innovation octroyée (montant de 800.000 euros).

Dans le cadre de contrat d'aide Bpifrance (détaillé au paragraphe 22.4), ABIVAX bénéficie via le contrat Carena d'une aide en vue de développer un programme thérapeutique anti VIH-Sida avec le composé ABX464 de 3,8 M€ d'avances conditionnées assimilées à des fonds propres réparties sur cinq années. Les aides sont débloquées au fur et à mesure de l'avancée du projet et par la remise à Bpifrance. Sauf échec du programme, le remboursement de l'avance reçue est prévu sur 5 ans à compter du 30 juin 2020. Un remboursement complémentaire est prévu en fonction des revenus qui seront générés par ABIVAX grâce à ce programme de recherche et développement.

ABIVAX bénéficie également via le contrat RNP-VIR en vue d'approfondir les méthodes de découverte de nouvelles molécules visant au traitement de maladies infectieuses par le développement de la plateforme technologique antivirale d'avances remboursables d'un montant global maximum de 6.3 M€ répartis sur cinq années à compter de 2022. Le contrat d'aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie concernant le projet Ebola accordé le 2 juin est constitué d'avances remboursables (conditionné au succès) d'un montant global maximum de 390 000 euros pour ABIVAX sur une durée de deux ans.

au 31 décembre 2017	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
en milliers d'euros									
Projet ISI-CaReNA (part Avances Remboursables)				-300	-500	-750	-1 100	-1 747	
Projet PSpC- RNP Vir (part Avances Remboursables)						-1 644	-1 644	-1 644	-1 644
Projet Ebola			-40	-60	-80	-100	-110		
Sous-Total autres fonds propres (hors intérêts courus)			-40	-360	-580	-2 494	-2 854	-3 391	-1 644
Aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G)*	-170	-85							
Sous-Total emprunts et dettes financières	-170	-85							
Total	-170	-85	-40	-360	-580	-2 494	-2 854	-3 391	-1 644

*à date d'enregistrement du DDR, l'aide conjointe Bpifrance et Feder est intégralement remboursée (Voir Chapitre 22.4 Contrats d'aide Bpifrance (subventions et/ou avances remboursables pour le détail

10.3.4 Introduction de la Société sur le marché Euronext Paris

La société a été introduite en bourse en juin 2015 où elle a pu lever près de 58 M€.

10.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte sur les opérations de la Société

Néant

10.5 Sources de financement attendues

L'augmentation des charges d'exploitation d'ABIVAX est le reflet d'une activité de recherche et développement intensifiée sur la partie clinique et accélérée sur la partie pré clinique. Pour financer cette augmentation des dépenses, les sources de financement attendues sont les suivantes :

Financement par Bpifrance :

Le programme de développement ABX464 fait l'objet d'un soutien financier important de la part de Bpifrance (projet ISI-CaReNA) et a franchi avec succès l'Etape Clé n°1 en Août 2014 et l'Etape-Clé 2 en Juin 2016 déclenchant ainsi outre le premier versement effectué après la signature du contrat, l'encaissement des subventions et avances remboursables associés à EC1 et EC2.

Le programme PSPC-RNP Vir fait également l'objet d'un soutien financier important de la part de Bpifrance. ABIVAX a reçu en septembre 2017 un premier versement de 2.1 M€ préalablement à l'EC1.

Le programme d'aide au développement d'un traitement basé sur un cocktail d'anticorps polyclonaux contre le virus EBOLA (ABX544) est conjointement financé par Bpifrance et la région Occitanie avec des avances remboursables dont la majorité à hauteur de 300 K€ a été perçue en 2017.

Les versements de ces programmes sont effectués à la fin de chaque étape clé et sont variables en fonction des justificatifs de dépenses et livrables scientifiques effectués par ABIVAX. Le calendrier associé est indiqué ci-dessous à titre indicatif et sera susceptible d'évoluer en fonction de l'avancée des livrables.

Tableaux récapitulatifs des montants à recevoir à titre indicatif (détail au chapitre 22.4 Contrat d'aide Bpifrance (subventions et avances remboursables)

au 31 décembre 2017	Solde au 31 décembre 2017	2018*	2019*	2020*	2021*	2022*	Total*
en milliers d'euros							
Projet ISI-CaReNA (part Subventions)*	1 187	210					1 397
Projet ISI-CaReNA (part Av Remb)*	2 187	1 643					3 830
Projet PSCPC- RNP Vir (part Subventions)*	347	309	628	414	96	318	2 112
Projet PSCPC- RNP Vir (part Av Remb)*	1 756	979	1 297	1 154	167	945	6 298
Aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie pour Ebola	300	90					390
Total	5 777	3 231	1 925	1 568	263	1 263	14 027

*Montants estimés au 31 mars 2018 (se référer au chapitres 22.4 pour une information plus détaillée)

Crédit Impôt Recherche (CIR) :

La société ayant une activité de recherche et développement, elle bénéficie du crédit d'impôt recherche. Le CIR d'un montant de 3 578 K€ au titre des dépenses de R&D éligibles générées en 2016 a été encaissé dans son intégralité le 30 Août 2017.

L'activité de recherche et développement de la société au cours de l'année 2017 a permis d'estimer un crédit d'impôt recherche de 2 632 K€.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi a été estimé pour l'année 2017 sur la base des rémunérations éligibles sur cette période, pondérée de l'impact des bonus provisionnés à cette même date. Il a été estimé 12 K€ et a été constaté en autres créances et au crédit des charges sociales sur la période.

Equity Line ou ligne de financement en fonds propres

Le Directeur Général de la Société, agissant sur délégation du Conseil d'Administration, qui s'est tenu le 18 septembre 2017, et conformément à la 10^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte des actionnaires du 24 juin 2016^[1], a décidé la mise en place de cette ligne de financement.

Conformément aux termes de l'accord, Kepler Cheuvreux intervenant à titre d'intermédiaire financier et garant de la transaction, s'est engagé à souscrire 970 000 actions, à sa propre initiative suivant un calendrier d'une durée maximale de 24 mois. Les actions seront émises sur la base d'une moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les deux jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 7,0%. Depuis la signature de l'accord, l'exercice de 60 000 bons par Kepler Cheuvreux a été réalisé en septembre 2017 (40 000 titres émis) et en octobre 2017 (20 000 titres émis) et a permis de libérer un montant de 0.6 M€. Le montant résiduel de la ligne de financement en fonds propres, au 31 mars 2018, est ainsi de 910 000 titres. Dans l'hypothèse d'une utilisation en totalité des 910 000 titres restants, la ligne de financement Kepler Cheuvreux permettrait à la Société de lever 6.8 millions d'euros au prix de l'action en mars 2018^[2].

ABIVAX conserve la possibilité de suspendre ou mettre fin à cet accord à tout moment.

^[1] Augmentation de capital réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription par placement privé dans la limite de 20% du capital social par an conformément aux dispositions de l'article L. 225-136 (1° et 3°) du code de commerce.

^[2] Sur la base indicative de la moyenne des cours des vingt séances de l'action ABIVAX du mois de mars 2018.

Introduction de la Société sur le marché Euronext Paris :

La société a été introduite en bourse en juin 2015 où elle a pu lever près de 58 M€.

11. INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

11.1 Politique d'innovation

La Société a une activité de recherche et développement (R&D) ayant pour objectif de développer des produits innovants en se basant sur ses trois plateformes technologiques dénommées « Antivirale », « Stimulations Immunitaires » et « Anticorps Polyclonaux » pour déterminer l'activité biologique de ces nouveaux candidats-médicaments afin de les rendre les plus performants et permettre de les utiliser dans de multiples indications.

Depuis son origine, la Société a de plus conclu des accords de licences exclusives avec des institutions académiques et des centres de recherche de premiers plans à la fois pour développer ses trois plateformes technologiques (accords avec le CNRS, l'Institut Curie et l'Université Montpellier 2 concernant la plateforme « Antivirale », accords avec Scripps Research Institute, l'Université de Chicago et l'Université de Brigham Young concernant la plateforme « Adjuvants ») et pour permettre à la Société de compléter son portefeuille de candidats-médicaments en phases précliniques et cliniques (accords avec Heber Biotec représentant le CIGB portant sur des brevets couvrant le développement d'un vaccin thérapeutique contre l'hépatite B chronique).

Avant tout engagement dans un projet, et tout au long de la vie du projet, une phase d'investigation est menée en interne, en liens étroits avec des cabinets de conseil en propriété industrielle, des conseils en « *business development* » et marketing, afin d'évaluer respectivement :

- le besoin médical ;
- le marché ;
- l'environnement concurrentiel ;
- l'état de l'art et de la propriété intellectuelle ;
- la faisabilité du projet.

Selon les conclusions de cette phase d'investigation/suivi de projet, le comité de direction décide ou non de la réalisation et/ou continuation du projet. Ce comité est constitué des responsables des différents départements (R&D, Qualité, Production, Affaires Réglementaires, Commerciale, et Business Development) afin d'appréhender le candidat-médicament dans tous les aspects de son développement scientifique, clinique, industriel et commercial.

Les inventions développées par ABIVAX sont transversales et couvrent différents domaines scientifiques comme la chimie, la virologie, l'immunologie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire. Pour faire face à ces défis, trois équipes d'experts ont été constituées dans les différentes activités de développement de ses candidats-médicaments (virologie, chimie médicinale, immunologie etc).

La coordination de ces différentes équipes est assurée lors de réunions de travail régulières par projet. Un responsable projet coordonne les différentes étapes de développement de chaque candidat-médicament (R&D, Préclinique, Production et Clinique) pour s'assurer que le projet avance sans retard au sein des différentes équipes de la Société et auprès des prestataires externes.

Le recrutement des cadres et des techniciens, la formation du personnel ainsi que les méthodes de travail obéissant aux Bonnes Pratiques de Laboratoire sont orientés en fonction des innovations de la Société.

La stratégie de gestion de la propriété intellectuelle développée par ABIVAX vise à constituer une véritable barrière à l'intrusion de sociétés tierces dans son univers propriétaire tant du point de vue des produits développés que du point de vue géographique. Ainsi, les plateformes technologiques et les candidats-médicaments qui en découlent sont protégées par des brevets sur les marchés clefs de la Société, à savoir les principaux pays européens, les Etats-Unis, le Canada, le Japon, l'Australie, le Brésil, la Chine et Hong-Kong, la Corée du Sud, l'Inde, la Russie, le Mexique, l'Argentine, et l'Afrique du Sud.

La politique d'innovation de la Société est soutenue par une veille scientifique et technologique sur toutes les indications dans le domaine des maladies infectieuses et/ou chronique.

11.2 Brevets et demandes de brevets

11.2.1 Politique de protection de la propriété industrielle

Le succès de la Société dépend de sa capacité à déposer et protéger correctement ses inventions, notamment par l'obtention et le maintien en vigueur de brevets dans les zones géographiques couvertes. Une politique active est donc poursuivie pour, à la fois, protéger les candidats-médicaments en cours de développement clinique, mais également protéger ses plateformes pour toute nouvelle molécule ayant une activité thérapeutique sur une indication particulière, mais également utilisable en diagnostic ou dans un autre domaine.

Conformément à sa stratégie visant à protéger ses technologies et ses candidats-médicaments en développement, ABIVAX a déposé et continue de déposer de nombreuses demandes de brevet pour couvrir :

- l'ensemble de ses technologies ;
- les familles de produit sur un ensemble d'indications ;
- l'utilisation de famille de produits ayant démontré une activité dans une indication particulière, ou utilisable pour du diagnostic ;
- le procédé de fabrication si celui-ci est innovant.

ABIVAX dispose en outre d'un important savoir-faire dans son domaine d'activité. Dans ce cadre, ABIVAX protège sa technologie, son savoir-faire et ses différentes données confidentielles non brevetables en recourant à des engagements de confidentialité avec ses employés, ses consultants et ses cocontractants.

Afin d'assurer et de dater les connaissances qu'elle acquiert et se protéger au mieux de toute action judiciaire notamment en Europe et aux Etats-Unis dans ce domaine, ABIVAX dispose d'une structure qualité qui gère certaines études dans le cadre des Bonnes Pratiques de Laboratoires. L'ensemble des projets est suivi a minima par des cahiers de laboratoires (expertises chimie et antivirale) et géré selon l'ensemble des procédures de Bonnes Pratiques de Laboratoires conforme aux normes internationales (expertise vaccin).

11.2.2 Brevets et demandes de brevet gérés ou cogérés par la Société

Les inventions objets des brevets ou des demandes de brevet ABIVAX, ou des brevets ou demandes de brevet concédés en licence à titre exclusif à ABIVAX, dont la propriété intellectuelle est gérée ou cogérée par ABIVAX, concernent trois plateformes technologiques :

- la Plateforme « Antivirale » ayant permis de développer ABX464,
- la Plateforme « Stimulation Immunitaire » ayant permis de développer ABX196.
- la Plateforme « Anticorps Polyclonaux » pour usage dans la prévention et / ou le traitement de la maladie due au virus Ebola.

11.2.2.1 Plateforme « Antivirale »

La plateforme « Antivirale » protège un ensemble de molécules qui traitent les maladies associées à une perturbation de l'épissage de l'ARNm (WO2005/023255, WO2008/101935) ou molécules inhibant cet épissage (WO2009/087238). Cette plateforme a donné lieu à la recherche de nouveaux composés pour traiter un grand nombre de maladies, de dysfonctionnement du système immunitaire ou de rétrovirus.

ABIVAX s'est ainsi dotée de molécules contre la progeria (WO2010/143170), le VIH (WO2010/143169, WO2012/080953), ou certaines maladies induites par des rétrovirus. ABIVAX possède également des composés utilisables contre le cancer (WO2010/143168 et WO2014/049578) pour le traitement de maladies inflammatoires, ou encore des composés affectant l'expression de la protéine P53 (WO2012/131656). Cette plateforme a également pu mettre en évidence des composés utilisables comme biomarqueurs (WO2013/132412 et WO2014/111892).

ABIVAX a commencé le développement clinique de son composé ABX464 chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH.

Cette plateforme « Antivirale » est protégée par 20 familles de brevets détenus en copropriété par ABIVAX et des centres de recherches français (tableaux 1 à 16), ou concédés à ABIVAX dans le cadre d'accord de licence (tableaux 17 à 20). Les informations principales sont décrites dans les tableaux ci-dessous :

Brevets de la plateforme « Antivirale » détenus en copropriété par ABIVAX

• Tableau 1 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
MALADIES GENETIQUES RESULTANT D'ANOMALIES D'EPISSAGE	CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB2010/052652 du 14/06/2010	Mexique	14/06/2010	03/05/2016	Délivré	Séries de composés utiles pour le traitement du vieillissement prématuré et en particulier de la progeria
			MEXIQUE (DIV1)	14/06/2010		Déposé	
			MEXIQUE (DIV2)	14/06/2010		Déposé	
			MEXIQUE (DIV3)	14/06/2010		Déposé	
			MEXIQUE (DIV4)	14/06/2010		Déposé	
			AUSTRALIE	14/06/2010	20/08/2015	Délivré	
			CANADA	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			RUSSIE	14/06/2010	20/02/2016	Délivré	
			AFRIQUE DU SUD	14/06/2010	27/02/2013	Délivré	
			INDE	14/06/2010		Examen en cours	
			EUROPE	14/06/2010		Examen en cours	
			JAPON	14/06/2010	20/04/2016	Délivré	
			JAPON (DIV1)	14/06/2010	26/05/2017	Délivré	
			JAPON (DIV2)	14/06/2010	26/05/2017	Délivré	
			JAPON (DIV3)	14/06/2010	09/09/2017	Délivré	
			JAPON (DIV4)	14/06/2010	26/05/2017	Délivré	
			JAPON (DIV5)	14/06/2010	02/06/2017	Délivré	
			JAPON (DIV6)	14/06/2010		Déposé	
			USA	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CUBA	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CUBA (DIV1)	14/06/2010	19/01/2017	Délivré	
			CUBA (DIV2)	14/06/2010		Délivrance en cours	
			CUBA (DIV3)	14/06/2010		Délivrance en cours	
			CUBA (DIV4)	14/06/2010		Délivrance en cours	
			BRESIL	14/06/2010		Examen en cours	
			COREE DU SUD	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CHINE	14/06/2010	18/02/2015	Délivré	
			CHINE (DIV1)	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CHINE (DIV2)	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CHINE (DIV3)	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CHINE (DIV4)	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CHINE (DIV5)	14/06/2010		Examen en cours	
			CHINE(DIV6)	14/06/2010		Examen en cours	
			CHINE(DIV7)	14/06/2010		Examen en cours	
			HONG-KONG	14/06/2010		Délivré	
			HONG-KONG div 1	14/06/2010		En cours d'examen	
			HONG-KONG div 2	14/06/2010		En cours d'examen	
			HONG-KONG div 3	14/06/2010		En cours d'examen	
			HONG-KONG div 4	14/06/2010		En cours d'examen	
			HONG-KONG div 5	14/06/2010		Déposé	
HONG-KONG div 6	14/06/2010		Déposé				
HONG-KONG div 7	14/06/2010		Déposé				

• Tableau 2 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
INHIBITEURS DE L'ÉPISSAGE	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB2010/052651 du 14 juin 2010	MEXIQUE	14/06/2010	27/06/2016	Délivré	Séries de composés utiles pour le traitement du SIDA
			Mexique (DIV1)	14/08/2010		Réponse lettre officielle	
			AUSTRALIE	14/06/2010	03/09/2015	Délivré	
			CANADA	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			RUSSIE	14/06/2010	20/02/2016	Délivré	
			AFRIQUE DU SUD	14/06/2010	27/09/2013	Délivré	
			INDE	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			EUROPE	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			JAPON	14/06/2010	02/12/2015	Délivré	
			JAPON (DIV1)	14/06/2010		Rétiré	
			JAPON (DIV2)	14/06/2010	16/06/2017	Délivré	
			JAPON (DIV3)	14/06/2010	16/06/2017	Délivré	
			JAPON (DIV4)	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			USA	14/06/2010	29/09/2015	Délivré	
			USA_CONT 1	14/06/2010		En attente de délivrance	
			USA_CONT 2	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			CUBA	14/06/2010	29/04/2015	Délivré	
			BRESIL	14/06/2010		Examen en cours	
COREE DU SUD	14/06/2010	17/10/2017	Délivré				
CHINE	14/06/2010	01/08/2012	Délivré				
HONG-KONG	14/06/2010		Délivré				

• Tableau 3 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
INHIBITEURS DE L'ÉPISSAGE (autres rétrovirus)	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB2010/052651 du 14 juin 2010	USA	05/07/2013	28/11/2017	Délivré	
			BRESIL	04/07/2014		Examen en cours	
			CHINE	04/07/2014		Réponse lettre officielle	
			JAPON	04/07/2014		Examen en cours	
			COREE DU SUD	04/07/2014		Examen en cours	
			CANADA	04/07/2014		Examen en cours	
			MEXIQUE	04/07/2014		Examen en cours	
			AFRIQUE DU SUD	04/07/2014		Examen en cours	
			EUROPE	04/07/2014		Examen en cours	
			AUSTRALIE	04/07/2014		Examen en cours	
			RUSSIE	04/07/2014		Examen en cours	
			HONK-KONG	16/05/2016		Examen en cours	

- Tableau 4 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
APPLICATION CANCER	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB2010/052650 du 14 juin 2010	MEXIQUE	14/06/2010		Délivrance en cours	Série de composés utiles pour le traitement du cancer
			MEXIQUE(DIV1)	14/06/2010		Déposé	
			AUSTRALIE	14/06/2010	30/07/2015	Délivré	
			AUSTRALIE (DIV1)	14/06/2010	02/02/2017	Délivré	
			AUSTRALIE (DIV2)	14/06/2010		Déposé	
			CANADA	14/06/2010		Délivrance en cours	
			CANADA (DIV1)	14/06/2010		Déposé	
			RUSSIE	14/06/2010	10/11/2015	Délivré	
			AFRIQUE DU SUD	14/06/2010	27/02/2013	Délivré	
			INDE	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			EUROPE	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			JAPON	14/06/2010	18/11/2016	Délivré	
			JAPON (DIV1)	14/06/2010		Abandonnée	
			JAPON (DIV2)	14/06/2010		Réponse lettre officielle	
			USA	14/06/2010		Abandonné	
			USA CONT 1	14/06/2010	18/08/2015	Délivré	
			USA CONT 2	14/06/2010	02/05/2017	Délivré	
			CUBA	14/06/2010	27/08/2015	Délivré	
			BRESIL	14/06/2010		Examen en cours	
			COREE DU SUD	14/06/2010		Délivré	
CHINE	14/06/2010	16/04/2014	Délivré				
CHINE (DIV)	14/06/2010	26/10/2016	Délivré				
HONG-KONG	14/06/2010	10/10/2014	Délivré				
HONG-KONG (DIV)	14/06/2010		Attente délivrance				

- Tableau 5 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
CHAINES LATERALES HIV	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB10/055643 du 13 décembre 2011	ARGENTINE	14/12/2011		Examen en cours	Nouveaux composés utiles pour le traitement du SIDA
			AFRIQUE DU SUD	13/12/2011	30/07/2014	Délivré	
			CANADA	13/12/2011	28/02/2017	Délivré	
			EUROPE	13/12/2011		Délivrance en cours	
			ETATS-UNIS	13/12/2011	23/06/2015	Délivré	
			MEXIQUE	13/12/2011	22/02/2016	Délivré	
			AUSTRALIE	13/12/2011	26/05/2016	Délivré	
			RUSSIE	13/12/2011	07/09/2016	Délivré	
			INDE	13/12/2011		Examen en cours	
			JAPON	13/12/2011	02/12/2016	Délivré	
			CUBA	13/12/2011	26/01/2017	Délivré	
			BRESIL	13/12/2011		Examen en cours	
			COREE DU SUD	13/12/2011	14/06/2017	Délivré	
CHINE	13/12/2011	14/09/2016	Délivré				

- Tableau 6 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
P53/SELECTION PF3	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB12/051603 du 1er avril 2012	EUROPE	02/04/2012		Examen en cours	Composés utiles en tant qu'agents thérapeutique affectant l'expression et / ou l'activité dep53
			USA	02/04/2012		Délivrance en cours	
			USA(DIV1)	02/04/2012		Déposé	

- Tableau 7 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
RBM39	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB13/051707 du 4 mars 2013	FRANCE	05/03/2012	18/03/2016	Délivré	Utilisation de RBM39 en tant que biomarqueur
			EUROPE	04/03/2013		Réponse lettre officielle	
			Allemagne			Déposé	
			Italie			Déposé	
			Espagne			Déposé	
			GRANDE BRETAGNE			Déposé	
			USA	04/03/2013	31/01/2017	Délivré	

• Tableau 8 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Phc-N-PhC Invasion Cancer	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB2013/058992 du 30/09/2013	MEXIQUE	30/09/2013		Examen en cours	Nouveaux composés anti-invasion
			AUSTRALIE	30/09/2013	27/07/2017	Délivré	
			CANADA	30/09/2013		Examen en cours	
			RUSSIE	30/09/2013		Délivrance en cours	
			AFRIQUE DU SUD	30/09/2013	06/09/2017	Délivré	
			INDE	30/09/2013		Examen en cours	
			EUROPE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Belgique	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			PAYS-BAS	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			SUISSE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Espagne	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			GRANDE BRETAGNE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Allemagne	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Autriche	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			DANEMARK	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			FINLANDE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			GRECE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			CROATIE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Irlande	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			ISLANDE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Luxembourg	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			MONACO	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			NORVEGE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			POLOGNE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			Portugal	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			SUEDE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			TURQUIE	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			France	30/09/2013	13/07/2016	Délivré	
			JAPON	30/09/2013	15/09/2017	Délivré	
			USA	30/09/2013		Réponse lettre officielle	
			CUBA	30/09/2013	02/10/2017	Délivré	
			BRESIL	30/09/2013		Examen en cours	
COREE DU SUD	30/09/2013		Examen en cours				
CHINE	30/09/2013	24/08/2016	Délivré				
HONG-KONG	30/09/2013		Délivré				

- Tableau 9 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
miRNA / Biomarqueur	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/IB2014/058359 du 17/01/2014	MEXIQUE	17/01/2014		Examen en cours	Utilisation de mir124 en tant que biomarqueur
			AUSTRALIE	17/01/2014		Examen en cours	
			CANADA	17/01/2014		Examen en cours	
			RUSSIE	17/01/2014		Réponse lettre officielle	
			AFRIQUE DU SUD	17/01/2014	28/09/2016	Délivré	
			INDE	17/01/2014		Examen en cours	
			EUROPE	17/01/2014		Réponse lettre officielle	
			JAPON	17/01/2014		Réponse lettre officielle	
			USA	17/01/2014	0	Réponse lettre officielle	
			CUBA	17/01/2014		Abandonné	
			BRESIL	17/01/2014		Examen en cours	
			COREE DU SUD	17/01/2014		Examen en cours	
CHINE	17/01/2014		Examen en cours				
HONG-KONG	17/01/2014		Examen en cours				

- Tableau 10 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
MIR 124 Inflammation	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/EP2015/066458 du 17/07/2014	Mexique	17/07/2015		Déposé	Dérivés de quinoline pour le traitement des maladies inflammatoires
			AUSTRALIE	17/07/2015		Déposé	
			CANADA	17/07/2015		Déposé	
			RUSSIE	17/07/2015		Déposé	
			AFRIQUE DU SUD	17/07/2015		Examen en cours	
			INDE	17/07/2015		Déposé	
			EUROPE	17/07/2015		Réponse lettre officielle	
			JAPON	17/07/2015		Déposé	
			USA	17/07/2015		Réponse lettre officielle	
			CUBA	17/07/2015		Déposé	
			BRESIL	17/07/2015		Déposé	
			COREE DU SUD	17/07/2015		Déposé	
CHINE	17/07/2015		Déposé				
HONG-KONG	17/07/2015		Déposé				

- Tableau 11 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Molécule 822	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/EP2015/06645	EUROPE	17/07/2015		Examen en cours	Dérivés de quinoline pour le traitement des maladies inflammatoires et du SIDA
			USA	17/07/2015		Réponse lettre officielle	

- Tableau 12 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Métabolite ABX464	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/EP2015/066458 du 17/07/2014	EUROPE	19/02/2016		Examen en cours	Nouveaux dérivés de quinoline pour le traitement du SIDA
			BRESIL	19/02/2016		Déposé	
			AUSTRALIE	19/02/2016		Déposé	
			CANADA	19/02/2016		Déposé	
			CHINE	19/02/2016		Déposé	
			HONG-KONG	19/02/2016		Déposé	
			CUBA	19/02/2016		Examen en cours	
			INDE	19/02/2016		Examen en cours	
			COREE DU SUD	19/02/2016		Examen en cours	
			Mexique	19/02/2016		Examen en cours	
			RUSSIE	19/02/2016		Examen en cours	
			USA	19/02/2016		Examen en cours	
			AFRIQUE DU SUD	19/02/2016		Déposé	
JAPON	19/02/2016		Déposé				

- Tableau 13 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
CBC Criblage	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/EP2016/053533 du 19/02/2016	CHINE	19/02/2016		Déposé	Méthode pour cribler des composés pour le traitement d'infection virale
			EUROPE	19/02/2016		Réponse lettre officielle	
			INDE	19/02/2016		Déposé	
			USA	19/02/2016		Déposé	

- Tableau 14 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
ABX464 patients résistants	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/EP2016/053535 du 19/02/2016	AUSTRALIE	19/02/2016		Déposé	Dérivés de quinoline pour le traitement des infections virales
			BRESIL	19/02/2016		Déposé	
			CANADA	19/02/2016		Déposé	
			COREE DU SUD	19/02/2016		Déposé	
			CHINE	19/02/2016		Déposé	
			HONG-KONG	19/02/2016		Déposé	
			EUROPE	19/02/2016		Réponse lettre officielle	
			JAPON	19/02/2016		Déposé	
			Mexique	19/02/2016		Déposé	
			RUSSIE	19/02/2016		Déposé	
			USA	19/02/2016		Déposé	
			AFRIQUE DU SUD	19/02/2016		Déposé	

- Tableau 15 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
COMPOSES INHIBITEURS DU CHIKUNGUNYA-1	CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2		EUROPE	02/05/2017		Déposé	Molécules pour le traitement de chikungunya

- Tableau 16:

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
COMPOSES INHIBITEURS DU CHIKUNGUNYA-2	CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2		EUROPE	02/05/2017		Déposé	Molécules pour le traitement de chikungunya

Brevets de la plateforme « Antivirale » licenciés à ABIVAX :

- Tableau 17 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
ELLIPTICIN SPLICEOSOME ET EPISSAGE	CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/FR2004/02261 du 6 septembre 2004	FRANCE	02/02/2004	13/01/2006	Délivré	Utilisation de composés dérivés d'indol pour la préparation d'un médicament qui peut être utilisé pour traiter des maladies liées au processus d'épissage
			USA	06/09/2004	02/08/2011	Délivré	
			EUROPE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré	
			FRANCE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré	
			SUISSE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré	
			ITALIE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré	
			ESPAGNE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré	
			GRANDE BRETAGNE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré	
ALLEMAGNE	06/09/2004	12/05/2010	Délivré				

- Tableau 18:

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
INHIBITEUR DU NMD	CNRS + INSTITUT CURIE	Phase Nationale de la demande PCT/EP2008/052025 du 19 février 2008	CANADA	19/02/2008	12/01/2016	Délivré	Procédé de traitement d'une maladie génétique résultant d'au moins une mutation provoquant l'apparition d'un codon de terminaison précoce
			USA	19/02/2008	25/11/2014	Délivré	
			JAPON	19/02/2008	16/05/2014	Délivré	
			CHINE	19/02/2008	14/08/2013	Délivré	
			EUROPE	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			FRANCE	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			Belgique	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			PAYS-BAS	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			SUISSE	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			Italie	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			Espagne	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
			Grande-Bretagne	19/02/2008	17/02/2016	Délivré	
Allemagne	19/02/2008	17/02/2016	Délivré				

- Tableau 19 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
MALADIES GENETIQUES RESULTANT D'ANOMALIES D'EPISSAGE	CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER 2	Phase Nationale de la demande PCT/EP/2009/050280 du 12/01/2009	FRANCE	10/01/2008	08/03/2013	Délivré	Molécules chimiques qui inhibent le mécanisme de l'épissage pour le traitement des maladies résultant d'une anomalie d'épissage
			FRANCE (DIV1)	10/01/2008	25/09/2015	Délivré	
			FRANCE (DIV2)	10/01/2008	11/12/2015	Délivré	
			FRANCE (DIV3)	10/01/2008	25/09/2015	Délivré	
			CANADA	12/01/2009	06/12/2016	Délivré	
			CANADA (DIV1)	12/01/2009		Réponse lettre officielle	
			CANADA (DIV2)	12/01/2009		Déposé	
			CANADA (DIV3)	12/01/2009		Réponse lettre officielle	
			USA	12/01/2009	10/12/2013	Délivré	
			USA (DIV)	04/11/2013	12/01/2016	Délivré	
			US (CONT)	03/12/2015		Réponse lettre officielle	
			EUROPEEN	12/01/2009		Réponse lettre officielle	
			JAPON	12/01/2009	16/05/2014	Délivré	
			CHINE (IV)	12/01/2009	16/07/2014	Délivré	
			CHINE (DIV 1) (Ia, IIIa)	12/01/2009		Délivré	
			CHINE (DIV 2) (IX)	12/01/2009	05/10/2016	Délivré	
			INDE	12/01/2009	20/04/2017	Réponse lettre officielle	
			INDE (DIV1)	12/01/2009		Déposé	
INDE (DIV2)	12/01/2009		Déposé				

- Tableau 20:

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
UTILISATION D'INHIBITEURS D'AMINOPEPTIDASE OU DE COMPOSES AZAINDOLE POUR LA PREVENTION OU LE TRAITEMENT DE METASTASES CANCEREUSES D'ORIGINE EPITHELIALE	CNRS	Phase Nationale de la demande PCT/FR09/050081 du 21/01/2009	FRANCE	22/01/2008	13/08/2010	Délivré	PREVENTION OU TRAITEMENT DE METASTASES CANCEREUSES D'ORIGINE EPITHELIALE

11.2.2.2 Plateforme « Stimulation Immunitaire »

La plateforme « Stimulations Immunitaires.» possède une large gamme de molécules détenues par ABIVAX (WO2004/094444), qui permettent d'activer les cellules iNKT (WO2004/094444, WO2009/101475), d'activer le système immunitaire en induisant une stimulation de la réponse anticorps et cytotoxique d'intérêt et de les utiliser comme adjuvants dans des vaccins pour de multiples indications, en oncologie et en maladies infectieuses (WO2009/101475)

Plusieurs composés sont utilisables contre les maladies auto-immunes (WO2004/094444) ou pour cibler de manière spécifique l'antigène, lié de manière covalente aux molécules de la Société (WO2009/060086).

Le 14 septembre 2016, ABIVAX a déposé une demande de brevet européen intitulé « ABX96 FOR USE IN THE TREATMENT OF CANCER».

Le 11 août 2017, ABIVAX a déposé une demande de brevet européen intitulé « ABX196 AND BLADDER CANCER ».

Le procédé de fabrication des composés « Lead » de la Société, dont ABX196, a également été protégé (WO 2004/094444, WO2014/067995).

ABIVAX a démontré l'activité de ABX196 chez l'humain lors d'un essai clinique dans le contexte d'un vaccin prophylactique contre l'hépatite B (publication dans Vaccine 2014 Oct 21;32(46):6138-45).

Cette plateforme « Stimulation Immunitaire » est protégée par 5 familles de brevets au total dont 4 détenues par ABIVAX (tableaux 21 à 24) et 1 concédée à ABIVAX dans le cadre d'accords de licences avec des instituts de recherches basés aux Etats Unis (tableau 25). Les informations principales sont décrites dans les tableaux ci-dessous :

Brevets de la plateforme « Stimulation Immunitaire» détenus par ABIVAX

- Tableau 21 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Composés pour améliorer la réponse immunitaire	ABIVAX*	Phases nationales de la demande PCT WO2009/101475	Europe	05/12/2008	17/09/2014	Accepté	Protection des composés ABX114 et ABX196
			Autriche	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Belgique	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Bulgarie	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Suisse	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Allemagne	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Danemark	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Espagne	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Finlande	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			France	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Royaume uni	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Italie	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Luxembourg	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Pays bas	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Norvège	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Portugal	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Suède	05/12/2008	17/09/2014	Délivré	
			Afrique du Sud	05/12/2008	23/02/2011	Délivré	
			Australie	05/12/2008	08/05/2014	Délivré	
			Bésil	05/12/2008		Examen en cours	
Canada	05/12/2008	24/05/2016	Délivré				
China	05/12/2008	02/07/2014	Délivré				
Corée du Sud	05/12/2008	02/11/2015	Délivré				
USA	05/12/2008	03/07/2012	Délivré				
Russie	05/12/2008	31/10/2014	Délivré				
Inde	05/12/2008	24/01/2017	Délivré				
Japon	05/12/2008	02/10/2015	Délivré				
USA	05/12/2008	26/06/2012	Délivré				

• Tableau 22 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Hausse de la réponse immunitaire et ciblage d'antigènes	ABIVAX*	Phases nationales de la demande PCT WO2009/06 0086	Europe	07/11/2008	25/05/2016	Accepté	Protection d'agonistes iNKT liés de façon covalente à un antigène ou à un médicament
			Autriche	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Belgique	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Bulgarie	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Suisse	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Allemagne	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Danemark	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Espagne	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Finlande	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			France	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Royaume-Uni	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Irlande	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Italie	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Luxembourg	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Pays bas	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Norvège	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Portugal	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Suède	07/11/2008	25/05/2016	Délivré	
			Afrique du Sud	07/11/2008	30/03/2011	Délivré	
			Australie	07/11/2008	29/08/2013	Délivré	
			Brésil	07/11/2008		Examen en cours	
			Canada	07/11/2008	16/08/2016	Délivré	
			Chine	07/11/2008	05/12/2012	Délivré	
			USA	07/11/2008	04/02/2014	Délivré	
			Russie	07/11/2008	24/03/2015	Délivré	
			Inde	07/11/2008	14/03/2017	Délivré	
			Israël	07/11/2008	29/08/2014	Délivré	
			Japon	07/11/2008	08/11/2013	Délivré	
			Mexique	07/11/2008	19/09/2013	Délivré	
			Australie	08/04/2013	04/02/2016	Délivré	
Australie	08/04/2013	02/07/2015	Délivré				

• Tableau 23 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Méthode de préparation de composés α-galactosyl céramides	ABIVAX*	Phases nationales de la demande WO 2014/067995	Europe	30/10/2013	11/10/2017	Accepté	Méthode de préparation des composés de la famille ABX114,157 et 196
			Autriche	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Belgique	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Bulgarie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Suisse	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Chypre	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			République Tèchque	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Allemagne	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Danemark	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Estonie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Espagne	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Finlande	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			France	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Royaume-Uni	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Grèce	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Croatie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Hongrie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Irlande	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Islande	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Italie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Lituanie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Luxembourg	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Lettonie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Monaco	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Malte	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Pays bas	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Norvège	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Pologne	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Portugal	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Roumanie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Suède	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Slovénie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
			Slovaquie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré	
Turquie	30/10/2013	11/10/2017	Délivré				
Afrique du Sud	30/10/2013	28/09/2016	Délivré				
Australie	30/10/2013	23/11/2017	Délivré				
Bésil	30/10/2013		Examen en cours				
Canada	30/10/2013		Examen en cours				
Chine	30/10/2013		Examen en cours				
Cuba	30/10/2013		Examen en cours				
USA	30/10/2013		Examen en cours				
Russie	30/10/2013		Examen en cours				
Inde	30/10/2013		Examen en cours				
Israël	30/10/2013		Examen en cours				
Japon	30/10/2013	12/05/2017	Délivré				
Mexique	30/10/2013		Examen en cours				
Argentine	30/10/2013		Examen en cours				

• Tableau 24

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Combinaison incluant ABX 196 dans le traitement du cancer	ABIVAX	EUROPE		14/09/2016		Under examination	Combinaison de ABX 196 dans le cancer
		PCT/EP2017/07/3202		14/09/2017		Under examination	

Brevets de la plateforme « Stimulation Immunitaire» licenciés à ABIVAX

• Tableau 25 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
6"-amino-6"-deoxy-galactosylcéramides	Brigham et al.	Phases nationales de la demande PCT WO 2004/094444	USA	21/07/06	12/01/10	Délivré	Protection des composés de la famille ABX114 et ABX196
			USA	24/11/09	02/08/11	Délivré	
			USA	02/08/11	21/05/13	Délivré	
			CANADA	20/05/13	06/02/14	Délivré	

11.2.2.3 Plateforme « Anticorps Polyclonaux »

Le 7 Juin 2016, ABIVAX a déposé une demande de brevet européen intitulé « Anticorps Polyclonaux » pour usage dans la prévention et / ou le traitement de la maladie due au virus Ebola.

Le 29 décembre 2016, ABIVAX a déposé une demande de brevet européen intitulé « Anticorps Polyclonaux et leur utilisation ».

- Tableau 26 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Anticorps polyclonaux pour une utilisation préventive ou/et thérapeutique de la maladie EBOLA	ABIVAX	EUROPE		07/06/2016		Sous examination	Utilisation et fabrication d'anticorps polyclonaux ciblant le virus EBOLA
		PCT/EP2017/063732		06/06/2017		Sous examination	

- Tableau 27 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Anticorps polyclonaux et leur utilisation	ABIVAX	EUROPE EP16306842		20/12/2016		Abandon	Utilisation et fabrication d'anticorps polyclonaux ciblant différents virus

11.2.2.4 Synthèse sur la protection des technologies et candidats-médicaments d'ABIVAX

Le portefeuille de brevets de la Société sera amené à être complété par de nouvelles demandes de brevet déposées par ABIVAX, en fonction des nouvelles molécules issues de ses plateformes technologiques, et de ses futurs accords de licences et de co-développement.

Il n'y a pas de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un brevet, ni que la portée d'un brevet accordé confèrera à la Société un avantage compétitif ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné.

On ne peut également exclure des modifications de la législation ou de la réglementation sur les brevets qui pourraient éventuellement avoir une incidence sur le portefeuille d'ABIVAX dans le futur. Cependant, la Société estime que le spectre de couverture des candidats-médicaments de la Société, des différentes indications ainsi que des procédés de fabrication est très large, et devrait ainsi assurer une position concurrentielle de premier rang à la Société.

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes :

Technologie	Familles	Brevets délivrés	Demandes de brevets en cours d'examen
Plateforme « Antivirale »	20	121	118
Plateforme « Stimulation Immunitaire »	5	96	14
Plateforme « Anticorps Polyclonaux »	1		1
TOTAL	26	217	133

11.2.3 Litiges

A ce jour, aucun litige portant sur des droits de propriété intellectuelle détenus ou co-détenus par ABIVAX ou pour lesquels des licences ont été obtenues par ABIVAX n'a été dirigé par ou à l'encontre de la Société devant des tribunaux.

11.3 Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière

11.3.1 Contrat de collaboration, recherche et développement, de licence et d'option de licence avec la plateforme « Antivirale » (Produits ABX464 – ABX1094 et ABX1102)

11.3.2 Contrat de licence exclusive avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), L'Université de Montpellier 2 Sciences et Techniques et l'Institut Curie :

Le 4 décembre 2008, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier 2 Sciences et Techniques et l'Institut Curie ont accordé à ABIVAX, 4 licences exclusives dans le domaine de la santé humaine et vétérinaire sur leur technologie et produits relatifs à l'utilisation de produits de synthèse modifiant l'épissage de l'ARNm, pour la recherche, le diagnostic, la prévention et le traitement de toute indication possible.

Ces accords de licence donnent accès à ABIVAX aux brevets et demandes de brevets détaillés dans les tableaux 12 à 14 présentés ci-dessus.

En contrepartie des droits de licence qui lui sont concédés au titre de ces accords, ABIVAX doit verser aux concédants :

- des milestones à différentes étapes de développement clinique et réglementaire du premier produit ;
- des royalties selon le montant des ventes nettes et le type de produit.

Le contrat se terminera à la date d'expiration du dernier brevet en vigueur.

11.3.2.1 Contrat de licence exclusive avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) :

Le 4 décembre 2008, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) a accordé à ABIVAX, une licence exclusive dans le domaine de la santé humaine et vétérinaire sur leur technologie et produits relatifs à l'utilisation de produits de synthèse pour la prévention et le traitement de cancers. Cet accord de licence nous donne accès aux brevets et demandes de brevets détaillés dans le tableau 15 présenté ci-dessus.

En contrepartie des droits de licence qui lui sont concédés au titre de l'accord, ABIVAX doit verser au concédant :

- des milestones à différentes étapes de développement clinique et réglementaire du premier produit ;
- des royalties selon le montant des ventes nettes et le type de produit.

Le contrat se terminera à la date d'expiration du dernier brevet en vigueur.

11.3.2.2 Contrat cadre de collaboration de recherche portant création d'un laboratoire coopératif

Le 11 décembre 2008, ABIVAX, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et l'Université de Montpellier 2 Sciences et Techniques ont conclu, pour une durée de deux ans, un contrat cadre de collaboration de recherche afin de réaliser un programme de recherche commun dans les domaines du criblage et développement de composés anti-VIH et antiviraux, anti-cancer et anti-métastases et de composés ciblant certaines maladies génétiques. La durée et le contenu des programmes de recherche ont été modifiés par des avenants successifs (le contrat est en vigueur jusqu'au 31 décembre 2021). La Société possède déjà certains droits d'exploitation exclusive dans les domaines de l'épissage alternatif et de l'invasion métastatique des cancers (se référer aux paragraphes 11.3.1.1 et 11.3.1.2).

ABIVAX s'engage à payer au CNRS des frais de fonctionnement sous condition de franchissement d'étape ainsi que des frais de recherche externes et autres frais de gestion.

Chaque partie conserve la propriété de ses droits de propriété intellectuelle acquis préalablement. Les parties sont copropriétaires des résultats issus de la recherche au prorata de leurs apports inventifs, matériels, humains et financiers. ABIVAX décide si ces résultats doivent faire l'objet d'un dépôt de brevet et prend en charge les frais afférents. ABIVAX

a un droit d'exploitation exclusif et mondial des résultats de la recherche et/ou des brevets en découlant, en contrepartie du versement d'une rémunération aux autres parties.

11.3.2.3 Contrat de collaboration de recherche avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier 2 Sciences et Techniques et l'Institut Curie

Concomitamment au contrat cadre de collaboration de recherche portant création du laboratoire coopératif, les parties ont signé une convention financière définissant les modalités financières d'exploitation des brevets et ont souhaité poursuivre leurs recherches dans le cadre d'un nouveau contrat de collaboration, qui confie au CNRS et à l'Institut Curie la conception et la synthèse d'une série de dérivés chimiques, qui seront testés par le laboratoire coopératif afin de valider les molécules revendiquées dans les brevets. Ce contrat a été signé le 15 avril 2009 pour une durée d'un an. La durée et les moyens affectés au programme ont été modifiés par des avenants successifs (le contrat en cours d'extension est en vigueur jusqu'au 30 septembre 2018).

En contrepartie de la réalisation du programme par le CNRS et l'Institut Curie, ABIVAX s'engage à payer un montant global forfaitaire.

Chaque partie conserve la propriété de ses droits de propriété intellectuels acquis préalablement. Les parties sont copropriétaires des résultats issus de la recherche au prorata de leurs apports inventifs, matériels, humains et financiers. ABIVAX décide si ces résultats doivent faire l'objet d'un dépôt de brevet et prend en charge les frais afférents. ABIVAX a un droit d'exploitation exclusif et mondial des résultats de la recherche et/ou des brevets en découlant, en contrepartie du versement d'une rémunération aux autres parties.

Les travaux menés conjointement par ABIVAX, le CNRS, l'Université de Montpellier 2 Sciences et Techniques et l'Institut Curie ont aboutis aux brevets et demandes de brevets détaillés dans les tableaux 1 à 14 présenté ci-dessus.

11.3.2.4 Contrat de recherche et développement et d'option de licence avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier 2 Sciences et Techniques et la société Theradiag

Le 25 septembre 2013, le CNRS, l'Université de Montpellier 2 et les sociétés ABIVAX et Theradiag ont mis en place un projet collaboratif dénommé CaReNA afin d'effectuer ensemble des programmes de recherche et développement dans les domaines de l'obésité, du VIH et du HTLV-1.

Ce contrat est en vigueur jusqu'au 9 Février 2017 et n'implique aucun flux financier entre les parties, chacune supportant le financement nécessaire à sa part du projet.

ABIVAX jouira du droit d'exploitation exclusif et mondial des résultats propres du CNRS et de l'Université de Montpellier 2 ainsi que des quotes-parts des résultats communs dont ils sont propriétaires. En outre, la société Theradiag concède à ABIVAX une option de licence exclusive et mondiale d'exploitation de ses résultats propres ainsi que de la quote-part des résultats communs dont elle est propriétaire. Cette option pourra être levée par ABIVAX durant toute la durée du contrat et dans un délai de deux ans après son expiration ou sa résiliation. Les conditions financières des licences exclusives mondiales sont négociées entre Theradiag et ABIVAX si cette dernière lève l'option.

11.3.3 Contrat de licence exclusive avec « The Scripps Research Institute, University of Chicago and Brigham Young University » avec la plateforme « Stimulation Immunitaire » (Produit ABX196)

Le 11 novembre 2006, *The Scripps Research Institute* (La Jolla, Californie, Etats-Unis), en accord avec *l'University of Chicago* (Chicago, Illinois, Etats-Unis) et *Brigham Young University* (Provo, Utah, Etats-Unis) a accordé à ABIVAX, une licence exclusive dans le domaine de la santé humaine et vétérinaire sur sa technologie et ses produits relatifs à l'utilisation des agonistes iNKT pour la recherche, le diagnostic, la prévention et le traitement de toutes indications possibles.

Cet accord de licence nous donne accès aux brevets et demandes de brevets détaillés dans les tableaux 19 à 23 présentés ci-dessus.

En contrepartie des droits de licence qui lui sont concédés au titre de l'accord, ABIVAX doit verser à The Scripps Research Institute :

- des milestones à différentes étapes de développement clinique et réglementaire du premier produit ;
- des royalties pour les vaccins, les tests de diagnostic et les produits thérapeutiques, selon le montant des ventes nettes.
- accorder à *The Scripps Research Institute l'University of Chicago et Brigham Young University*, une participation au capital de la Société (à la date du présent document de référence, ces trois institutions académiques détiennent 1,41% du capital non dilué de la Société).

Le contrat prendra fin à l'échéance du dernier brevet en vigueur dans le dernier pays et / ou 10 ans après la dernière commercialisation du produit / service / processus issus du savoir-faire ou du matériel concédé.

11.3.4 Contrats de licence concédés par ABIVAX à des tiers

Le 16 Juin 2016, ABIVAX a concédé à Theradiag une licence exclusive d'utilisation de la technologie en vue du développement des applications du brevet « MIR 124 » (ref : WO2014/111892) et ses applications dans le domaine théranostique. Les conditions d'exploitation des résultats éventuels de ce développement feront l'objet d'un contrat séparé à une date ultérieure.

Le contrat reste en vigueur sauf en cas de résiliation anticipée jusqu'à la plus lointaine des trois échéances suivantes :

- L'expiration ou l'invalidation du dernier Brevet
- L'expiration de la protection conférée au dernier Brevet ou Produit par les Certificats Complémentaire de Protection
- L'expiration de la période du « market exclusivity » conférée par l'obtention d'une AMM orpheline et/ou d'un PUMA (« paediatric-use marketing authorisation » – autorisation de commercialisation pour usage pédiatrique), ou toute autre réglementation équivalente.

11.4 Marques, demandes de marque et noms de domaine

11.4.1 Marques

La Société a déposé les marques suivantes :

Marque	Numéro	Statut	Date de dépôt	Territoire	Classe
ABIVAX	1 732 388	Déposée Déclaration d'usage à produire au plus tard le 11 juin 2018	11-juin-15	Canada	5
ABIVAX	013957212	Enregistrée	16-avr-15	UE	5
ABIVAX	4 698 349	Enregistrée	10-mars-15	Etats-Unis	5
ABIVAX	13 4 043 749	Enregistrée	30-oct-13	France	5
ABIVAX	1 260 622	Enregistrée	07-mai-15	Cuba	5
ABIVAX	2984677	Enregistrée	12-juin-15	Inde	5
ABIVAX	2015-15483	Demande publiée le 20 décembre 2017 Délai d'opposition au 20 mars 2018	12-juin-15	Afrique du Sud	5

La Société n'a pas jugé pertinent de déposer des marques protégeant la dénomination de ses plateformes technologiques ou de ses produits en cours de développement clinique.

A la date du présent document de référence, il n'existe aucun litige relatif aux marques ni aucune procédure d'opposition qui aurait été intentée par un tiers à l'encontre d'une marque de la Société.

11.4.2 Noms de domaine

La Société exploite les noms de domaine suivants :

Nom du domaine	Date réservation	Titulaire	Renouvellement
ABIVAX.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologicals.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologicals.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologicals.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologicals.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologics.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologics.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologics.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biologics.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biotech.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biotech.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biotech.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-biotech.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-pharma.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-pharma.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-pharma.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-pharma.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccine.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccine.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccine.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccine.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccines.com	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccines.fr	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccines.eu	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-vaccines.org	16/01/2014	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-antivirals.com	04/11/2015	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-antivirals.fr	04/11/2015	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-antivirals.eu	04/11/2015	ABIVAX	Automatique
ABIVAX-antivirals.org	04/11/2015	ABIVAX	Automatique

ABIVAX est à la date d'enregistrement du présent document de référence réservataire de 32 noms de domaine.

12. TENDANCES

12.1 Perspectives 2018

Janvier 2018	ABIVAX annonce l'extension de son étude ABX464 sur le long terme chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ABIVAX nomme le Docteur Carol L. Brosgart à son Conseil d'Administration
Mars 2018	ABIVAX : résultats annuels 2017 et point d'avancement sur les activités
Avril 2018	ABIVAX renforce son équipe de direction avec la nomination du Dr. Alexandra Pearce en tant que Vice-Présidente des affaires réglementaires

Depuis le début de l'exercice, la société n'a enregistré aucun résultat clinique ou pré-clinique majeure. L'intégralité des programmes est en cours d'exécution et devant livrer leurs premiers résultats au cours de l'été 2018.

12.2 Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

En 2018, la société prévoit d'atteindre les objectifs suivants :

Plateforme « Antivirale » :

- Publication des premiers résultats de la 2^{ème} cohorte de l'étude ABX464-005 mi-2018
- Dépôt d'une demande de nouveau médicament expérimental auprès de la Food and Drug Administration américaine pour la molécule ABX464 pour le VIH d'ici la fin du premier semestre 2018
- Inclusion du premier patient dans l'étude de phase IIb pour l'ABX464 dans le traitement du VIH au cours en fin d'année
- Publication des premiers résultats de l'étude de phase IIa de preuve de concept pour la rectocolite hémorragique au second semestre 2018
- Début d'une étude clinique de phase IIb portant sur l'ABX464 dans le traitement de la rectocolite hémorragique en fin d'année
- Début de la phase finale d'identification pour la molécule ciblant le VRS d'ici la fin du second semestre 2018

Plateforme « Stimulation Immunitaire » :

- Dépôt d'une demande de nouveau médicament expérimental auprès de la Food and Drug Administration américaine pour l'ABX196 d'ici le milieu de l'année 2018
- Début d'une étude clinique de phase I/II de preuve de concept portant sur l'ABX196 dans le traitement du CHC au deuxième semestre 2018

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

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

14.1 Dirigeants, administrateurs et censeurs

Depuis sa création le 4 décembre 2013, la Société est organisée sous forme d'une société anonyme à conseil d'administration. Un résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du règlement intérieur du conseil d'administration, lequel inclut des dispositions relatives aux comités spécialisés, figure respectivement à la section 21.2 « Acte constitutif et statuts » et à la section 16.3 « Comités spécialisés – Gouvernement d'entreprise » du présent document de référence.

14.1.1 Composition du conseil d'administration

A la date du présent document de référence, le conseil d'administration de la Société est composé des neuf membres suivants :

Nom	Mandat	Indépendant	Date de début et de fin de mandat	Comités
Monsieur Philippe Pouletty	Président du conseil d'administration	Non	Nommé administrateur aux termes de l'acte constitutif de la Société. Renouvelé par l'assemblée générale mixte en date du 23 juin 2017 pour une durée de 4 années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Nommé président du conseil d'administration par le conseil d'administration en date du 4 décembre 2014 et renouvelé le 13 juillet 2017 pour la durée de son mandat d'administrateur.	Président du comité des recrutements et des rémunérations
Madame Joy Amundson	Administrateur	Oui	Cooptée administrateur en remplacement de la société Amundson Partners Ltd., démissionnaire, par le conseil d'administration du 23 janvier 2017 jusqu'à l'expiration du mandat initial de la société Amundson Partners Ltd., soit à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.	Membre du comité d'audit
Monsieur Claude Bertrand	Administrateur	Oui	Nommé administrateur par l'assemblée générale en date du 11 mars 2014 pour une durée de 4 années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.	Membre du comité d'audit
Monsieur Jean-Jacques Bertrand	Administrateur	Non	Nommé administrateur par l'assemblée générale en date du 11 mars 2014 pour une durée de 4 années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.	Membre du comité des recrutements et des rémunérations

Santé Holding SRL (représentant permanent au conseil : Antonino Ligresti)	Administrateur	Non	Coopté administrateur en remplacement de Monsieur Jérôme Gallot par le conseil d'administration en date du 6 juillet 2015 et confirmé lors du conseil d'administration du 14 septembre 2015. Renouvelé lors de l'assemblée générale mixte en date du 23 juin 2017 pour une durée de 4 ans expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.	
Truffle Capital (représentant permanent au conseil : Antoine Pau jusqu'au 22 janvier 2018, Christian Pierret à partir du 22 janvier 2018)	Administrateur	Non	Nommé administrateur aux termes de l'acte constitutif de la Société. Renouvelé lors de l'assemblée générale mixte en date du 23 juin 2017 pour une durée de 4 ans expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.	
Madame Corinna zur Bonsen-Thomas	Administrateur	Oui	Nommée administrateur par l'assemblée générale en date du 23 juin 2017 pour une durée de 4 années expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.	Membre du comité d'audit (jusqu'au 22 janvier 2018), Présidente du comité d'audit (à partir du 22 janvier 2018)
Madame Dominique Costantini	Administrateur	Oui	Cooptée administrateur en remplacement de Monsieur Miguel Sieler par le conseil d'administration en date du 14 septembre 2015. Renouvelée lors de l'assemblée générale mixte en date du 23 juin 2017 pour une durée de 4 ans expirant à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.	
Madame Carol L. Brosgart (à partir du 22 janvier 2018)	Administrateur	Oui	Cooptée administrateur par le conseil d'administration en date du 22 janvier 2018 en remplacement de Monsieur Christian Pierret pour la durée de son mandat soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.	

Lors du conseil d'administration du 23 janvier 2017, un nouveau membre du conseil d'administration, Madame Joy Amundson, a été cooptée en remplacement de la société Amundson Partners Ltd. représentée par Madame Joy Amundson, démissionnaire.

Lors de l'assemblée générale du 23 juin 2017, Madame Corinna zur Bosen-Thomas a été nommée administrateur jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. La cooptation de Madame Joy Amundson, en remplacement de la société Amundson Partners Ltd., démissionnaire, jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017, a été ratifiée.

Lors de la réunion du conseil d'administration du 13 juillet 2017, le conseil a pris acte de la démission de Monsieur Jean-Paul Prieels de ses fonctions d'administrateur de la Société. Le conseil du 13 juillet 2017 a également renouvelé le mandat de Président du conseil d'administration de Monsieur Philippe Pouletty pour la durée de son mandat d'administrateur.

Lors de la réunion du conseil d'administration du 22 janvier 2018, le conseil a pris acte de la démission de Monsieur Christian Pierret de ses fonctions d'administrateur de la Société. Le conseil a coopté en qualité de nouvel administrateur Madame Carol L. Brosgart, en remplacement de Christian Pierret, pour la durée de son mandat restant à courir, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Par ailleurs, le conseil du 22 janvier 2018 a pris acte du changement de représentant permanent de Truffle Capital, Monsieur Antoine Pau étant remplacé par Monsieur Christian Pierret.

La durée des fonctions des administrateurs est de quatre années et expire 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. Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment.

Les mandats de certains administrateurs arrivent à expiration à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Il sera proposé aux actionnaires de les renouveler.

A la date du présent document de référence, le conseil d'administration compte 9 membres dont 4 femmes. La Société veille particulièrement à l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil d'administration. Notamment, le conseil d'administration du 13 juillet 2017, lors de sa prise d'acte de la démission de Monsieur Jean-Paul Prieels, s'est engagé à proposer la nomination d'une nouvelle administratrice afin de se conformer aux dispositions de l'article L.225-18-1 du Code de commerce. Lors de sa séance du 22 janvier 2018, le conseil d'administration a coopté Madame Carol L. Brosgart en qualité d'administrateur.

Les adresses professionnelles des administrateurs sont les suivantes :

- Messieurs Philippe Pouletty, Christian Pierret (Truffle Capital) : 5, rue de la Baume – 75008 Paris ;
- Madame Joy Amundson: 1744 Gulf Shore Blvd. North. Naples FL. 34102, Etats-Unis ;
- Monsieur Claude Bertrand : Servier, 50 rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex ;
- Monsieur Jean-Jacques Bertrand : Pierre Fabre, 12 avenue Hoche, 75008 Paris ;
- Monsieur Antonino Ligresti (Santé Holding SRL) : Viale Doria Andres 7 Cp 20124 Milan (Italie) ;
- Madame Dominique Costantini : 286 boulevard Raspail, 75014 Paris ;
- Madame Corinna zur Bosen-Thomas : Clemensstr. 34, 80803 Muenchen, Allemagne ; et
- Madame Carol L. Brosgart : 3133 Lewiston Avenue, Berkeley, California, USA, 94705.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.5 « Biographies des administrateurs et du directeur général »).

14.1.2 Directeur général

Monsieur Hartmut Ehrlich a été nommé directeur général de la Société par le conseil d'administration en date du 4 décembre 2013. Son mandat a été renouvelé le 13 juillet 2017 jusqu'à l'issue de l'assemblée générale devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Il n'est titulaire d'aucun autre mandat dans aucune autre société.

14.1.3 Déclaration concernant les membres du conseil d'administration et le directeur général

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus.

A la connaissance de la Société et au jour de l'enregistrement du document de référence, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

14.1.4 Autres mandats sociaux en cours et fonctions exercés

A la date du présent document de référence, les autres mandats en cours et fonctions exercés par les administrateurs sont :

Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société
Monsieur Philippe Pouletty		SOCIETES FRANCAISES
	Mandats de direction:	
	• Directeur général et administrateur	Truffle Capital SAS
	• Gérant	Nakostech SARL
	Mandats d'administrateur:	
	• Administrateur	Deinove SA
	• Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur	Carmat SA
	• Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur	Pharnext SAS
	• Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur	Kephalios
	• Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur	Epygon
	• Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur	Myopowers
	• Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur	Kardiozis

Madame Joy Amundson	Néant	Néant
Monsieur Claude Bertrand	<p>Mandats de direction:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Président • Directeur exécutif recherche et développement et directeur scientifique <p>Mandats d'administrateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur • Administrateur 	<p>ARIIS (Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé) (association loi 1901)</p> <p>Servier</p> <p>HCERES</p> <p>Eclosion 2</p>
Monsieur Jean-Jacques Bertrand	<p>Mandats de direction :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Président du conseil d'administration • Président du conseil d'administration • Président conseil d'administration • Vice-Président <p>Mandats d'administrateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur 	<p>Neovacs SA</p> <p>Pierre Fabre SA</p> <p>Viroxis SAS</p> <p>Brive Rugby SAS</p> <p>Pierre Fabre SA</p>
Monsieur Antonino Ligresti (représentant permanent de Santé Holding SRL)	<p>Mandats de direction / d'administrateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur unique 	<p>Santé Holding SRL</p>
Monsieur Christian Pierret en tant que représentant de Truffle Capital	<ul style="list-style-type: none"> • Administrateur • Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur • Administrateur 	<p>GrDF SA</p> <p>Deinove SA</p> <p>Pharnext SA</p>
Madame Dominique Costantini	<p>Mandats de direction / d'administrateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Président non exécutif et administrateur • Administrateur 	<p>Carthera SAS ICM Paris</p> <p>Théranexus SAS Lyon</p>

- Directeur général et administrateur
- Administrateur
- Administrateur

OSE Immunotherapeutics
Theradiag SA Paris
Sensorion SA Montpelier

Madame
 Carol L.
 Brosgart

Mandats de direction / d'administrateur :

- Membre du comité directeur
- Membre du comité exécutif du Forum pour la recherche concertée et membre du comité directeur du Forum Hépatite B pour la recherche concertée
- Administrateur et membre du comité scientifique
- Administrateur
- Président du comité scientifique
- Administrateur

SOCIETES ETRANGERES

National Viral Hepatitis Roundtable (Etats-Unis, Association à but non lucratif)

University of California, Berkeley, School of Public Health (Etats-Unis, Université)

Hepatitis B Foundation (Etats-Unis, Association à but non lucratif)

Berkeley Community Fund (Etats-Unis, Association à but non lucratif)

ContraVir (Etats-Unis, cotée sur le NASDAQ)

Galmed Pharmaceuticals (Israël, cotée sur le NASDAQ)

Madame
 Corinna zur
 Bonsen-
 Thomas

Néant

Néant

Mandats exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Monsieur Philippe Pouletty	<ul style="list-style-type: none"> • Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur • Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur 	Carbios SA Théraclion SA

Monsieur Philippe Pouletty	<ul style="list-style-type: none"> • Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur • Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur • Président du conseil d'administration (novembre 2010 à mai 2012) • Président Directeur Général (octobre 2009 à novembre 2010) 	<p>Vexim SA</p> <p>Theradiag SA</p> <p>Theradiag SA</p> <p>Theradiag SA</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Membre du conseil de surveillance • Président (de 2001 à 2009) • Président et Administrateur • Membre du conseil de surveillance (jusqu'en décembre 2010) • Administrateur • Administrateur • Administrateur • Administrateur • Administrateur • Représentant 	<p>Innate Pharma SA</p> <p>France Biotech</p> <p>Splicos SAS</p> <p>Cytomics SA</p> <p>Wittycell SAS</p> <p>Neovacs SA</p> <p>Symetis (Suisse)</p> <p>Myopowers (Suisse)</p> <p>Altimune Ltd (Etats-Unis)</p> <p>Plasmaprime SA</p>
Madame Joy Amundson	<ul style="list-style-type: none"> • Président • Vice-Président (Corporate Vice-President) • Administrateur • Administrateur 	<p>Baxter Bioscience Corporation (Etats-Unis)</p> <p>Baxter International, Inc. (Etats-Unis) (cotée sur le New York Stock Exchange)</p> <p>Apatech, Inc. (Etats-Unis)</p> <p>Covidien Plc. (Etats-Unis) cotée sur New York Stock Exchange</p>
Monsieur Claude Bertrand	<ul style="list-style-type: none"> • Administrateur • Administrateur • Directeur général 	<p>Splicos SAS</p> <p>INSERM</p> <p>Ipsen Innovation SAS</p>
Monsieur Jean-Jacques Bertrand	<ul style="list-style-type: none"> • Président du conseil de surveillance • Président du conseil de surveillance • Administrateur 	<p>Cytheris, Inc</p> <p>Guerbet SA (cotée sur Euronext Paris, compartiment B)</p> <p>Fondation de la Recherche Médicale</p>
Monsieur Antonino Ligresti	<ul style="list-style-type: none"> • Président du conseil d'administration et actionnaire de référence 	<p>Générale de Santé</p>
Monsieur Christian Pierret en tant que représentant de Truffle Capital	<ul style="list-style-type: none"> • Président directeur général • Administrateur 	<p>SEV</p> <p>Holding Incubatrice Medical Devices SA</p>
Madame Dominique Costantini	<ul style="list-style-type: none"> • Directeur général et administrateur (de 1997 à 2011) 	<p>BioAlliance Pharma SA</p>

Madame Carol L. Brosgart	<ul style="list-style-type: none"> • Administrateur • Administrateur 	Juvaris Tobira Therapeutics
Madame Corinna zur Bonsen-Thomas	<ul style="list-style-type: none"> • Membre du Conseil de surveillance 	Baxter AG (Suisse)

La Société n'a pas conclu de contrats avec ses administrateurs ou son directeur général au cours de l'exercice 2017.

14.1.5 Biographies des administrateurs et du directeur général

- Monsieur Philippe Pouletty** est président du conseil d'administration d'ABIVAX. Docteur en Médecine (Université Paris VI), immunologiste, ancien interne des Hôpitaux de Paris, major de l'Institut Pasteur (immunologie), Philippe Pouletty a été chercheur postdoctoral à Stanford University. Il est l'inventeur de 29 brevets, dont le deuxième brevet le plus rémunérateur pour Stanford University en sciences de la vie. En 2012, il a fait son entrée dans le prestigieux Stanford University Hall of Fame of Inventors. Philippe Pouletty est cofondateur et directeur général de Truffle Capital. Il est cofondateur de Carmat et d'une dizaine de sociétés de Truffle Capital. Il a été président de France Biotech, l'association française des entreprises de biotechnologie et ancien vice-président d'Europabio, la fédération européenne des biotechnologies. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux Etats-Unis qui ont généré une capitalisation boursière de plus de 800 millions de dollars et est membre du Conseil d'administration de plusieurs entreprises de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord. Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés (SAS), le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie et le statut de la Jeune Entreprise Innovante qui accorde d'importantes exonérations fiscales aux entreprises technologiques. Philippe Pouletty est Chevalier de la légion d'honneur.
- Madame Joy Amundson** est administrateur d'ABIVAX. Elle est l'un des fondateurs de Amundson Partners, Inc., une société de conseil dans le domaine de la santé jusqu'en 2017. D'août 2004 à octobre 2010, Joy Amundson était présidente de la société Baxter BioScience et vice-présidente de Baxter International, Inc. Avant cela, elle a travaillé plus de 20 ans pour les laboratoires Abbott, où elle exerçait des fonctions clés, telles que Senior Vice-President. Joy Amundson a commencé sa carrière professionnelle dans la vente et la gestion de marques au sein du groupe Procter & Gamble de 1977 à 1982. Joy Amundson a aussi été directrice d'ApaTech, the Dial Corporation, Ilex Oncology, Inc., Inamed Corporation et Oridian Medical Ltd. Forte de ces expériences passées, Joy Amundson a acquis une profonde connaissance de l'industrie médicale, elle est en outre diplômée en gestion (Kellogg Graduate School of Management de l'université de Northwestern). De plus, son expérience au sein de différents conseils d'administration, dont Covidien, lui donne une perspective sur le rôle du conseil d'administration dans l'accompagnement de sociétés.
- Monsieur Claude Bertrand** est administrateur d'ABIVAX. Il exerce les fonctions de Directeur Exécutif Recherche et Développement et Directeur scientifique de Servier qu'il a rejoint en mars 2017. Il est également Administrateur d'Eclosion 2 et de l'HCERES. Il a débuté sa carrière chez Novartis à Bâle, en Suisse. Il a ensuite poursuivi sa carrière chez Roche (Palo Alto, CA, États-Unis) dans l'unité des maladies inflammatoires, où il a développé la plateforme pharmacologique pour les maladies respiratoires. En 1999, il est devenu Directeur Senior du département de biologie pour la R&D de Pfizer en France et membre de l'équipe de Direction de Pfizer Global R&D. De 2004 à 2009, Claude Bertrand a été Vice-President puis Senior Vice-President du département R&D d'AstraZeneca, responsable de l'aire thérapeutique pour les maladies inflammatoires et respiratoires. Il était depuis 2009, Vice-Président Exécutif R&D et directeur scientifique du Groupe Ipsen. Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie, d'un PhD en Pharmacologie de l'Université de Strasbourg, Claude Bertrand a ensuite effectué un post-doctorat à l'Université de San Francisco sous la direction du Professeur Jay A. Nadel.
- Monsieur Jean-Jacques Bertrand** est administrateur d'ABIVAX. Il a occupé depuis 1965 différentes fonctions au sein du groupe Rhône-Poulenc et d'Aventis. Il a été notamment directeur général des opérations pharmaceutiques de Rhône-Poulenc Santé en France en 1985 puis directeur général de Rhône-Poulenc Rorer en 1990. Il a poursuivi sa carrière en 1994 au sein de Pasteur Mérieux Connaught (devenu Aventis Pasteur en 2000) en tant que Président Directeur Général jusqu'à la fin de 2002. Membre du comité exécutif de Rhône-Poulenc, en 1999 il est nommé Directeur Général délégué d'Aventis Pharma. Jean-Jacques Bertrand a été

président du Syndicat Français de l'Industrie Pharmaceutique (aujourd'hui LEEM) en 2000 et 2001. Il est également Président des conseils d'administration de Neovacs, et de Viroxis, et administrateur du conseil de Pierre Fabre. Il est Vice-Président de Brive Rugby. Jean Jacques Bertrand est diplômé d'HEC et Chevalier de l'ordre du Mérite et de l'ordre de la Légion d'Honneur.

- **Corinna zur Bosen-Thomas** est administrateur d'ABIVAX. Elle a suivi des études de droit en Allemagne et est avocate de formation. Corinna zur Bosen-Thomas a aujourd'hui plus de trente ans d'expérience professionnelle internationale dans l'industrie pharmaceutique et biopharmaceutique, médicale et biotechnologique. Elle a notamment été l'avocat conseil de Baxalta pour la gestion de ses affaires internationales et est, depuis 2017, l'avocat conseil de Definiens. Corinna zur Bosen-Thomas dispose déjà d'une expérience au sein de la direction d'une grande entreprise qu'elle a acquise de 1999 à 2015 en tant que membre du conseil de surveillance de la société suisse Baxter AG.
- **Monsieur Antonino Ligresti** est le représentant permanent de Santé Holding SRL. Antonino Ligresti a une grande expérience dans le domaine de la santé et dans les problématiques d'accès au marché. Médecin et chirurgien de formation, Antonino Ligresti s'est spécialisé en médecine interne et cardiologie. Il a débuté sa carrière au sein de la Clinique médicale de l'Université de Milan, et ensuite à l'Hôpital Fatebenefratelli de Milan. En 1979, il crée le premier groupe d'hospitalisation privée en Italie, reconnu pour la qualité des soins et la prise en charge médicale ainsi que pour la coopération avec l'enseignement et la recherche universitaires. Il cédera son groupe en 2000. Actionnaire de référence de Générale de Santé et administrateur du Groupe à partir de juin 2003, il en est devenu Président du conseil de surveillance le 19 mars 2004, puis Président du conseil d'administration le 30 juin 2011, à la suite de la mise en place d'un nouveau gouvernement d'entreprise. En octobre 2014 il cède sa participation au Groupe Australien Ramsay. Parmi ses nombreuses autres fonctions dans le domaine de la santé, Antonino Ligresti a été membre du comité exécutif de l'Institut Européen d'oncologie, il a présidé la Fondation Générale de Santé et a été Président du comité médical. Le Dr. Ligresti jouera un rôle majeur pour l'accès au marché et le business development d'ABIVAX.
- **Monsieur Christian Pierret** est administrateur d'ABIVAX jusqu'au 22 janvier 2018 et représentant permanent de Truffle Capital au conseil d'administration d'ABIVAX à compter de cette date. Christian Pierret est ancien Secrétaire d'Etat puis Ministre délégué à l'Industrie, les PME, le Commerce et l'Artisanat, fonction qu'il a occupée de juin 1997 à mai 2002. Christian Pierret a effectué une double carrière, politique et dans le secteur privé : rapporteur général du budget à l'Assemblée nationale (1981-1986), président de la commission de surveillance de la Caisse des Dépôts (1988-1993), vice-président du groupe Accor (1993-1996), député des Vosges de 1978 à 1993 et maire de Saint-Dié des Vosges de 1989 à 2014. Christian Pierret est un spécialiste de la réglementation des sociétés publiques, du droit des sociétés et des affaires, de l'interface public-privé (dans l'environnement par exemple) ainsi que du droit européen (concentration, concurrence, aides d'état). Il est à l'origine de la « loi Pierret » en février 2000, sur l'ouverture des marchés français de l'électricité à la concurrence et co-auteur du « paquet télécom » européen relatif à la libéralisation du secteur des télécommunications en 2002. Il est administrateur de GrDF, Pharnext et la Holding Incubatrice Medical Devices. Christian Pierret est diplômé d'un D.E.S. de Sciences Économiques (IEP Paris, 1970) et de l'ENA (1972).
- **Madame Dominique Costantini** est administrateur d'ABIVAX. Elle a une longue expérience de direction générale, est diplômée en médecine avec une spécialité en immunologie- Paris 5 - Necker. Elle bénéficie d'une expérience de plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, où elle a notamment occupé des positions clés chez HMR (maintenant Sanofi) dans de nombreuses fonctions et unités opérationnelles de développement et de marketing. Elle est co-fondateur et Directeur Général d'OSE Immunotherapeutics (société fondée en 2012 et introduite en bourse sur Euronext en 2015). Cette société développe des immunothérapies en immuno-oncologie ou dans les maladies auto-immunes, dont la plus avancée est en clinique phase III dans le cancer du poumon invasif. La société a signé en 2016 et 2017 deux accords avec deux industriels de la pharmacie importants avec un potentiel de plus de 400 millions d'euros et des royalties sur deux autres produits du portefeuille. Précédemment en 1997, Dominique Costantini a fondé Onxeo (précédemment BioAlliance Pharma), une société focalisée en oncologie et dans les soins de support sur la base de technologies innovantes. Elle a introduit cette société en bourse en 2005 et en a été le Directeur Général jusqu'en 2011. Pendant son mandat, outre son introduction en bourse, le Dr. Costantini a levé plus de 100 millions d'euros auprès de capitaux-risqueurs ou au travers des placements privés ou publics pour développer et enregistrer des produits en Europe et aux USA. Elle a conclu des partenariats industriels au plan international (Europe - USA - Chine - Japon - Corée) avec plus de 150M€ de contrats signés et des royalties significatives.

- **Madame Carol L. Brosgart** est administrateur d'ABIVAX. Elle a siégé aux conseils d'administration d'entreprises de biotechnologie privées et publiques, ainsi qu'au sein d'organismes non lucratifs de santé nationaux et internationaux. Elle est membre du conseil d'administration de Galmed Pharmaceuticals. Le Dr. Brosgart est président du comité consultatif scientifique de ContraVir, une entreprise de biotechnologie œuvrant dans le domaine de la guérison du VHB. Elle est également consultante auprès de Dynavax et de plusieurs sociétés de biotechnologie dans les domaines des maladies du foie et des maladies infectieuses. En outre, le Dr. Brosgart siège actuellement au conseil d'administration de la Hepatitis B Foundation, à la commission de santé de la ville de Berkeley, au comité directeur de la Table ronde nationale sur l'hépatite virale, au comité exécutif du Forum pour la recherche concertée et au comité directeur du Forum du Groupe de guérison du VHB. Elle a occupé plusieurs postes de haute direction, notamment Directrice Médicale au sein de BioPharma (aujourd'hui J&J) et Vice-présidente Sénior et Directrice Médicale au Children's Hospital & Research Center à Oakland, en Californie. Elle est également professeure clinicienne de médecine, de biostatistique et d'épidémiologie à la Division de la santé mondiale et des maladies infectieuses de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF).
- **Monsieur Hartmut Ehrlich** est directeur général d'ABIVAX. Médecin, il travaille depuis 30 ans au sein d'universités et de l'industrie biopharmaceutique (dont 20 ans au sein de Baxter et Sandoz (désormais Novartis)). Il a vécu et travaillé aux Etats-Unis (Eli Lilly et Département de Médecine de l'Université de l'Indiana), aux Pays-Bas (Laboratoire Central de la Croix Rouge néerlandaise), en Allemagne (Fondation Max Planck, Sandoz, Baxter), en Suisse (Sandoz), en Autriche (Baxter) et en France (ABIVAX). Au cours des sept années précédant son arrivée chez ABIVAX en décembre 2013, Hartmut Ehrlich a mis en place et développé avec succès le portefeuille R&D de Baxter BioSciences, avec plus de 50 programmes de développement précliniques et cliniques. Il fut à l'origine de l'obtention de nombreuses autorisations réglementaires dans différents domaines (hémophilie, thrombose, immunologie, neurologie, oncologie, bio-chirurgie ou vaccination). Hartmut Ehrlich a écrit et co-écrit plus de 120 publications. En 2011, Hartmut fut nommé « Professeur » par le Président autrichien et par le Ministre autrichien de la Science et de la Recherche, et a reçu le titre de « Professeur Adjoint » de l'université du Danube, Krems, en basse Autriche en 2013.

14.2 Censeurs

Aux termes des statuts de la Société, l'assemblée générale de la Société peut procéder à la nomination de censeurs, choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux. Aucun censeur n'a été nommé à ce jour.

14.3 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale

Le Président, le Directeur général et la majorité des administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (cf. section 15.1 « Rémunérations des mandataires sociaux » et chapitre 18 « Principaux actionnaires » du présent document de référence).

A la date d'enregistrement du présent document de référence et hormis les conventions réglementées listées au chapitre 19 du présent document de référence qui ont fait soit l'objet d'une autorisation préalable par le conseil d'administration avec le vote favorable d'un ou plusieurs administrateurs indépendants, soit d'une ratification en assemblée générale, il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

Pour la notion d'administrateur indépendant, se référer aux paragraphes 14.1.1 et 16.3.1 du présent document de référence.

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

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations des mandataires sociaux

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middlednext, mis à jour en septembre 2016 et validé en tant que code de référence par l'AMF. Les tableaux du présent chapitre relèvent de l'annexe 2 de la Position-recommandation AMF n°2014-14 « Guide d'élaboration des documents de référence adapté aux valeurs moyennes – DOC 2014-14 » publiée par l'Autorité des marchés financiers le 2 décembre 2014 telle que modifiée le 13 avril 2015.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Monsieur Philippe Pouletty ne perçoit aucune rémunération au titre de ses fonctions de président du conseil d'administration de la Société.

Monsieur Philippe Pouletty – Président du conseil d'administration	Exercice 2016	Exercice 2017
Rémunérations dues au titre de l'exercice (cf. détail dans Tableau 2)	0 €	0 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice (cf. détail dans Tableau 2)	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (cf. détail dans Tableau 4)	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice (cf. détail dans Tableau 6)	Néant	Néant
Total	0 €	0 €

Monsieur Hartmut Ehrlich – Directeur Général	Exercice 2016	Exercice 2017
Rémunérations versées au titre de l'exercice (cf. détail dans Tableau 2)	365 760 €	352 972 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice (cf. détail dans Tableau 2)	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (cf. détail dans Tableau 4)	Néant	(1)
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice (cf. détail dans Tableau 6)	Néant	Néant
Total	365 760 €	352 972 €

- (1) Hartmut Ehrlich a reçu 150 000 BCE (dont une partie sous conditions d'atteinte d'objectifs) selon la décision du conseil d'administration du 20 novembre 2017 (se référer au Tableau 4 ci-dessous et au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence). Le prix d'exercice de ces BCE est de 11.14 € et la maturité de 10 années.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Monsieur Philippe Pouletty – Président du conseil d’administration	Exercice 2016		Exercice 2017	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable annuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature	Néant	Néant	Néant	Néant
Total	Néant	Néant	Néant	Néant

Monsieur Hartmut Ehrlich – Directeur Général	Exercice 2016		Exercice 2017	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Rémunération fixe	260 000	264 987 ¹	267 800 ¹	267 800 ¹
Rémunération variable annuelle ³	78 000	93 600	96 408	78 000 ²
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature ⁴	7 172	7 172	7 172	7 172
Total	345 172 €	365 760 €	382 092 €	352 972 €

(1) au titre de l'exercice (2) au cours de l'exercice

¹ La rémunération annuelle de Monsieur Ehrlich pour l'exercice 2017 comprend une part fixe d'un montant de 267.800 euros brut annuel. En 2016, la rémunération fixe de Monsieur Ehrlich était de 260 000 € à laquelle s'est ajoutée une rectification des salaires 2015 de 4 987 € en mars 2016.

² Monsieur Ehrlich a perçu, outre la part fixe de sa rémunération, une rémunération variable dont le montant maximum brut a été fixé par le conseil d'administration en date du 13 mars 2017 à 40% de sa rémunération fixe pour l'année 2017 sous réserve de l'atteinte d'objectifs personnels et d'entreprise établis par le conseil d'administration de la Société. Ces objectifs 2017 comprenaient des objectifs financiers, des objectifs liés à l'atteinte de jalons pour le projet ABX464 et un objectif de partenariat sur ABX196. A l'exception de la réalisation d'un partenariat sur l'ABX196 dont la conclusion est désormais reportée après l'obtention des résultats de l'étude clinique sur l'hépatocarcinome avancé, associant ABX196 et Anti-PD1, l'ensemble des objectifs 2017 ont été réalisés. Sur proposition du comité des recrutements et des rémunérations, le conseil d'administration de la Société en date du 22 janvier 2018 a ainsi proposé à Monsieur Ehrlich une rémunération variable brute d'un montant de 96 408 euros pour l'année 2017. Cette rémunération variable sera versée en une seule fois sous réserve de l'approbation de l'assemblée générale 2018.

³ La rémunération variable versée au titre de l'exercice correspond à celle due au titre de l'exercice précédent.

⁴ Monsieur Hartmut Ehrlich bénéficie d'une voiture de fonction.

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

L'assemblée générale mixte en date du 23 juin 2017 a décidé d'allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, une somme annuelle, nette, maximale et globale de 110.000 euros hors forfait social pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 à titre de jetons de présence. Le conseil d'administration du 15 mars 2018 a décidé de l'affectation des jetons de présence au titre de l'exercice 2017.

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2016	Montants versés au cours de l'exercice 2017
Madame Joy Amundson		
Jetons de présence	2 800 €	2 275 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Claude Bertrand		
Jetons de présence	7 900 €	2 900 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Jean-Jacques Bertrand		
Jetons de présence	6 650 €	6 250 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Antoine Pau (Truffle Capital)		
Jetons de présence	0 €	0 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Christian Pierret		
Jetons de présence	10 400 €	6 650 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Jean-Paul Prieels		
Jetons de présence	4 950 €	2 870 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Miguel Sieler		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Monsieur Antonino Ligresti (Santé Holding SRL)		
Jetons de présence	4 950 €	560 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Madame Dominique Costantini		
Jetons de présence	3 750 €	2 500 €
Autres rémunérations	Néant	Néant
Madame Corinna zur Bonsen-Thomas		
Jetons de présence	N/A	Néant
Autres rémunérations	N/A	(1)
Total	41 400 € (2)	24 005 €

(1) Corinna zur Bonsen-Thomas a reçu 16 400 titres BSA aux termes de la décision du conseil d'administration du 18 septembre 2017. Le prix d'achat de ces BSA est de 1.29€ par titre et le prix d'exercice de 11.57€, la maturité de 10 années. Ces BSA sont exerçables progressivement en trois tranches (se référer au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence).

(2) Dont 5 800 K€ versés sur le premier trimestre 2017.

Tableau 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toutes les sociétés du groupe

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice / Date d'expiration
Monsieur Hartmut Ehrlich	BCE 2017-2 (Conseil d'administration du 20/11/2017)	BCE	-	150 000	11,14€	20/11/2027
Total				150 000		

Tableau 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice
Monsieur Hartmut Ehrlich	BCE 2014-2 (Conseil d'administration du 11/03/2014)	40 000	0,01€
Total		40 000	

Tableau 6 : Actions attribuées gratuitement durant l'exercice à chaque mandataire social

Néant.

Tableau 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant.

Tableau 8 : Historique des attributions d'options de souscriptions ou d'achat d'actions – Informations sur les bons de souscription d'actions (BSA) et les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) attribués aux mandataires sociaux

Se reporter aux tableaux figurant au paragraphe 21.1.5 (Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription).

Tableau N°9 : Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers au cours de l'exercice

Options de souscription ou d'achat d'actions, BCE et BSA consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux et attributaires et options, BCE et BSA levés par ces derniers	Nombre total d'options, BCE et BSA attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	BCE 2017-1	BCE 2017-3	BCE 2017-4	BCE 2017-5
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé	303 183	11,14€	67 374	101 061	67 374	67 374
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé	-	-	-	-	-	-

Tableau N°10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Néant.

Tableau N°11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Monsieur Philippe Pouletty – Président du conseil d'administration		X		X		X		X
Date début mandat :	Nommé dans les statuts constitutifs de la Société en date du 4 décembre 2013 et renouvelé par l'assemblée générale mixte en date du 23 juin 2017.							
Date fin mandat :	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2020.							
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Monsieur Hartmut Ehrlich – Directeur général		X		X		X		X
Date début mandat :	Conseil d'administration du 4 décembre 2013, renouvelé le 13 juillet 2017.							
Date fin mandat :	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2020.							

15.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

Néant.

15.3 Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux

Une description détaillée des termes de chacun des plans mentionnés ci-dessus figure au paragraphe 21.1.5 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent document de référence. Les chiffres indiqués correspondent au nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice de chacun des droits ou des valeurs mobilières donnant accès au capital.

15.4 Eléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société

Néant.

15.5 Prêts et garanties accordés aux dirigeants

Néant.

15.6 Rémunérations et avantages des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au titre de l'exercice 2018

15.6.1 Principes et composantes de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Les principes généraux de la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs sont décidés par le conseil d'administration sur proposition du comité des recrutements et des rémunérations.

La politique de rémunération prend en compte les principes suivants conformément aux règles élaborées au sein du Code MiddleNext auquel la Société a adhéré :

- **L'exhaustivité de la rémunération** présentée : l'ensemble des éléments de la rémunération est retenu dans l'appréciation globale de la rémunération ; ceux-ci sont clairement motivés,
- Le **principe d'équilibre et de cohérence** : le comité des recrutements et des rémunérations veille à l'équilibre et à la cohérence des rémunérations afin que celles-ci correspondent à l'intérêt général de l'entreprise,
- La **lisibilité des règles** : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération, ou le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites doivent être en lien avec la performance de l'entreprise, correspondre à ses objectifs, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes,
- La **mesure** : la détermination de la rémunération doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants,
- La **transparence** : l'information annuelle des actionnaires sur l'intégralité des rémunérations et des avantages perçus par les dirigeants est effectuée de façon transparente conformément à réglementation applicable,
- Le conseil d'administration et le comité des recrutements et des rémunérations respectent le **principe de comparabilité** (benchmark). Les rémunérations sont appréciées dans le contexte du marché de référence dans la limite des particularités des missions, de la responsabilité assumée, des résultats obtenus et du travail effectué par les dirigeants mandataires sociaux exécutifs.

Au 31 décembre 2017, les dirigeants mandataires sociaux exécutifs sont :

- Monsieur Philippe Pouletty, Président du conseil d'administration ; et
- Monsieur Hartmut Ehrlich, Directeur général.

La structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs est revue chaque année par le conseil d'administration qui en fixe les différents éléments, sur les recommandations du comité des recrutements et des rémunérations, étant rappelé que seul Monsieur Hartmut Ehrlich en qualité de Directeur général perçoit une rémunération au titre de son mandat social, Monsieur Philippe Pouletty, en qualité de Président du conseil d'administration, exerçant ses fonctions à titre gracieux.

Sur cette base, il est proposé au conseil d'administration du 15 mars 2018 de décider d'une stabilité des éléments de la rémunération du Directeur général, cette structure assurant un lien avec la performance de l'entreprise et le maintien de l'équilibre entre la performance court terme et moyen terme.

Rémunération fixe

La rémunération fixe annuelle de Monsieur Hartmut Ehrlich, Directeur général, au titre de l'exercice 2018 est déterminée par le conseil d'administration sur les recommandations du comité des recrutements et des rémunérations. Monsieur Philippe Pouletty ne perçoit pas de rémunération fixe au titre de l'exercice 2018.

Par ailleurs, dans l'hypothèse de la nomination d'un ou plusieurs nouveaux Président, Directeur Général ou Directeurs Généraux Délégués, les principes exposés ci-dessus seraient applicables pour la détermination de leur politique de rémunération, étant précisé que le montant pourrait être adapté en fonction du profil, de l'expérience ou encore du niveau de responsabilité du nouveau dirigeant mandataire social exécutif.

Rémunération variable

La rémunération variable vise à associer les dirigeants mandataires sociaux exécutifs à la performance court terme de la Société.

Les règles de fixation de cette rémunération sont par ailleurs cohérentes avec la stratégie de l'entreprise. Les modalités de la rémunération variable annuelle sont intelligibles pour l'actionnaire et donnent lieu chaque année à une information claire et exhaustive dans le rapport annuel.

Les indicateurs pris en compte pour la détermination de la part variable et le niveau des objectifs à atteindre sont définis chaque année par le conseil d'administration sur les recommandations du comité des recrutements et des rémunérations au début de la période de référence à laquelle ils s'appliquent.

Dans le cadre de la détermination de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs, il sera proposé au conseil d'administration d'arrêter les indicateurs de performance financière, leurs objectifs et leur pondération pour 2018.

Il est précisé que le versement de toute rémunération variable des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne pourra être réalisé que sous réserve de l'approbation des actionnaires en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce.

Président du conseil d'administration – Philippe Pouletty

Monsieur Philippe Pouletty ne bénéficie au titre de son mandat de Président du conseil d'administration d'aucune rémunération variable pour l'exercice 2018.

Directeur Général – Hartmut Ehrlich

La rémunération variable annuelle cible de Monsieur Hartmut Ehrlich est soumise à des critères de performance dont l'objectif est fixé chaque année. Elle correspond à un pourcentage maximum du montant de sa rémunération fixe déterminé annuellement par le conseil d'administration sur les recommandations du comité des recrutements et des rémunérations (soit 40 % de sa rémunération fixe).

Les critères de performance retenus pour la détermination de la rémunération variable sont élaborés sur un plan d'objectifs précis personnels et d'entreprise basés sur des critères quantitatifs et qualitatifs. Ces objectifs sont assis sur la recherche et le développement de molécules à caractère antivirale notamment en matière de progression des études cliniques, sur l'atteinte d'objectifs liés à la conclusion de partenariats externes et sur l'atteinte des objectifs financiers.

Le niveau d'objectif fixé pour chacun des critères est une information stratégique et économiquement sensible qui ne peut être rendue publique.

Il est par ailleurs proposé au Conseil d'administration de décider que dans l'hypothèse de la nomination d'un nouveau dirigeant mandataire social exécutif, ces mêmes principes s'appliqueront, étant précisé qu'en cas de nomination intervenant au cours du second semestre d'un exercice, l'appréciation de la performance s'effectuera de manière discrétionnaire par le conseil d'administration.

Rémunération à long terme et exceptionnelle

Rémunération à long terme

Au titre de son mandat de Président du conseil d'administration, Monsieur Philippe Pouletty n'a reçu aucune rémunération conditionnelle versée sous forme d'options d'achat ou de souscription d'actions.

Au titre de son mandat de Directeur général, il est précisé que Monsieur Hartmut Ehrlich a reçu, au titre de l'exercice 2017, une rémunération allouée sous forme de BCE et de nouvelles attributions de valeurs mobilières donnant accès au capital pourraient être envisagées au bénéfice de Monsieur Hartmut Ehrlich pour l'exercice 2018.

Rémunération exceptionnelle

Le conseil d'administration pourra discrétionnairement accorder aux dirigeants mandataires sociaux exécutifs en fonction ou nommés en cours d'exercice, une rémunération exceptionnelle dans certaines circonstances particulières et dans le respect des principes exposés par le Code MiddleNext, étant précisé que son versement ne pourra être réalisé que sous réserve de l'approbation des actionnaires en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce.

Jetons de présence

Monsieur Philippe Pouletty et Monsieur Hartmut Ehrlich ne perçoivent pas de jetons de présence.

Indemnités ou avantages dus à raison de la rupture des fonctions des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Monsieur Philippe Pouletty et Monsieur Hartmut Ehrlich ne bénéficient pas au titre de leurs mandats d'une indemnité liée à un départ contraint ou à une clause de non-concurrence.

Contrat de travail

Aucun des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne dispose d'un contrat de travail.

Avantages en nature

Monsieur Philippe Pouletty ne perçoit pas d'avantage en nature.

Monsieur Hartmut Ehrlich dispose d'un véhicule de fonction.

Régime de retraite supplémentaire

Aucun dirigeant mandataire social exécutif ne bénéficie au titre de son mandat d'un régime de retraite supplémentaire.

Assurance responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Monsieur Hartmut Ehrlich bénéficie d'une assurance responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux exécutifs.

15.6.2 Éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2017

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

Il sera ainsi proposé à l'assemblée générale 2018 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2017 au Directeur Général, tels qu'exposés ci-dessous, étant rappelé que le Président du conseil d'administration exerce ses fonctions à titre gracieux.

Au titre de l'exercice 2017, Monsieur Hartmut Ehrlich, Directeur Général, s'est vu attribuer une rémunération fixe d'un montant total de 267.800 euros et une rémunération variable d'un montant total de 96 408 euros qui fera l'objet d'une ratification par l'assemblée générale 2018. Le conseil d'administration en date du 20 novembre 2017 lui a également attribué 150.000 BCE dont le prix de souscription par action devant être émise en cas d'exercice des BCE est de 11,14 euros. Il a également bénéficié d'avantages en nature pour un montant total de 7.172 € (véhicule de fonction). Il n'a pas conclu de contrat de travail avec la Société.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

La Société est une société anonyme à conseil d'administration. La composition détaillée du conseil d'administration figure à la section 14.1 « Dirigeants, administrateurs et censeurs » et au paragraphe 16.3.1 « Conseil d'administration ».

Par décision en date du 4 décembre 2013, le conseil d'administration a choisi de dissocier les fonctions de Président et Directeur général. Le conseil d'administration de la Société est présidé par Monsieur Philippe Pouletty. La direction générale de la Société est assurée par Monsieur Hartmut Ehrlich lequel représente la Société à l'égard des tiers.

16.2 Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou les administrateurs et la Société

A l'exception des contrats mentionnés au chapitre 19, la Société n'a pas conclu de contrats avec ses administrateurs ou son directeur général à la date d'enregistrement du présent document de référence.

16.3 Conseil d'administration et comités spécialisés – Gouvernement d'entreprise

16.3.1 Conseil d'administration

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent document de référence.

Les jetons de présence attribués aux administrateurs sont fonction de leur assiduité aux réunions du conseil d'administration ainsi que de leur implication dans les comités.

L'assemblée générale fixe chaque année une enveloppe maximale et le conseil d'administration sur proposition du comité des recrutements et des rémunérations arrête le montant définitif des jetons de présence et les attribue à chaque administrateur.

Le détail des rémunérations versé aux administrateurs pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 figure à la section 15.1 du présent document de référence.

Un règlement intérieur a été adopté par le conseil d'administration le 14 février 2014 afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société et des comités spécialisés. Chaque membre du conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement. Le règlement intérieur peut être consulté au siège social de la Société.

La Société considère qu'elle dispose, en les personnes de Joy Amundson, Claude Bertrand, Carol L. Brosgart, Dominique Costantini et Corinna zur Bonsen-Thomas, de cinq administrateurs indépendants au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 et mis à jour en 2016 par MiddleNext dans la mesure où ces derniers :

- n'ont pas été, au cours des cinq dernières années, salariés ni mandataires sociaux dirigeants de la Société ou d'une société de son groupe ;
- n'ont pas été, au cours des deux dernières années, en relations d'affaires significatives avec la Société ou son groupe (clients, fournisseurs, concurrents, prestataires, créanciers, banquiers, etc.) ;
- n'ont pas été actionnaires de référence de la Société ou n'ont pas détenu un pourcentage de droit de vote significatif ;
- n'ont pas eu de relations de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- n'ont pas été, au cours des six dernières années, commissaires aux comptes de l'entreprise.

Le conseil d'administration considère également que l'attribution de bons de souscriptions d'actions à certains administrateurs (se référer au paragraphe 21.1.5 du présent document de base) n'affecte nullement leur qualification en tant qu'administrateurs indépendants au sens du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 et mis à jour en 2016 par MiddleNext.

Le nombre de réunions du conseil d'administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, le conseil d'administration se réunit d'autant plus fréquemment que l'actualité de la Société le justifie.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, le conseil d'administration de la Société s'est réuni neuf fois et le taux de présence des membres du conseil d'administration s'est élevé à 80,29 %.

Lors de sa séance du 15 mars 2018, le conseil d'administration a examiné au cas par cas la situation de chacun des membres concernés au regard des critères d'indépendance énoncés par les dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 et mis à jour en 2016 par MiddleNext.

16.3.2 Comités spécialisés

A la date du présent document de référence, le conseil d'administration a mis en place deux comités : un comité des recrutements et des rémunérations et un comité d'audit. Par ailleurs, la Société a mis en place un comité scientifique qui assiste le management et le conseil dans leurs travaux.

Le comité d'audit

Missions - Attributions

Le comité d'audit a pour missions essentielles d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ainsi que du contrôle légal des comptes sociaux par le Commissaire aux comptes. Il pilote la procédure de sélection du Commissaire aux comptes et veille à son indépendance.

Modalités de fonctionnement

Le comité d'audit se réunit au moins une fois par an. Toutes les réunions du comité se sont tenues en présence de l'ensemble de ses membres.

Participent également à ces réunions le Commissaire aux comptes et le Directeur administratif et financier.

Composition

Il est composé de trois membres, désigné par le conseil d'administration. Les membres du comité d'audit sont :

- Madame Corinna zur Bosen-Thomas : nommée Présidente du comité d'audit par le conseil d'administration en date du 22 janvier 2018 et ce pour une durée illimitée,
- Monsieur Claude Bertrand : nommé par le conseil d'administration en date du 22 janvier 2018 et ce pour une durée illimitée,
- Madame Joy Amundson : nommée par le conseil d'administration en date du 23 janvier 2017 et ce pour une durée illimitée.

Le comité des recrutements et des rémunérations

Missions - Attributions

Le comité des recrutements et des rémunérations est notamment chargé :

- de faire toute proposition au conseil d'administration concernant la fixation des éléments de la rémunération du président, du directeur général, des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, ainsi qu'en

- matière de politique d'actionnariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés de la Société, en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées ; et
- d'identifier, d'évaluer et de proposer la nomination d'administrateurs indépendants en vue d'une bonne gouvernance de la Société.

De manière générale, le comité des recrutements et des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Modalités de fonctionnement

Le comité des recrutements et des rémunérations se réunit au moins une fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur convocation de ce dernier, à son initiative ou à l'initiative de deux membres au moins du comité des recrutements et des rémunérations, du Président du conseil d'administration ou du Directeur général.

L'ordre du jour de chaque réunion est arrêté par le Président du comité des recrutements et des rémunérations, ou, lorsqu'il n'est pas à l'initiative de la réunion, par le président du comité en concertation avec le Président du conseil d'administration, le Directeur général ou les membres du comité selon le cas.

L'ordre du jour de chaque réunion adressé aux membres du comité, sauf urgence, sept jours calendaires au moins avant la date de la réunion.

Le Président du conseil d'administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Le comité des recrutements et des rémunérations peut demander au président du conseil d'administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité des recrutements et des rémunérations ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Composition

Le comité des recrutements et des rémunérations est composé d'au moins deux membres désignés par le conseil d'administration. Les membres du comité des recrutements et des rémunérations ne sont pas obligatoirement des membres du conseil d'administration. Ils sont nommés pour une durée non limitée.

Les membres du comité des recrutements et des rémunérations sont :

- Monsieur Philippe Pouletty (Président),
- Monsieur Jean-Jacques Bertrand.

Le comité scientifique

Missions – Attributions

La Société a mis en place un comité scientifique qui assiste le management et le conseil dans leurs travaux.

Le comité scientifique a pour mission :

- d'examiner des questions scientifiques particulières qui lui seraient soumises par la Société ;
- de formuler des recommandations pour la détermination des grandes orientations prises par la Société dans le domaine scientifique ; et
- de formuler des recommandations pour la définition des priorités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement, et des moyens permettant d'aboutir à la réalisation des objectifs ainsi définis.

Modalités de fonctionnement

Le comité scientifique se réunit au moins une fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur convocation de ce dernier, à son initiative ou à l'initiative de deux membres au moins du comité scientifique, du Président du conseil d'administration ou du Directeur général.

L'ordre du jour de chaque réunion est arrêté par le Président du comité Scientifique, ou, lorsqu'il n'est pas à l'initiative de la réunion, par le Président du comité en concertation avec le Président du conseil d'administration, le Directeur général ou les membres du comité selon le cas.

L'ordre du jour de chaque réunion est adressé aux membres du comité, sauf urgence, sept jours calendaires au moins avant la date de la réunion.

L'ensemble des travaux du département scientifique de la Société ainsi que ses objectifs sont présentés au comité scientifique lors de ses réunions. Il fait également une analyse détaillée des données qui lui sont fournies.

Composition

Les membres du comité scientifique sont :

- Professeur Luc Teyton, M.D., Ph.D., directeur du département d'immunologie de l'institut de recherche Scripps, à La Jolla, États-Unis (président du comité scientifique) ;
- Professeur Christoph Huber, M.D., ex-président, département d'hématologie-oncologie de l'Université de Mayence, Allemagne ;
- Dr. Jean-Paul Prieels, ancien vice-président de la R&D de GSK Biologics, à Rixensart, Belgique ;
- Professeur Lawrence Stanberry, M.D., Ph.D., directeur du département de pédiatrie du Collège des médecins et chirurgiens de l'Université Columbia, à New York, États-Unis ;
- Professeur Jamal Tazi, PhD, directeur du département de génétique moléculaire, CNRS et Université de Montpellier, France ;
- Professeur Christian Trepo, M.D., Ph.D., département d'hépatogastroentérologie, à l'Hôpital universitaire de Lyon ;
- Professeur Christian Brechot, M.D., Ph.D., ancien directeur général de l'Institut Pasteur, à Paris, France ;
- Professeur Ian MCGowan, M.D., Ph.D., département de gastroentérologie, hépatologie et nutrition à la faculté de médecine de l'Université de Pittsburg aux Etats-Unis.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016 par MiddleNext comme code de référence auquel elle entend se référer.

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext pour les valeurs moyennes et petites. Ces dispositifs doivent cependant être adaptés à la taille et aux moyens de la Société.

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion	Ne sera pas adoptée
I. Le pouvoir de surveillance				
R1 : Déontologie des membres du conseil				X
R2 : Conflits d'intérêts	X			
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X			
R4 : Information des membres du conseil	X			
R5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X			
R6 : Mise en place des comités	X			
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X			
R8 : Choix de chaque membre du conseil	X			
R9 : Durée des mandats des membres du conseil	X			
R10 : Rémunération des membres du conseil	X			
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X			
R12 : Relation avec les actionnaires	X			
II. Le pouvoir exécutif				
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X			
R14 : Préparation de la succession des « dirigeants »		X		
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X			
R16 : Indemnités de départ	X			
R17 : Régimes de retraite supplémentaires	X			
R18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X			
R19 : Revue des points de vigilance	X			

La Société considère en particulier qu'elle ne se trouve pas en conformité avec la recommandation R1 – Déontologie des membres du conseil – dans la mesure où Monsieur Philippe Pouletty, Président du conseil d'administration de la Société, a accepté plus de trois autres mandats d'administrateur dans des sociétés cotées. Les autres recommandations contenues dans la recommandation R1 sont presque toutes suivies par la Société, à l'exception de la présence de tous les membres du conseil d'administration aux assemblées générales.

Concernant la recommandation R11, la Société a lors de la réunion du conseil d'administration du 20 novembre 2017 procédé à l'auto-évaluation du conseil. Les membres du conseil d'administration ont notamment été invités à s'exprimer sur les points suivants :

- modalités de fonctionnement du conseil d'administration ;
- vérification que les questions importantes soient convenablement préparées et débattues ;

- mesure de la contribution effective de chaque administrateur aux travaux du conseil du fait de sa compétence et de son implication dans les délibérations.

Concernant la recommandation R14, ce sujet est actuellement à l'étude au sein du conseil d'administration qui n'a pour le moment arrêté aucun plan de succession des dirigeants.

16.5 Rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise

Se référer à la section 26.3 du présent document de référence.

16.6 Rapport du commissaire aux comptes sur le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise

Se référer au paragraphe : 20.2.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour l'exercice clos le 31 Décembre 2017.

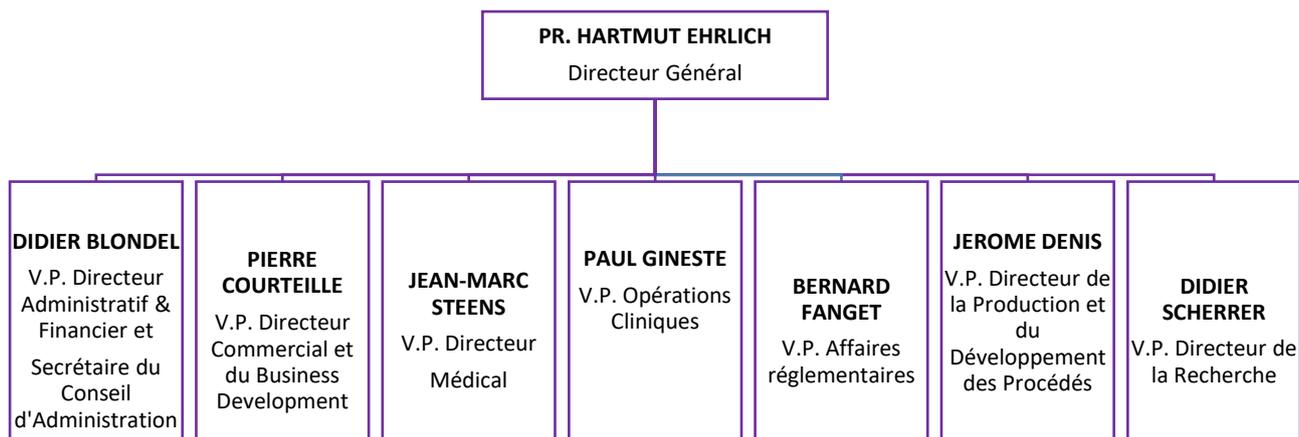
Le Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux d'ABIVAX comprend le rapport sur le gouvernement d'entreprise

17. SALARIES

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent document de référence

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



Les principaux managers de la Société bénéficient tous d'une grande expérience dans le management de l'innovation technologique et la R&D. Leurs expériences sont résumées au paragraphe 6.4.2 du présent document de référence.

17.1.2 Nombre et répartition des effectifs

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'effectif de la Société se chiffre à 23 salariés.

Effectifs à date	Mars-18
Cadres	20
Non Cadres	2
Mandataire social	1
Total Positions	23

Effectifs par site	Mars-18
Paris	12
Montpellier	11

17.1.3 Représentation du personnel

17.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Il est envoyé aux sections 15.3 « Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux » et 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote ».

17.3 Participation des salariés dans le capital de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, certains salariés détiennent des actions de la Société.

Certains salariés sont également titulaires de BCE pouvant leur conférer au total une participation de 4,29% du capital social de la Société, au 31 mars 2018, sur une base du capital pleinement diluée (c'est-à-dire en tenant compte en sus des 9.904.231 actions émises par la Société, de l'exercice de l'intégralité des BCE donnant à leurs titulaires le droit de souscrire à 1 251 581 actions de la Société et l'intégralité des BSA donnant à leurs titulaires le droit de souscrire à 447 784 actions de la Société dont le détail des BCE et BSA figure à l'article 21.1.5 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » en cas d'exercice intégral des BCE dont ces salariés sont titulaires.

17.4 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

18.1.1 Répartition du capital et des droits de vote au 31 mars 2018

Le tableau ci-dessous synthétise l'actionnariat de la Société au 31 mars 2018:

Actionnaires	Nombre d'actions (capital non dilué)	% du capital (non dilué)	% des droits de vote (non dilué)	% des droits de vote (dilué)
Holding Incubatrice	257 600	2,59%	3,19%	2,75%
Truffle Capital	5 889 189	59,22%	72,46%	62,51%
Direction	45 372	0,46%	0,28%	4,18%
Conseil d'administration	446 011	4,49%	2,76%	4,91%
Salariés	2 502	0,03%	0,02%	1,08%
Consultants*	53 527	0,54%	0,37%	1,36%
Autres**	187 883	1,89%	2,15%	7,01%
Actions auto-détenues	34 000	0,34%	0,00%	0,00%
Flottant	3 028 147	30,45%	18,77%	16,19%
Total	9 904 231	100,00%	100,00%	100,00%

*Consultants : ce sont toutes les personnes qui ont un contrat de consultant avec ABIVAX.

** Autres : les actionnaires minoritaires historiques ou titulaires de BSA/BCE ainsi que des anciens salariés de la Société, des anciens membres du conseil ou certains membres des comités.

18.1.2 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

A la connaissance de la Société, aucun autre actionnaire détenant directement ou indirectement plus de 5% du capital social de la Société est non représenté au conseil d'administration

18.1.3 Opérations récentes sur le capital de la Société

Au cours de l'exercice 2017, différentes opérations sur le capital sont intervenues :

- Le 17 mars 2017, 39.400 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 394 BSA-2014-1.
- Le 1^{er} août 2017, 47.340 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 473 BSA-2014-4 et 10.000 actions par exercice de 100 BCE-2014-4.
- Le 28 septembre 2017, le Directeur général a souscrit à 40.000 actions par exercice de 400 BCE-2014-2.
- Le 29 octobre 2017, 2.900 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 29 BSA-2014-7.
- Le 20 décembre 2017, 2.500 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 2.500 BCE-2016-1.
- Par ailleurs, en septembre et octobre 2017, deux augmentations de capital résultant de l'exercice de BSA Kepler Cheuvreux correspondant à une ligne de financement en fonds propres ont conduit à la création de 60 000 actions nouvelles de la Société.

Au cours de l'exercice 2018 :

- Le 14 février 2018, une action de la Société a été souscrite par exercice d'1 BCE 2016-1.
- Le 20 mars 2018, le Directeur Général a souscrit à 40.000 actions par exercice de 400 BCE-2014-2 et une action de la Société a été souscrite par exercice d'1 BCE 2016-1.

18.1.4 Historique de la répartition du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2015, 31 décembre 2016 et 31 décembre 2017 :

Actionnaires	Au 31/12/2015				Au 31/12/2016				Au 31/12/2017			
	Nombre d'actions (capital non dilué)	% du capital (non dilué)	Nombre de droits de vote	% des droits de vote	Nombre d'actions (capital non dilué)	% du capital (non dilué)	Nombre de droits de vote	% des droits de vote	Nombre d'actions (capital non dilué)	% du capital (non dilué)	Nombre de droits de vote	% des droits de vote (non dilué)
Holding Incubatrice Biotechnologie	257 600	2,66%	307 600	2,56%	257 600	2,66%	515 200	3,15%	257 600	2,60%	515 200	3,20%
Total fonds Truffe	6 592 739	67,99%	8 872 439	73,97%	6 518 312	67,18%	12 667 369	77,44%	5 921 954	59,79%	11 756 413	73,04%
Autres*	241 600	2,49%	248 100	2,07%	343 000	3,54%	611 200	3,74%	187 883	1,90%	315 258	1,96%
Direction	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	6 500	0,07%	6 500	0,04%
Conseil d'administration	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	446 011	4,50%	446 011	2,77%
Salariés	101 400	1,05%	106 700	0,89%	0	0%	0	0%	2 500	0,03%	2 500	0,02%
Consultants**	31 200	0,32%	31 200	0,26%	36 400	0,38%	67 600	0,41%	53 527	0,54%	59 427	0,37%
Flottant	2 428 904	25,05%	2 428 904	20,25%	2 496 877	25,73%	2 496 877	15,26%	2 994 204	30,23%	2 994 204	18,60%
Actions auto-détenues	43 446	0,45%	0	0%	49 900	0,51%	0	0%	34 050	0,34%	0	0%
Total	9 696 889	100%	11 994 943	100%	9 702 089	100%	16 358 246	100%	9 904 229	100,00%	16 095 513	100,00%

*Autres : regroupe les actionnaires minoritaires historiques ou titulaires de BSA/BCE ainsi que des anciens salariés de la Société, des anciens membres du conseil ou certains membres des comités.

**Consultants : ce sont toutes les personnes qui ont un contrat de consultant avec ABIVAX (consultants scientifiques, stratégiques)

18.2 Droits de vote des principaux actionnaires

Conformément à l'article 12 des statuts de la Société, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées (quelle que soit leur catégorie) pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire.

Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

18.3 Contrôle de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce par les fonds communs de placement gérés par la société Truffle Capital société par actions simplifiée au capital de 2.000.000 d'euros, dont le siège social est sis 5 rue de la Baume, 75008 Paris, immatriculée au registre et commerce et sociétés de Paris sous le numéro 432 942 647, agréée par l'AMF sous le numéro GP 01-029. Ces fonds détiennent collectivement 5 889 189 actions représentant 47,06% du capital social et 62,51% des droits de vote de la Société sur une base pleinement diluée au 31 mars 2018.

Fondée en 2001 à Paris, la société Truffle Capital SAS 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'Energie.

Fort de 585 millions d'euros gérés dans le cadre de « Fonds Communs de Placements à Risques » (FCPR) ou de « Fonds Commun de Placement dans l'Innovation » (FCPI), Truffle Capital est dirigée par une équipe de trois partenaires aux expériences entrepreneuriales et d'investissements réussies, tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Truffle Capital agit souvent en chef de file, en tant qu'investisseur unique ou majoritaire, et finance en particulier des « *spin-offs* » technologiques de grands groupes industriels, d'instituts de recherche technologiques et d'universités, mais aussi des jeunes pousses. Truffle Capital est soucieux de l'investissement socialement responsable par la nature de ses secteurs d'investissement, notamment la santé et les économies d'énergie.

L'unicité de l'équipe de Truffle Capital, des « entrepreneurs investisseurs », réside dans sa capacité à identifier les innovations qui répondent à des marchés nouveaux ; à promouvoir de l'opérationnel et des innovations de rupture, au-delà du simple financement, avec l'objectif de construire et de développer des sociétés technologiques à forte valeur potentielle, leaders potentiels de demain.

Les mesures prises par la Société en vue d'assurer que le contrôle ne soit pas exercé de façon abusive sont notamment les suivantes :

La présence de trois administrateurs indépendants au sein du conseil d'administration de la Société ;

La dissociation des fonctions de président et de directeur général.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre ses actionnaires.

18.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

18.5 Etat des nantisements d'actions de la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement sur les titres de la Société.

18.6 Etat récapitulatif des opérations réalisées par les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code Monétaire et Financier sur les titres de la Société par les dirigeants

Les fonds gérés par Truffle Capital ont cédé 596 358 actions de la Société sur le marché au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 représentant 4,86% du capital social sur une base pleinement diluée.

18.7 Franchissement de seuils

Le 19 janvier 2017, la Société a reçu une notification de Truffle Capital représentant les fonds d'investissement Truffle, indiquant que ceux-ci ont globalement franchi le seuil de 66,66% à la baisse le 11 janvier 2017 en déclarant détenir 6.466.375 actions représentant 66.65% du capital social de la Société et 77,44% des droits de vote de la Société.

18.8 Evolution du titre

Les actions de la Société sont cotées sur le marché réglementé Euronext Paris sous le symbole ABVX depuis le 26 juin 2015.

Le tableau suivant décrit les évolutions du cours de clôture de l'action de la Société sur Euronext Paris au cours de l'exercice 2017.

Période	HAUT	BAS
1er trimestre 2017.....	€ 6,91	€ 5,24
2ème trimestre 2017.....	€ 19,70	€ 6,91
3ème trimestre 2017.....	€ 13,82	€ 9,90
4ème trimestre 2017.....	€ 11,88	€ 8,16

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1 Convention intra-groupe

La Société ne dispose pas de filiale à la date du présent document de référence.

19.2 Opérations avec les apparentés

19.2.1 Conventions conclues au cours de l'exercice 2017

Sans objet.

19.2.2 Conventions en cours à la date d'enregistrement du document de référence

Sans objet.

19.2.3 Rappel des conventions conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016 et ayant pris fin à la date d'enregistrement du document de référence

- **Conventions de mise à disposition de salariés :**

Deux conventions de mise à disposition de salariés ont été signées le 3 novembre 2014 avec la société Neovacs (dont des fonds, gérés par Truffle Capital, sont actionnaires) en vue de la mise à disposition à temps partiel de Madame Thomas-Pujol et Monsieur Pourtout pour la réalisation de prestations facturées à « prix coûtant » à ABIVAX, c'est-à-dire limitées au remboursement des salaires et charges sociales afférents ainsi que des frais professionnels engendrés.

Ces conventions ont été résiliées avec effet au 31 décembre 2015 concernant Madame Thomas-Pujol et avec effet au 30 avril 2016 concernant Monsieur Pourtout.

- **Convention de mise à disposition de locaux :**

En date du 1^{er} septembre 2014, la Société a souhaité louer des locaux au 1^{er} étage de l'immeuble situé 5, rue de la Baume à la SCI Truffle Baume par la conclusion d'une sous-location de bail dérogatoire. Cette convention a été conclue pour une durée de deux ans moyennant une rémunération annuelle de cent soixante-quinze mille (175.000) euros hors taxes. Au 31 décembre 2016, le loyer relatif à la période du 1^{er} janvier au 31 août 2016 est de 123.000 euros hors taxes. Cette convention a pris fin le 31 août 2016.



**Rapport spécial du commissaire aux comptes
sur les conventions et engagements réglementés**

**(Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2017)**

Aux Actionnaires
ABIVAX
5, rue de la Baume
75008 Paris

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'Assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'Assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

PricewaterhouseCoopers Audit, 63, rue de Villiers 92008 Nanterre-Seine Saint-Denis Cedex
Téléphones: +33 (0) 1 56 37 58 50, Fax: +33 (0) 1 56 37 58 60, www.pwc.fr

Société d'expertise comptable inscrite à la table des fonds de Paris - 80 de France. Société de commissariat aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles Société par Actions Simplifiée au capital de 2 510 400 €. Siège social: 63 rue de Villiers 92008 Nanterre-Seine. RCS Nanterre 872 838 403. TVA n° FR 76 872 838 403. Site: fr.pwc.com. Code APE 8422. Domicile: Courbevoie, Charente, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Nanterre, Neuilly-sur-Seine, Nice, Paris, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DÉJÀ APPROUVÉS PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement déjà approuvés par l'Assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 12 avril 2018

Le commissaire aux comptes
PricewaterhouseCoopers Audit



Thierry Charron

20. INFORMATIONS FINANCIERES

20.1 Informations financières historiques

20.1.1 Comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour l'exercice clos le 31 Décembre 2017

ACTIF	Note	31/12/2017	31/12/2016	Variation
en milliers d'euros				
Actif immobilisé				
Immobilisations incorporelles	3	32 005	32 005	0
Concessions, brevets, licences, logiciels				0
Immobilisations corporelles	3			0
Installations techniques, matériel et outillage industriels		147	153	-6
Autres immobilisations corporelles		55	38	17
Immobilisations financières	3			0
Autres immobilisations financières		731	560	171
Total		32 939	32 757	182
Actif circulant				0
Créances	4	3 647	4 803	-1 156
Valeurs mobilières de placement		15 151	15 050	101
Disponibilités	5	1 881	7 937	-6 056
Charges constatées d'avance	4	186	51	135
Avances et acomptes versés sur commande		12		
Total		20 876	27 841	-6 965
Total Général		53 815	60 597	-6 782
PASSIF		31/12/2017	31/12/2016	Variation
en milliers d'euros				
Capitaux propres				
Capital	6	99	97	2
Primes d'émission, de fusion, d'apport	6	90 392	89 765	626
Report à nouveau	6	-35 352	-21 045	-14 308
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)		-11 223	-14 308	3 085
Total		43 916	54 510	-10 594
Autres fonds propres				0
Avances conditionnées	8	4 264	2 208	2 056
Total		4 264	2 208	2 056
Provisions				0
Provisions pour risques et charges	7	27	16	11
Total		27	16	11
Dettes				0
Emprunts obligataires convertibles		92	61	31
Emprunts et dettes financières – Autres	8	170	255	-85
Fournisseurs et comptes rattachés	9	4 219	2 571	1 647
Dettes fiscales et sociales	9	1 102	974	127
Autres Dettes		22	2	21
Produits constatés d'avance		0	0	0
Total		5 604	3 863	1 741
Ecart de conversion passif		4		4
Total Général		53 815	60 597	-6 782

Compte de résultat

Eléments du Compte de Résultat	Note	31/12/2017	31/12/2016	Variation
en milliers d'euros				
Produits d'exploitation		357	151	206
Production vendue				0
Subventions d'exploitation	8			0
Autres produits		357	151	206
Charges d'exploitation		14 507	18 387	-3 880
Achats de matières premières et approvisionnements		16	46	-30
Autres achats et charges externes	3	10 456	14 599	-4 143
Impôts et taxes		104	71	33
Salaires et charges sociales		3 782	3 558	225
Amortissements et provisions	3	93	75	19
Autres charges		55	38	17
Résultat d'exploitation		-14 150	-18 236	4 086
Produits financiers		116	301	-185
Charges financières		39	42	-3
Résultat Financier		77	258	-182
Résultat Courant		-14 073	-17 978	3 905
Résultat exceptionnel		159	152	7
Impôts sur les bénéfices (CIR)	11	-2 692	-3 519	827
Résultat de l'exercice		-11 223	-14 308	3 085

Tableau des flux de trésorerie

en milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016	Variation
Flux de trésorerie liés à l'exploitation			
Résultat d'exploitation	-14 150	-18 236	4 086
+ Amortissements provisions (à l'exclusion des provisions sur actif circulant)	93	-35	128
- Variation des créances d'exploitation	724	-595	1 319
+ Variation des dettes d'exploitation	1 647	-237	1 884
= Flux net de trésorerie d'exploitation	-11 686	-19 103	7 418
- Frais financiers	-8	-10	2
+ Produits financiers	116	136	-20
- Charges exceptionnelles liées à l'activité			
+ Produits exceptionnels liés à l'activité	-1	-2	0
- Variation des autres créances liées à l'activité	2979	3 312	-333
+ Variation des autres dettes liées à l'activité	152	59	93
= Flux Net de trésorerie généré par l'activité (A)	-8 449	-15 608	7159
Flux de trésorerie lié à l'investissement			
- Acquisitions d'immobilisations	-979	-721	-258
+ Cessions d'immobilisations	1014	588	426
+ Réduction d'immobilisations financières	40	0	40
+/- Variation des dettes et créances relatives aux investissements	-180	39	-219
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)	-105	-94	-11
Flux de trésorerie lié au financement			
+ Augmentation de capital en numéraire et versements par les associés	628	58	569
+ Emissions d'emprunts et avances remboursables encaissées	2056	29	2027
- Remboursements d'emprunts et avances remboursables	-85	-525	440
+/- Variation des dettes et créances relatives aux opérations de financement	0	0	0
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations de financement (C)	2599	-438	3036
Variation de trésorerie (A+B+C)	-5 955	-16 140	10 185
+ Trésorerie d'ouverture	22 987	39 127	-16 140
= Trésorerie de clôture*	17 032	22 987	-5 955

Les montants indiqués en Trésorerie correspondent aux Valeurs Mobilières de Placement et Disponibilités indiquées au Bilan

- La trésorerie financière nette déduction faite des dettes financières de 170 K€ est de 16 862 K€

NOTE 1 : LA SOCIETE

ABIVAX est une société innovante de biotechnologie qui cible le système immunitaire pour éliminer les maladies virales, les maladies inflammatoires et le cancer.

Les produits antiviraux et les immunothérapies que développe ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

1. **Une plateforme « Antivirale »¹⁸**, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré une chimiothèque de plus de 1 200 petites molécules conçues pour bloquer les mécanismes de reproduction des virus grâce à des modes d'action nouveaux, ciblant la biogénèse des ARN. En plus d'ABX464, cette plateforme a généré différentes molécules ciblant d'autres virus comme le Chikungunya, le Virus Respiratoire Syncytial ou la Dengue avec des premières molécules actives identifiées.
2. **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »¹⁹** fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (La Jolla, Etats-Unis). Celle-ci s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui peuvent stimuler la réponse immunitaire au niveau humoral et cellulaire, et qui ont potentiellement des applications cliniques en oncologie et dans le domaine des maladies infectieuses. Le produit cible ABX196 a déjà démontré son innocuité dans une étude de Phase 1 sur des volontaires sains. Dans un développement préclinique récent, ABX196 a démontré sa capacité à faire évoluer les tumeurs non répondantes au traitement par 'checkpoint inhibitors' en tumeurs répondantes. ABIVAX n'ayant pas vocation stratégique à devenir une société présente en immuno-oncologie, vise à développer cette molécule avec le support d'un partenaire externe, dès lors que les premiers résultats cliniques d'efficacité auront été obtenus dans l'hépatocarcinome avancé.
3. **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »²⁰** basée sur la génération d'anticorps neutralisants afin de traiter et prévenir les infections dues au virus Ebola. La molécule ABX544, produit cible, est un cours de développement préclinique.

ABIVAX mène ses activités de R&D principalement à Montpellier et possède son siège à Paris. Elle compte environ 25 collaborateurs sur les deux sites. L'équipe dirigeante d'ABIVAX bénéficie d'une grande expérience dans le développement et la commercialisation de produits biopharmaceutiques sur les maladies infectieuses et les antiviraux. La Société dispose en outre d'un comité scientifique de renommée internationale, composé d'experts ainsi que d'un conseil d'administration constitué de membres avec une solide expérience acquise au sein de grands laboratoires pharmaceutiques et de fabricants internationaux de vaccins.

¹⁸ Dénommée « plateforme épissage » dans le Document de Base du 19 Mai 2015

¹⁹ Dénommée « plateforme adjuvants » dans le Document de Base du 19 Mai 2015

²⁰ Projet existant au moment du Document de Base du 19 Mai 2015 mais non encore structuré en plateforme

NOTE 2 : PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de la société ABIVAX pour l'exercice de douze mois se terminant le 31 Décembre 2017 ont été arrêtés le 15 mars 2018 par le Conseil d'Administration et seront soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale des actionnaires convoquée le 15 juin 2018.

Ces comptes sont composés d'un bilan dont le total est de 53 815 K€, d'un compte de résultat faisant apparaître une perte de 11 223 K€, d'un tableau des flux de trésorerie, d'un tableau de variation des capitaux propres et de l'annexe regroupant les présentes notes d'information complémentaires.

Les comptes annuels sont présentés en milliers d'euros. Sauf mention contraire, les informations chiffrées fournies en annexe sont exprimées en milliers d'euros.

Règles générales

Les comptes annuels 2017 ont été établis selon les normes définies par le Règlement ANC n°2014-03, et en application des articles L. 123-12 à L. 123-28 et R. 123-172 à R. 123-208 du code de commerce.

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 avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- Continuité de l'exploitation,

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration malgré les pertes accumulées depuis la création de la société.

La trésorerie disponible au 31 Décembre 2017 combinée avec la ligne de financement en fonds propres de Kepler Cheuvreux permettra de couvrir les dépenses relatives aux projets de recherche de la société jusqu'à mi-2019.

- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- Indépendance des exercices.

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Immobilisations corporelles et incorporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition pour les actifs acquis à titre onéreux, à leur coût de production pour les actifs produits par l'entreprise, à leur valeur vénale pour les actifs acquis à titre gratuit et par voie d'échange.

Le coût d'une immobilisation est constitué de son prix d'achat, y compris les droits de douane et taxes non récupérables, après déduction des remises, rabais commerciaux et escomptes de règlement de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue. Les droits de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes liés à l'acquisition, sont rattachés à ce coût d'acquisition.

Tous les coûts qui ne font pas partie du prix d'acquisition de l'immobilisation et qui ne peuvent pas être rattachés directement aux coûts rendus nécessaires pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner conformément à l'utilisation prévue, sont comptabilisés en charges.

Amortissements

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Concessions, logiciels et brevets : 1 an
- Installations techniques : 5 à 10 ans
- Matériel et outillage industriels : 5 à 10 ans
- Matériel de bureau : 5 à 10 ans
- Matériel informatique : 3 ans
- Mobilier : 10 ans

La durée d'amortissement retenue par simplification est la durée d'usage pour les biens non décomposables à l'origine.

Les mali techniques constatés à l'occasion de l'absorption de filiales par Transmission Universelle de Patrimoine sont assimilés à des fonds commerciaux et ne font pas l'objet d'amortissement.

A chaque clôture, les mali techniques qui découlent des fusions absorptions de Splicos et de Wittycell sont

comparés aux valeurs de marché des molécules issus des plateformes technologiques qui leur sont rattachées, respectivement la plateforme technologique antivirale « épissage » pour Splicos et la plateforme technologique « agonistes iNKT » pour WittyCell. Le mali technique de Zophis a été complètement déprécié au moment de la TUP car le partenariat (Contrat d'option de licence sur brevets avec l'INRA) apporté par Zophis a été abandonné.

Si la valeur de marché estimée des molécules est inférieure au mali technique lui correspondant, une dépréciation est pratiquée afin de ramener le montant du mali technique figurant dans les comptes à la valeur de marché des projets.

Afin d'estimer la valeur de marché d'un projet, deux références sont prises en compte :

- La valeur actuelle nette ajustée des flux de trésorerie attendus de l'exploitation des molécules;
- les prix de transactions récentes portant sur l'acquisition ou des accords de licence pour des projets comparables (indication thérapeutique, stade de développement, taille du marché...).

Si les évaluations obtenues par ces deux méthodes sont discordantes, la valeur actuelle nette est retenue.

En cas d'accident dans le développement de la plateforme technologique qui remettrait en cause leur exploitation, une dépréciation totale du mali technique concerné serait pratiquée.

Dans le cas d'une provision pour dépréciation, cette dernière peut être reprise en partie ou en totalité en cas d'amélioration ultérieure de la valeur de marché des projets.

Conformément au Règlement ANC 2015-6 applicable à compter du 1^{er} janvier 2016, ces mali ont été maintenus en fonds commercial et non affectés à des actifs corporels apportés car ils correspondent à des dépenses non activées encourues par les sociétés absorbées au cours des exercices précédant les opérations de Transmission Universelle de patrimoine.

Ce fonds commercial n'est pas amorti car la durée pendant laquelle la société pourra bénéficier d'avantages économiques est indéterminée. En effet, ce fonds commercial concerne plusieurs projets différents dont les degrés d'avancement sont différents et dont la durée des retombées économiques n'est pas prévisible à ce jour. De ce fait, en l'état actuel des recherches en cours, sa durée d'utilisation n'est pas limitée dans le temps.

Dans le cas d'une provision pour dépréciation, cette dernière peut être reprise en partie ou en totalité en cas d'amélioration ultérieure de la valeur de marché des produits.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Opération en devises

Les opérations en devises sont enregistrées pour leur contrevaletur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contrevaletur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan au poste « Ecart de conversion ».

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, en totalité ou partiellement.

Du fait de ses relations commerciales avec des prestataires étrangers, la société est exposée au risque de change sur le dollar américain et la livre anglaise.

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 autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières diverses ».

Les intérêts courus sur ces avances sont présentés au passif selon les mêmes règles.

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 courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

Charges de sous-traitance et d'études extérieures

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 de recherche et développement

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

Les filiales de la Société ont appliqué le même principe. Cependant, du fait de leur absorption par la Société via une Transmission Universelle de Patrimoine ayant pris effet au cours de l'exercice 2014, les dépenses enregistrées avant la date d'effet (31 juillet 2014 pour Wittycell et Zophis ; 31 octobre 2014 pour Splicos) se trouvent intégrées aux mali techniques (Fonds commerciaux) inscrits à l'actif au 31 décembre 2014. Ces mali techniques ne sont pas amortis mais font l'objet d'une vérification de valeur à chaque clôture et une provision pour dépréciation est enregistrée si nécessaire, comme cela a été le cas en 2014 pour le mali technique dégagé lors de l'absorption de Zophis.

Frais d'émission de capital

Ces frais sont imputés sur le montant de la prime d'émission afférente à l'augmentation de capital, si la prime est suffisante. Le cas échéant, l'excédent des frais est comptabilisé en charges. L'imputation de ces frais d'émission s'effectue avant effet d'impôts, du fait de la situation structurellement déficitaire de la Société dans sa phase de développement.

Engagements de retraite

La convention collective de l'entreprise prévoit des indemnités de fin de carrière. Il n'a pas été signé d'accord particulier.

Les engagements correspondants ne sont pas provisionnés mais font l'objet d'une mention dans la présente annexe.

L'indemnité de départ à la retraite est déterminée en appliquant une méthode tenant compte des salaires projetés de fin de carrière, du taux de rotation du personnel, de l'espérance de vie et d'hypothèses d'actualisation des versements prévisibles.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

- Taux d'actualisation : 1.45 %
- Taux de croissance des salaires : 2 %
- Age de départ à la retraite : 62 ans

- Taux de rotation du personnel : faible
- Table de taux de mortalité : (table INSEE TD 88-90)

Crédits d'impôts

Les crédits d'impôts constatés à l'actif en Autres créances comprennent le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE). Parmi les autres créances figurent aussi les crédits de TVA dont les remboursements ont été demandés.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi estimé sur la base des rémunérations éligibles de l'année civile 2017 a été constaté en autres créances. Conformément à la recommandation de l'Autorité des Normes Comptables, le produit correspondant a été porté au crédit des charges sociales dans le compte de résultat.

Le Crédit d'Impôt Recherche estimé sur la base des dépenses de recherche de l'année civile 2017 a été constaté en autres créances. Ce produit figure en résultat (Impôt sur les bénéfices positif).

Ces crédits d'impôt sont imputables sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice au cours duquel ils sont constatés. En l'absence de bénéfice imposable, la Société, considérée comme une PME au sens intracommunautaire, peut demander leur remboursement immédiat lors du dépôt de la liasse fiscale de l'exercice concerné.

Autre élément significatif postérieurs à la clôture

Réception en septembre du paiement d'étapes de Bpifrance à hauteur de 2,1M€ pour le programme RNP-Vir

Ce financement, basé sur l'atteinte d'objectifs, va permettre à ABIVAX d'accélérer la montée en puissance et l'optimisation de sa plateforme antivirale. Le premier paiement d'étape de 2,1M€ a été perçu au début du mois de septembre.

Dans le cadre de l'appel à projets « Projets de R&D Structurants Pour la Compétitivité » (PSPC) du Programme d'investissement d'avenir (PIA), ABIVAX exerce le rôle de chef de file d'un consortium, qui comprend le CNRS et des sous-traitants scientifiques qualifiés, dans le but d'identifier des molécules contre d'autres virus au besoin médical non satisfait. Le montant de l'aide s'élève à 10,3 M€, répartis entre 8,4 M€ pour ABIVAX, sous forme de subvention et d'aide remboursable, et 1,9 M€ pour le CNRS. Le programme est piloté par le Commissariat Général à l'Investissement (CGI) et opéré par Bpifrance.

ABX464, le candidat d'ABIVAX, a réduit les réservoirs du VIH dans le sang dans le cadre d'une seconde étude clinique de Phase 2a

Les résultats préliminaires de la première cohorte de l'étude de Phase 2a ABX464-005 ont démontré une réduction significative des réservoirs du VIH dans le sang de patients infectés par le VIH. Les données confirment et prolongent la réduction des réservoirs du VIH observée dans une précédente étude clinique de Phase 2a, ABX464-004.

Mise en place d'une ligne de financement en fonds propres (Equity line financing) avec Kepler Cheuvreux.

Cette ligne de financement procure une visibilité accrue sur le plan de financement à moyen terme de la Société. Sur la base de l'évaluation des besoins planifiés en R&D, ABIVAX est désormais financé jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2019.

Conformément aux termes de l'accord, Kepler Cheuvreux intervenant à titre d'intermédiaire financier et garant de la transaction, s'est engagé à souscrire 970 000 actions, à sa propre initiative suivant un calendrier d'une durée maximale de 24 mois.

Les actions seront émises sur la base d'une moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les deux jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 7,0%.

Dans l'hypothèse d'une utilisation en totalité de cette ligne de financement [2], elle permettrait à la Société de lever 12 millions d'euros au prix actuel de l'action [3]. Sous réserve que les conditions contractuelles soient remplies, un actionnaire détenant 1,00% du capital

d'ABIVAX avant sa mise en place, verrait sa participation passer à 0.91% [4] du capital. ABIVAX conserve la possibilité de suspendre ou mettre fin à cet accord à tout moment.

Le nombre d'actions émises dans le cadre de cet accord et admises aux négociations fera l'objet d'avis Euronext ainsi que d'une communication sur le site Internet d'ABIVAX.

L'exercice de 60 000 bons par Kepler Cheuvreux a été réalisé en septembre 2017 (40 000 titres émis) et en octobre 2017 (20 000 titres émis) et a permis de libérer un premier montant de 0.6 M€. Le montant résiduel de la ligne equity de Kepler Cheuvreux au 31 mars 2017 est ainsi de 910 000 titres

[2] Dans ce cas, 970 000 nouveaux titres seraient émis.

[3] Sur la base indicative de la moyenne des cours des vingt dernières séances de l'action ABIVAX.

[4] Sur la base des 9 741 489 actions composant le capital social d'ABIVAX au 31 juillet 2017.

NOTE 3 – IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, CORPORELLES ET FINANCIERES

Tableau des immobilisations

en milliers d'euros	Au début de l'exercice	Augmentation	Diminution	A la date de la situation
Fonds commercial	32 745			32 745
Autres postes d'immobilisations incorporelles	11	0		11
Immobilisations incorporelles	32 756	0	0	32 756
☐ Installations techniques, matériel et outillage industriels	302	56	0	357
☐ Matériel de bureau et informatique, mobilier	83	39	10	111
Immobilisations corporelles	384	95	10	468
Autres titres immobilisés (actions propres)	313	834	762	385
Prêts et autres immobilisations financières	247	1066	876	438
Immobilisations financières	560	1 900	1 638	823
Actif immobilisé	33 701	1 994	1 648	34 047

Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles se composent principalement des mali techniques relatifs aux Transmissions Universelles de Patrimoine réalisées au second semestre 2014.

en milliers d'euros	31/12/2017
Eléments achetés	
Eléments réévalués	
Eléments reçus en apport	32 745
Total	32 745

Au cours du second semestre de l'exercice 2014, trois Transmissions Universelles de Patrimoine ont été réalisées : les sociétés Wittycell et Zophis ont été absorbées au 31 juillet 2014 et la société Splicos a été absorbée au 31 octobre 2014. Ces trois opérations ont donné lieu à la constatation de mali techniques se substituant à l'actif aux titres de participation reçus en apport pour un montant global de 32 745 K€.

Ces mali techniques représentent les écarts entre l'actif net reçu mesuré à la date d'effet comptable et la valeur comptable de la participation chez ABIVAX pour chacune des sociétés absorbées. Ce sont des mali techniques et non des mali financiers car ils représentent la valeur des frais de recherche et développement de ces trois sociétés reconnue par ABIVAX lors de ses prises de participation et augmentée par les programmes de recherche et développement poursuivis début 2014. En effet ces frais de recherche n'avaient pas été capitalisés dans les trois sociétés dissoutes mais comptabilisés en charges au fur et à mesure de leur réalisation.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles se composent principalement du matériel de laboratoire et de recherche et de matériel informatique.

Immobilisations financières

Les immobilisations financières correspondent principalement aux éléments relatifs au contrat de liquidité souscrit par la société fin juin 2015 et aux dépôts de garantie versés pour les locaux occupés par la société.

Le dépôt de garantie correspondant aux locaux utilisés à Evry jusque début 2016 a été restitué totalement.

Les opérations liées au contrat de liquidité sont comptabilisées en conformité avec l'Avis CU CNC n° 98-D et avec le Bulletin CNCC n° 137 - mars 2005:

- les actions propres détenues sont comptabilisées en Autres Immobilisations Financières - Actions propres. Une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen de bourse du dernier mois de l'exercice si celui-ci est inférieur au coût d'achat. Pour la détermination du résultat de cession, la méthode Premier entré – Premier sorti est appliquée.
- les espèces versées à l'intermédiaire et non encore utilisées sont comptabilisées au compte Autres Immobilisations Financières - Autres créances immobilisées

Le contrat de liquidité a été signé le 26 juin 2015 pour une durée de 12 mois et renouvelable par tacite reconduction. Le montant versé au prestataire à l'ouverture du contrat a été de 1 000 K€ et les premières opérations permettant de constituer un volant de titres ont été réalisées entre le 26 et le 29 juin 2015.

La société détient, au 31 décembre 2017 et via ce contrat de liquidité, 34 050 actions propres soit moins de 10% de son capital, pour un coût d'acquisition de 385 K€.

Le solde du compte espèces chez le prestataire est de 337 K€.

en milliers d'euros	Quantité	Cours moyen en euros*	Valeur comptable des titres détenus	Autres immobilisations financières
Ouverture du contrat				1 000
Achats	54 537	18,45	1 006	-1 006
Ventes	11 091	18,18	202	202
Plus ou Moins-values réalisées			-16	
Solde au 31 décembre 2015	43 446	18	788	196
Achats	74 993	8,31	623	-623
Ventes	68 539	8,52	584	584
Plus ou Moins-values réalisées			-514	
Solde au 31 décembre 2016	49 900	6	313	157
Achats	90 109	9,26	834	-834
Ventes	105 959	9,57	1014	1014
Plus ou Moins-values réalisées			252	
Solde au 31 décembre 2017	34 050	11	385	337

*Valeurs moyennes, pour 2017 par exemple : 11 € = 385K€/34050 titres

Le cours de l'action au 31 décembre 2017 est de 8,63 euros. La valeur boursière au 31 décembre 2017 des titres auto-détenus s'établit donc à 294 K€

Une provision pour dépréciation de 91 K€ a donc été constatée au 31 décembre 2017 concernant les titres auto-détenus. Celle-ci a été comptabilisée en charges exceptionnelles.

Amortissements des immobilisations

en milliers d'euros	Au début de l'exercice	Augmentation	Diminution	A la date de la situation
Autres postes d'immobilisations incorporelles	11		0	11
Immobilisations incorporelles	11	0	0	11
☐ Installations techniques, matériel et outillage industriels	148	62	0	211
☐ Matériel de bureau et informatique, mobilier	45	21	10	56
Immobilisations corporelles	193	83	10	266
Immobilisations financières				
Actif immobilisé	204	83	10	277

Dépréciation des actifs

en milliers d'euros	Dépréciations au début de l'exercice	Dotations de l'exercice	Reprise de l'exercice	Dépréciations à la fin de l'exercice
Immobilisations incorporelles	740			740
Immobilisations financières		91		91
Total	740	91		831
Répartition des dotations et reprises:				
Exceptionnelles		91		

NOTE 4 – CREANCES

Le total des créances à la clôture de l'exercice s'élève à 4 282 K€ et le classement détaillé par échéance s'établit comme suit :

en milliers d'euros	Montant brut	Échéances à moins d'un an	Échéances à plus d'un an
Autres immobilisations financières	438		438
Créances de l'actif circulant:			
Avances et acomptes versés sur commandes	12	12	
Personnel et comptes rattachés	2	2	
Impôts sur les bénéfices	2 766	2 766	
Taxe sur la Valeur Ajoutée	878	878	
Charges constatées d'avance	186	186	
Total	4 282	3 844	438

Les créances de l'actif immobilisé correspondent au montant disponible sur le contrat de liquidité souscrit par la société et aux dépôts et cautionnements versés par la société

	Montant
Solde sur CIR 2014 à recevoir (intérêts moratoires inclus)	122 K€
CIR au 31/12/2017	2 632 K€
CICE au 31 décembre 2017	12 K€
TVA déductible et crédits de TVA	878 K€

Charges constatées d'avance

en milliers d'euros	Charges d'exploitation	Charges financières	Charges exceptionnelles
Charges constatées d'avances	186		
Total	186		

Les charges constatées d'avance se détaillent de la façon suivante :

	Montant
Locations de matériel et de bureaux	68 K€
Autres charges d'exploitation (salons et frais de déplacement)	67 K€
Assurances générales et sur essais cliniques	39 K€

Produits à recevoir

en milliers d'euros	Montant
Intérêts Courus sur Compte à terme	145
Total	145

NOTE 5 – DISPONIBILITES

Les valeurs mobilières de placement se décomposent :

en milliers d'euros	31/12/2017	Disponibilité immédiate	06/01/2018	25/06/2018
Comptes à terme	15 145	145	5 000	10 000
SICAV/OPCVM	6	6	0	0
Disponibilités	1 881	1 881	0	0
Total	17 032	2 032	5 000	10 000

Le montant des intérêts courus sur comptes à terme au 31 Décembre 2017, inclus dans les montants ci-dessus, est de 145 K€.

*La trésorerie financière nette déduction faite des dettes financières de 170 K€ est de 16 862 K€

NOTE 6 – CAPITAUX PROPRES

en milliers d'euros	Nombre d'actions émises	Capital	Primes	BSA	Report à nouveau	TOTAL
Au 31 décembre 2014	69 150	69	35 674	0	-5 091	30 653
Division du nominal - AGM 20 Février 2015	6 915 000					
Augmentation de capital - CA 23 Juin 2015	2 707 089	27	57 634			57 661
Frais d'émission			-3 774			-3 774
Augmentation de capital par exercice de BCE	74 800	1				1
Emission de BSA				173		173
Perte 2015					-15 954	-15 954
Au 31 décembre 2015	9 696 889	97	89 534	173	-21 045	68 759
Augmentation de capital par exercice de BSA	5 200			0		0
Emission de BSA				58		58
Perte 2016					-14 308	-14 308
Au 31 décembre 2016	9 702 089	97	89 534	231	-35 352	54 510
Augmentation de capital par exercice de BSA	142 140	1	19			20
Frais d'émission						
Emission de BSA				21		21
Equity line Kepler Chevreux	60 000	1	664	1		665
Frais d'émission			-77			-77
Perte 2017					-11 223	-11 223
Au 31 décembre 2017	9 904 229	99	90 139	253	-46 575	43 915

Composition du capital social

L'exercice de 394 BSA-2014-1 en date du 17 mars 2017 donnant lieu à la création de 39.400 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 394 € pour le porter de 97.020,89 € à 97.414,89 €.

L'exercice de 100 BCE-2014-4 en date du 3 août 2017 donnant lieu à la création de 10.000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 100 € pour le porter de 97.414,89 € à 97.514,89 €.

L'exercice de 473,4 BSA 2014-4 en date du 7 août 2017 donnant lieu à la création de 47.340 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 473,40 € pour le porter de 97.514,89 € à 97.988,29 €.

L'exercice de 400 BCE-2014-2 en date du 6 octobre 2017 donnant lieu à la création de 40.000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 400 euros pour le porter de 97.988,29 € à 98.388,29 €.

L'exercice de 29 BSA-2014-7 en date du 13 novembre 2017 donnant lieu à la création de 2.900 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de

29 euros pour le porter de 98.388,29 euros à 98.417,29 euros.

L'exercice de 2.500 BCE-2016-1 en date du 20 décembre 2017 donnant lieu à la création de 2.500 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 25 euros pour le porter de 98.417,29 euros à 98.442,29 euros.

L'exercice de 60 000 bons par KEPLER CHEUVREUX au cours du second semestre 2017 donnant lieu à la création de 60 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 600 euros pour le porter de 98.442,29 euros à 99.042,29 euros.

Le Conseil d'Administration n'a pas encore constaté ces augmentations de capital.

Le détail des variations du capital est présenté dans le tableau de variation des capitaux propres figurant dans cette annexe.

	Nombre d'Actions	% non dilué (capital)
Holding Incubatrice MD	257 600	2,60%
Truffle Capital	5 921 954	59,79%
Direction	6 500	0,07%
Conseil d'administration	446 011	4,50%
Salariés	2 500	0,03%
Consultants**	53 527	0,54%
Autres*	187 883	1,90%
Auto contrôle	34 050	0,34%
Flottant	2 994 204	30,23%
Total	9 904 229	100,00%

*Autres : regroupe les actionnaires minoritaires historiques ou titulaires de BSA/BCE ainsi que des anciens salariés de la société, des anciens membres du conseil ou certains membres des comités.

**Consultants : ce sont toutes les personnes qui ont un contrat de consultant avec ABIVAX (consultants scientifiques, stratégiques)

Emission d'instruments financiers dilutifs (BCE et BSA)

La société a émis les titres donnant accès à son capital (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise –

BCE- et bons de souscription d'actions – BSA) détaillés dans le tableau présenté ci-après (données mises à jour au 31 Décembre 2017)

	Emis	Souscrits	Exercés	Caducs	Solde	Nombre d'actions à émettre
BCE-2014-1	2 750	2 750	0	0	2 750	275 000
BCE-2014-2	2 750	2 750	400	0	2 350	235 000
BCE-2014-3	1 389	1 389	763	626	0	0
BCE-2014-4	984	984	100	0	884	88 400
BCE-2014-5	197	197	28	169	0	0
BCE-2014-6	525	525	0	0	525	52 500
BCE-2014-7	1 650	1 650	0	990	660	66 000
BCE-2015-9	202 122	202 122	0	202 122	0	0
BCE-2016-1	84 000	84 000	2 500	0	81 500	81 500
BCE-2017-1	67 374	67 374	0	0	67 374	67 374
BCE-2017-2	150 000	150 000	0	0	150 000	150 000
BCE-2017-3	101 061	101 061	0	0	101 061	101 061
BCE-2017-4	67 374	67 374	0	0	67 374	67 374
BCE-2017-5	67 374	67 374	0	0	67 374	67 374
Total BCE	749 550	749 550	3791	203 907	544 352	1 251 583
BSA-2014-1	394	394	394	0	0	0
BSA-2014-2	677	677	448	229	0	0
BSA-2014-3	1 172	1 008	64	100	844	84 400
BSA-2014-4	1 315	1 315	473	0	842	84 160
BSA-2014-5	787	787	0	0	787	78 700
BSA-2014-6	52	52	52	0	0	0
BSA-2014-7	81	81	29	0	52	5 200
BSA-2015-9	122 274	0	0	0	0	0
BSA-2015-11	96 924	96 924	0	0	96 924	96 924
BSA-2015-12	82 000	32 800	0	0	32 800	32 800
BSA-2017-1	16 400	16 400	0	0	16 400	16 400
Total BSA	322 076	150 438	1460	329	148 649	398 584
Total BCE+BSA	1 071 626	899 988	5 251	204 236	693 001	1 650 167

La dilution potentielle maximale associée à ces instruments financiers émis au profit de salariés, dirigeants, membres du conseil d'administration ou de comités et consultants externes représente 1 650 167 actions, générant une dilution de 16,66% du capital émis au 31 décembre 2017.

Ces instruments dilutifs sont exerçables à un prix préférentiel (généralement au nominal de 1 euro), mais ils ont une durée de vie limitée et sont exerçables de

façon progressive et/ou sous condition de la réalisation d'objectifs préalablement fixés par le conseil d'administration ou par le règlement du plan. Sur la base des capitaux propres au 31 décembre 2017, et dans l'hypothèse où tous les instruments dilutifs valides à la même date seraient exercés, les capitaux propres par action au 31 décembre 2017 sont de 4.43 euros pour 9 904 229 actions. Après dilution (soit avec 1 650 167 actions supplémentaires), ils seraient de 3.80 euros pour 11 554 396 actions.

NOTE 7 – PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

	Dépréciations au début de l'exercice	Dotations de l'exercice	Reprise de l'exercice	Dépréciations à la fin de l'exercice
Indemnités fournisseurs				
Provisions pour risques et charges	16	11		27
Total Provisions pour risques et charges	16	11	0	27
Répartition des dotations et reprises:				
Exploitation		11		
Financières				
Exceptionnelles				

NOTE 8 – AVANCES CONDITIONNEES ET SUBVENTIONS

Avances remboursables accordées par des organismes publics

En conséquence de la transmission universelle du patrimoine de ses anciennes filiales Splicos et Wittycell, la Société bénéficie des aides qui leur avaient été accordées et a repris les engagements correspondants à

son passif, soit en Avances conditionnées lorsque le remboursement n'est pas certain, soit en Emprunts et dettes financières diverses dans le cas contraire.

Les tableaux, ci-après, exprimés en milliers d'euros fournissent le détail de la variation de ces passifs entre le 31 décembre 2016 et le 31 Décembre 2017.

Situation au 31 Décembre 2017 :

en milliers d'euros	Solde au 31/12/2016	Avances reçues	Avances remboursées	Solde au 31/12/2017	Dont	
					Avances Conditionnées	Dettes Financières
BPI – CaReNA*	2 269			2 300	2 187	113
BPI A1006002G	255		85	170		170
BPI EBOLA		300		300	300	
BPI RNP VIR		1 756		1 756	1 756	
Total	2 524	2 087	85	4 526	4 356	170

*En 2016 : 2269 € comprends les avances remboursables reçues par ABIVAX (2 187K€) et les intérêts courus : 21K€ d'intérêts courus comptabilisé sur le compte 167 400 et 61K€ d'intérêts courus comptabilisés sur le compte 168 810 en 2016 (contre 92K€ en 2017) soit 31K€ d'intérêts courus supplémentaires en 2017, ce qui augmente le solde BPI-Carena à 2 300 € au 31/12/2017.

Les montants restant à rembourser pour la société sont :

Au 31 décembre 2017	Situation du contrat	du	Montant accordé	Montant encaissé	Montant restant à percevoir ⁽²⁾	Montant remboursé	Montant à rembourser sauf en cas d'échec constaté ⁽¹⁾
en milliers d'euros							
Projet ISI-CaReNA (part Subventions)	En cours d'exécution		1 397	1 187	210		
Projet ISI-CaReNA (part Avances Remboursables)	En cours d'exécution		3 830	2 187	1 643		4 397
Aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G)	En cours de remboursement		800	800	0	630	170* (non conditionné au succès)
Projet RNP-VIR (Subventions)	En cours d'exécution		2 112	347	1 765		
Projet RNP-VIR (Avances Remboursables)	En cours d'exécution		6 298	1756	4 542		6 576
Aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie (part Avances Remboursables)	En cours d'exécution		390	300	90		390 (conditionné au succès)

⁽¹⁾ Se référer au paragraphe 4.6.1, au paragraphe 10.3.2 et au chapitre 22 du présent document de référence pour le détail des échéanciers des sommes restant à percevoir et des sommes à rembourser ⁽²⁾ Versements maximaux * à date d'enregistrement de ce document, l'aide conjointe Bpifrance et Feder est intégralement remboursée

BPI – CaReNA

Contrat BPIFRANCE pour financer le projet d'Innovation Stratégique Industrielle dénommé « CaReNA » signé avec la société Splicos en 2013.

Le contrat prévoit une avance remboursable de 3 830 K€ pour un taux d'Avance Remboursable de 50% des dépenses totales programmées.

Au 31 Décembre 2017, le montant perçu par la société s'élève à 2 187 K€ dont 1 150 K€ perçus en décembre 2013, 1 008 K€ perçus en septembre 2014 et 29 K€ en Juin 2016.

Les retours financiers s'effectueront au moyen de versements déterminés, en fonction des prévisions de chiffre d'affaires généré par l'exploitation directe ou indirecte, des produits ou services issus du projet.

Le montant des échéances de remboursements tient compte d'une actualisation au taux annuel de 1,66% calculée selon les modalités contractuelles.

L'échéancier forfaitaire de remboursement initial, lié à la réussite du projet, est le suivant :

Au plus tard le 30 Juin 2020	300 K€
Au plus tard le 30 Juin 2021	500 K€
Au plus tard le 30 Juin 2022	750 K€
Au plus tard le 30 Juin 2023	1 100 K€
Au plus tard le 30 Juin 2024	1 747 K€
Total	4 397 K€

Ce montant correspond au montant maximum d'avances remboursables prévus initialement par le contrat. Dans le cas où le montant total des avances remboursables effectivement versé par Bpifrance serait inférieur à la somme convenue initialement, les remboursements indiqués ci-dessus seront réduits au prorata des sommes versées.

Les avances remboursables effectivement reçues et estimées par ABIVAX en fonction de ses dépenses et de l'avancement du projet sont effectivement différentes de celles estimées initialement

Le cas échéant, la société devra aussi verser une annuité de 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet.

Si le remboursement de l'avance est effectué dans les conditions présentées ci-dessus, la société versera à

BPIFRANCE, pendant une durée de 5 année consécutive après la date de terminaison de l'échéancier et dès lors qu'elle aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 50 000 K€, 1,20% du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du projet.

Le montant des versements complémentaires est plafonné à la somme de 6 800 K€.

La période totale incluant les remboursements forfaitaires et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

BPI A106002G

Contrat BPIFRANCE pour financer un projet de développement de nouveaux adjuvants vaccinaux et évaluation clinique, en continuité avec le dossier A0805001G signé avec la société Wittycell en 2010.

Le contrat prévoit une avance remboursable de 800 K€ correspondant à un taux d'Avance Remboursable de 31,95% des dépenses totales programmées.

Au 31 Décembre 2017, le montant perçu par la société s'élève à 800 K€ et des remboursements ont déjà été effectués pour un total de 630 K€.

L'échéancier forfaitaire de remboursement, indépendant de la réussite du projet, est le suivant:

Au plus tard le 31 décembre 2017	85 K€
Au plus tard le 31 mars 2018	85 K€
Total	170 K€

L'entreprise est libérée de tout remboursement en cas de constat d'échec accepté par la BPI.

Le cas échéant, la société devra aussi verser une annuité de 31,95% du produit généré par :

- Le produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences - de brevets ou de savoir-faire – perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé.
- Le produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la société pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du projet.

L'application de la clause de versements complémentaires ci-dessus ne saurait amener la société à rembourser à Bpifrance une somme supérieure en principal au montant de l'aide qu'elle a perçue.

Ces remboursements n'étant pas conditionnels, le passif correspondant à cette avance remboursable est présenté au poste du bilan Emprunts et Dettes financières diverses.

BPI EBOLA

Contrat Bpifrance et Région Occitanie pour financer un projet de développement d'un traitement contre le virus EBOLA.

Le contrat prévoit une avance remboursable de 130 K€ pour la Région Occitanie pour un taux d'Avance Remboursable de 10,2% des dépenses totales programmées.

Le contrat prévoit une avance remboursable de 260 K€ pour la BPI pour un taux d'Avance Remboursable de 20,4% des dépenses totales programmées.

Au 31 décembre 2017, le montant perçu par la société s'élève à 300 K€ perçus en août 2017, dont 100 K€ pour la Région Occitanie et 200 K€ pour la BPI.

L'échéancier forfaitaire de remboursement, lié à la réussite du projet, est le suivant :

Au plus tard le 30 Juin 2020	40 K€
Au plus tard le 30 Juin 2021	60 K€
Au plus tard le 30 Juin 2022	80 K€
Au plus tard le 30 Juin 2023	100 K€
Au plus tard le 30 Juin 2024	110 K€
Total	390 K€

BPI RNP VIR

Contrat BPIFRANCE pour financer le projet Structurant de R&D Pour la Compétitivité dénommé « RNP-VIR ». Ce financement a été accordé dans le cadre des Investissements d'Avenir.

Le contrat prévoit une avance remboursable de 6 298 K€ pour un taux d'Avance Remboursable de 50% des dépenses totales programmées.

Au 31 décembre 2017, le montant perçu par la société s'élève à 1 756 K€ perçus en septembre 2017.

Les retours financiers s'effectueront au moyen de versements déterminés, en fonction des prévisions de

chiffre d'affaires généré par l'exploitation directe ou indirecte, des produits ou services issus du projet.

Le montant des échéances de remboursements tient compte d'une actualisation au taux annuel de 0,95% calculée selon les modalités contractuelles.

L'échéancier forfaitaire de remboursement, lié à la réussite du projet, est le suivant :

Au plus tard le 31 Décembre 2022	1 644 K€
Au plus tard le 31 Décembre 2023	1 644 K€
Au plus tard le 31 Décembre 2024	1 644 K€
Au plus tard le 31 Décembre 2025	1 644 K€
Total	6 576 K€

Ce montant correspond au montant maximum d'avances remboursables prévus initialement par le contrat. Dans le cas où le montant total des avances remboursables effectivement versé par Bpifrance serait inférieur à la somme convenue initialement, les remboursements indiqués ci-dessus seront réduits au prorata des sommes versées.

Le cas échéant, la société devra aussi verser une annuité de 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet.

Si le remboursement de l'avance est effectué dans les conditions présentées ci-dessus, la société versera à Bpifrance, pendant une durée de 5 années consécutives après la date de terminaison de l'échéancier et dès lors qu'elle aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 25 000 K€, 3% du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du projet.

Le montant des versements complémentaires est plafonné à la somme de 5 500 K€.

La période totale incluant les remboursements forfaitaires et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

Subventions accordées par des organismes publics:

a- Projet CaReNA

Le contrat avec BPIFRANCE prévoyait un versement maximum de 1 396,5 K€ soit un taux de subvention de 45%.

Au 31 Décembre 2017, la société a déjà perçu un montant total de 1 187 K€.

Le total des dépenses réalisées depuis le démarrage du projet en 2013 s'élève à 8 657 K€ dont 3 055 K€ réalisées en 2017. Les dépenses du premier semestre 2016 correspondent à l'étape-clé n°3 du contrat et ne donneront pas lieu au versement d'une subvention.

b- Projet RNP Vir

Le contrat avec BPIFRANCE prévoit un versement maximum de 2 111,7 K€ soit un taux de subvention de 50%.

Au 31 décembre 2017, la société a déjà perçu un montant de 347 K€.

Le total des dépenses réalisées depuis le démarrage du projet en 2017 s'élève à 1 576 K€.

Aucun produit à recevoir n'a été comptabilisé au titre de cette subvention.

NOTE 9 – DETTES

Le total des dettes à la clôture de l'exercice s'élève à 5 513 K€ et le classement détaillé par échéance s'établit comme suit :

en milliers d'euros	Montant brut	Échéances à moins d'un an	Échéances à plus d'un an	Échéances à plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers (*)	170	170		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 219	4 219		
Dettes fiscales et sociales	1 102	1 102		
Autres dettes (**)	22	22		
Total	5 513	5 513	0	0
(*) Emprunts souscrits en cours d'exercice				
(*) Emprunts remboursés sur l'exercice	85			
(**) Dont envers les groupes et associés				

Charges à payer

en milliers d'euros	Montant
Fournisseurs - Fact. Non Parvenues	662
Prov P/Congés Payés	115
Personnel - Charges à payer	462
Prov Chg Soc/Cp	52
Autres Chg Soc à payer	208
Etat - Autres charges à payer	57
Taxe Apprentissage à payer	22
Formation Continue à payer	19
Taxe effort construction	41
Total	1 637

NOTE 10 – FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Comme mentionné dans les règles et méthodes comptables, la société a comptabilisé en charges de l'exercice ses frais de recherche et développement.

Le montant total de ces dépenses s'est élevé à 10 846 K€ pour l'année 2017 contre 15 459 K€ pour l'année 2016.

Parmi ces frais de recherche et développement, une partie a été sous-traitée à des partenaires.

Le montant de ces frais sous-traités est de 6 318 K€ pour l'année 2017 contre 10 556 K€ pour l'année 2016.

NOTE 11 – IMPOTS SUR LES SOCIETES

Crédit d'impôt recherche

La société ayant une activité de recherche et développement, elle bénéficie du crédit d'impôt recherche.

Le CIR 2014, d'un montant de 1 595 K€ a été mobilisé au cours du premier semestre 2015. La société étant considérée comme une PME au sens communautaire du terme, elle en a demandé le remboursement lors du dépôt de sa liasse fiscale et de la déclaration de Crédit d'Impôt Recherche.

En 2015, la société avait fait préfinancer son CIR 2014. Du fait des garanties du préfinancier, il existe encore des montants à recouvrer qui seront restitués si il n'y a pas de contestation pour un montant total de 122 K€

Ces opérations n'ont pas d'impact sur les comptes annuels 2017.

Le montant du Crédit d'impôt recherche pour l'année 2016 était de 3 519 K€. Son remboursement a été obtenu au cours du second semestre 2017.

L'activité de recherche et développement de la société au cours de l'année civile 2017 a permis de calculer un crédit d'impôt recherche de 2 632 K€.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi correspondant aux rémunérations éligibles de l'année civile 2016 a été constaté en autres créances pour un montant de 15 K€. Conformément à la recommandation de l'Autorité des

Normes Comptables, le produit correspondant a été porté au crédit des charges sociales dans le compte de résultat et son remboursement a été obtenu au second semestre 2017.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi pour l'année civile 2017 est de 12 K€ et a été constaté en autres créances et au crédit des charges sociales sur la période.

Impôts sur les sociétés

La société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Le montant comptabilisé en résultat sur la ligne « impôts sur les bénéfiques » correspond au produit du crédit impôt recherche.

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose la société s'établissent à 87 289 K€ au 31 décembre 2017.

Les déficits existants chez les trois sociétés confondues (SPLICOS, WITTYCELL et ZOPHIS), qui s'élevaient à 26 021 K€ à la date de réalisation des opérations de dissolutions-confusions ont fait l'objet de demandes d'agrément auprès de l'administration fiscale post-opérations. Le total des agréments obtenus s'élève à 22 531 K€.

L'imputation de ces déficits est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est applicable à la fraction des bénéfiques qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

NOTE 12 – ELEMENTS CONCERNANT LES PARTIES LIEES

Eléments du bilan

en milliers d'euros	Entreprises liées	Entreprises avec un lien de participation
Total Immobilisations		
Avances et acomptes versés sur commandes	0	
Total Créances	0	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	0	
Total Dettes	0	

Relations avec les entreprises liées : NEANT.

Charges et produits financiers concernant les entreprises liées

Montant compris dans les charges financières : NEANT.

NOTE 13 – ENGAGEMENTS FINANCIERS

Engagements donnés

en milliers d'euros	
Engagement en matière de pensions	270
Engagement de crédit-bail mobilier	35
<i>Commandes fermes</i>	12 624
Autres engagements donnés	12 624
Total	12 929
Dont concernant:	
Les dirigeants	51

Engagements pris dans le cadre de contrats de licence pour l'utilisation de brevets

Le programme de développement de plusieurs des produits de la Société s'inscrit dans le cadre d'accords de licence à long terme avec des institutions académiques et des centres de recherche pour développer ses plateformes technologiques, ainsi qu'avec des partenaires propriétaires de brevets pour compléter le portefeuille de candidats-médicaments.

Ces accords comportent des engagements financiers significatifs fixes et variables. Les engagements consistant en des versements forfaitaires fixes sont conditionnés au franchissement de diverses étapes clé précisées contractuellement. La charge correspondante sera enregistrée en comptabilité une fois toutes les conditions contractuelles remplies. Les engagements variables consistent en des versements futurs de redevances calculées sur la base des revenus qui seront dégagés lors de la commercialisation des produits développés ou lors de la concession de sous-licences à des tiers.

Les principaux accords de licence concernant des produits portefeuille sont les suivants :

Une plateforme « Antivirale », basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré une chimiothèque de plus de 1 000 petites molécules conçues pour bloquer les mécanismes de réplication virale grâce à un mode d'action entièrement nouveau, comme la modulation de l'épissage de l'ARN. En plus d'ABX464 qui inhibe la réplication du VIH, cette plateforme a généré différentes molécules ciblant d'autres virus comme la dengue qui se trouve à l'heure actuelle au stade final d'identification

Une plateforme « Stimulation Immunitaire » fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (La Jolla, Etats-Unis). Elle s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui ont montré qu'ils stimulaient la réponse immunitaire à la fois au

niveau humoral et cellulaire, et qui ont potentiellement des applications cliniques en oncologie et dans le domaine des maladies infectieuses (ABX196).

Des données précliniques positives ont été obtenues auprès de modèles animaux dans plusieurs types de cancers dont le carcinome hépatocellulaire et le cancer de la vessie, avec le composé immunostimulant, ABX196, qui a démontré sa capacité à transformer les tumeurs non-répondants aux inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint inhibitors) en tumeurs répondantes. Puisqu'ABIVAX n'envisage pas de poursuivre son développement en oncologie, la société cherche actuellement un partenaire extérieur pour le développement de cette molécule.

Depuis 2013, ABIVAX a établi un partenariat avec le Centre d'Ingénierie en Génétique et Biotechnologie (CIGB) de Cuba, avec lequel elle codéveloppe ABX203, candidat médicament contre l'Hépatite B Chronique, dont le développement est suspendu depuis le 2nd semestre 2016.

Commandes fermes

Pour conduire ses programmes de développement, la Société est fréquemment amenée à conclure des accords de collaboration avec des partenaires ou des sous-traitants, publics et privés. Du fait de la durée des programmes, ces accords peuvent être pluriannuels et comporter des engagements financiers significatifs.

Le montant des commandes engagées mais non livrées (et donc non comptabilisées en factures à recevoir ou en fournisseurs) a été estimé à 12 624 K€ au 31 décembre 2017.

Engagements reçus

Dans le cadre des contrats d'aide à l'innovation « Carena » et « RNP-VIR » signés avec Bpifrance, les sommes maximales restant à recevoir par ABIVAX postérieurement au 31 décembre 2017, sous réserve de justifier du montant de dépenses prévues, sont les suivantes.

en milliers d'euros	
<i>Avance remboursable RNPVIR</i>	4 542
<i>Avance remboursable CaReNA</i>	1 643
<i>Subvention RNPVIR</i>	1 765
<i>Subvention CaReNA</i>	210
Autres engagements reçus	3 617
Total	8 159
Dont concernant:	
Les dirigeants	Néant

Crédit-Bail

en milliers d'euros	Terrains	Construction	Matériel Outillage	Autres	Total
Valeur d'origine			78		78
Cumul exercices antérieurs			24		24
Dotations de l'exercice			8		8
Amortissements			32		32
Cumul exercices antérieurs			29		29
Exercice			14		14
Redevances payées			43		43
A un an au plus			5		5
A plus d'un an et cinq ans au plus					
A plus de cinq ans					
Redevances restant à payer			5		5
A un an au plus			30		
A plus d'un an et cinq ans au plus					0
A plus de cinq ans					
Valeur résiduelle			30		30
Montant pris en charge dans l'exercice			14		14

Engagement retraite

Montant des engagements pris en matière de pensions, compléments de retraite et indemnités assimilées: 270 K€.

Pour un régime à prestations définies, il est fait application de la recommandation CNC 03-R-01 du 1^{er} avril 2003.

NOTE 14 – EFFECTIFS

A au 31 décembre 2017, l'effectif moyen de la Société est de 23,04 salariés.

	31/12/2017	31/12/2016
Cadres	21,00	19,79
Non Cadres	2,25	2,25
Mandataire social	1,00	1,00
Total	24,25	23,04

Effectifs moyen par site

	31/12/2017	31/12/2016
Paris	13,17	10,29
Montpellier	11,08	11,75
Evry*	0,00	1,00
Total	24,25	23,04

* Site fermé au 30 Avril 2016

NOTE 15 – HONORAIRES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES

En milliers d'euros	31/12/2017	31/12/2016
Audit		
Commissariat aux comptes, certification des comptes individuels		
Emetteur	61	76
Filiales intégrées globalement		
Autres diligences prévues par la loi		
Emetteur	28	
Filiales intégrées globalement		
Sous-total	89	76
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement		
Juridique, fiscal, social		
Autres (à préciser si supérieur à 10% des honoraires d'audit)		
Sous-total	0	0
TOTAL GENERAL	89	76

20.1.2 Comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour les exercices clos le 31 décembre 2016, 31 décembre 2015, 31 décembre 2014

En application de l'article 28 du Règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission du 29 avril 2004, les éléments suivants sont incorporés par référence:

- Les comptes sociaux d'ABIVAX pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 176 à 202 Document de Référence n° R. 17-043 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 11 mai 2017.
- Les comptes sociaux d'ABIVAX pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 180 à 206 et 210 à 211 du Document de Référence n° R. 16-0081 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 16 décembre 2016.
- Les comptes sociaux d'ABIVAX pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 186 à 216 et 271 à 272 du Document de Base n° I. 15-0040 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 19 mai 2015.
- Les informations financières pro forma d'ABIVAX pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 266 à 270 et 281 à 282 du Document de Base n° I. 15-0040 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 19 mai 2015.

20.2 Vérification des informations financières historiques annuelles

20.2.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour l'exercice clos le 31 Décembre 2017



Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

(Exercice clos le 31 décembre 2017)

Aux Actionnaires
ABIVAX
5, rue de la Baume
75008 Paris

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 ABIVAX relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au Comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

PrismastratègicCopers Audit, 63, rue de Villiers 92400 Neuilly-sur-Seine Cedex
Téléphone: +33 (0)1 56 57 58 55, Fax: +33 (0)1 56 57 58 60, www.pwc.fr

Société d'exercices comptable inscrite au tableau de l'ordre de Paris - Ile de France. Société de commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles. Société par Actions Simplifiée au capital de 2 010 000 €. Siège social : 63 rue de Villiers 92400 Neuilly-sur-Seine. RCS Nanterre 672 080 483. TVA n° FR 76 072 080 483. Siret 072 080 483 00002. Code APE 6920 Z. Succursales : Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Nice, Poitiers, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Financement et continuité d'exploitation

Risque identifié

ABIVAX est une société de biotechnologie ciblant le système immunitaire pour éliminer des maladies virales. La société a lancé d'importantes dépenses de Recherche & Développement (R&D) et anticipe encore d'importants besoins de financement pour être en mesure de poursuivre ses études cliniques.

S'appuyant sur les lignes de financement obtenues et sur sa trésorerie actuelle, la direction considère que la société a suffisamment de trésorerie pour financer son besoin en fonds de roulement des douze prochains mois. Comme mentionné dans la note 4 de l'annexe aux comptes annuels, la direction a donc arrêté ses comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017 en retenant le principe de continuité de l'exploitation malgré les pertes accumulées depuis la création de la société.

Dans la mesure où son financement futur n'est pas garanti, où la société est dépendante de l'avancement et des résultats de ses programmes de recherche, des décisions de ses autres partenaires stratégiques, des octrois de subventions et de l'intérêt des marchés financiers pour de tels investissements, nous avons considéré que le financement et la continuité d'exploitation constituent un point clé de notre audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons pris connaissance du mode d'élaboration des plans d'affaires de la société et avons effectué une revue critique des prévisions de trésorerie.

Nous avons apprécié les hypothèses clés sous-jacentes telles que les dépenses de R&D et les autres charges opérationnelles et évalué la capacité de la Direction à établir des prévisions fiables en comparant les dépenses actuelles avec les prévisions des années précédentes.

Nous avons évalué l'impact d'un changement d'hypothèses sur les prévisions de trésorerie. Afin de corroborer les plans d'affaires élaborés par la direction et d'identifier les incohérences potentielles, nous avons pris connaissance des procès-verbaux des conseils d'administration et nous sommes entretenus avec la direction pour analyser les principales hypothèses utilisées dans les plans d'affaires et confronter ces hypothèses avec les explications obtenues.

Nous avons apprécié le caractère approprié de l'information donnée en annexe sur le maintien du principe de continuité de l'exploitation pour l'arrêté des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Valorisation des malis techniques suite à l'absorption des entités Wittycell, Zophis et Splicis

Risque identifié

Au 31 décembre 2017, les malis techniques s'élèvent à 32,7 millions d'euros.

Comme mentionné dans la note 4 de l'annexe aux comptes annuels, les malis techniques qui découlent des fusions absorptions sont comparés aux valeurs de marché des molécules. Si la valeur de marché estimée des molécules est inférieure au mali technique lui correspondant, une dépréciation est comptabilisée afin de ramener le montant des malis techniques figurant dans les comptes à la valeur de marché des projets.

Afin d'estimer la valeur de marché d'un projet, la société prend en compte :

- la valeur actuelle nette ajustée des flux de trésorerie attendus de l'exploitation des molécules,
- les prix de transactions récentes portant sur l'acquisition ou des accords de licence pour des projets comparables.

Si les évaluations obtenues par ces deux méthodes sont discordantes, la valeur actuelle nette est retenue.

Nous avons considéré que la valorisation de ces malis techniques constitue un point clé de notre audit compte tenu de ces différentes incertitudes.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Dans le cadre de notre audit des comptes annuels, nos travaux ont notamment consisté à :

- Analyser les variations de la période en lien avec la documentation juridique ;
- Mettre à jour notre compréhension des plans d'affaires ;

- Revoir les plans d'affaires des 5 prochaines années ayant été utilisé pour estimer l'avancement des études et ainsi que des dates de mise sur le marché des médicaments et effectuer une revue critique des hypothèses retenues par la direction ;
- Comparer la valeur de marché des projets avec la valeur comptable des malis techniques.

Crédit d'impôt recherche

Risque identifié

La société ayant une activité de R&D, elle bénéficie du crédit d'impôt recherche.

ABIVAX a obtenu le paiement du crédit impôt recherche de 3,5 millions d'euros en août 2017 pour les dépenses de l'année 2016. La société a anticipé qu'elle recevra 2,7 millions d'euros pour l'année 2017.

Nous avons considéré le crédit d'impôt recherche comme un point clé de notre audit étant donné la difficulté à estimer le montant à recevoir du fait de la complexité des règles et législations.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

- Nous avons testé un échantillon de charges salariales allouées par la société à la R&D et vérifié si les dépenses correspondantes sont éligibles au crédit d'impôt recherche. Nous avons également comparé les montants comptabilisés avec les justificatifs afférents.
- Nous avons recalculé les montants de crédits d'impôt recherche à recevoir en les comparant aux montants perçus sur la période précédente afin d'apprécier la fiabilité des estimations de la Direction.

Vérification du rapport de gestion et des autres documents adressés aux actionnaires

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux Actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration et dans les autres documents adressés aux Actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans 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.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-5 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation du commissaire aux comptes

Nous avons été nommé commissaire aux comptes de la société ABIVAX par vos statuts constitutifs du 4 décembre 2013.

Au 31 décembre 2017, le cabinet PricewaterhouseCoopers Audit était dans la 5^{ème} année de sa mission sans interruption, dont 3 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la Direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la Direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit.

En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au Comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au Comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 12 avril 2018

Le commissaire aux comptes
PricewaterhouseCoopers Audit



Thierry Charvon

20.2.2 Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers vérifiés de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées

Néant

20.3 Date des dernières informations financières

31 décembre 2017

20.4 Politique de distribution des dividendes

20.4.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant

20.4.2 Politique de distribution des dividendes

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date d'enregistrement du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

20.5 Tableau des résultats des exercices clos depuis la constitution de la société

Nature des indications	Exercice clos le 31 décembre 2013	Exercice clos le 31 décembre 2014	Exercice clos le 31 décembre 2015	Exercice clos le 31 décembre 2016	Exercice clos le 31 décembre 2017
1. SITUATION FINANCIÈRE EN FIN D'EXERCICE:					
a) Capital social	40 000,00	69 150,00	96 969,00	97 020,89	97 020,89
b) Nombre d'actions émises.	Aucune	29 150	9 696 889,00	5 200,00	202 140
c) Nombre d'obligations convertibles en actions.	Aucune OCA				
II. RÉSULTAT GLOBAL DES OPÉRATIONS EFFECTIVES:					
a) Chiffre d'affaires hors taxe.	NEANT	14 488,00	NEANT	NEANT	NEANT
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	-10 374,00	-5 070 511,65	-18 255 705,00	-18 236 300,00	-14 149 986,49
c) Impôts sur les bénéfices.	NEANT	778 732,00	2 834 015,00	3 518 771,00	2 691 529,00
d) Bénéfices après impôt, amortissements et provisions	-10 374,00	-5 080 225,05	-15 954 354,00	-14 307 513,00	-11 222 635,00

e) Montant des bénéfiques distribués (1),	Aucune distribution				
---	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Nature des indications	Exercice clos le 31 décembre 2013	Exercice clos le 31 décembre 2014	Exercice clos le 31 décembre 2015	Exercice clos le 31 décembre 2016	Exercice clos le 31 décembre 2017
II. RÉSULTAT DES OPÉRATIONS RÉDUIT À UNE SEULE ACTION(2):					
a) Bénéfice après impôt, mais avant amortissements et provisions	-0,26 €	-62,06 €	-1,07 €	-1,52 €	-1,16 €
b) Bénéfice après impôt, amortissements et provisions	-0,26 €	-73,47 €	-1,64 €	-1,47 €	-1,13 €
c) Dividende versé à chaque action (1)	Aucun dividende versé				

INFORMATIONS SUR LES DÉLAIS DE PAIEMENT

Décomposition, à la clôture des deux derniers exercices du solde des dettes à l'égard des fournisseurs, par date d'échéance

Echéances	Montant des dettes au 31 décembre 2014	Montant des dettes au 31 décembre 2015	Montant des dettes au 31 décembre 2016	Montant des dettes au 31 décembre 2017
Provision factures non parvenues	545 K€	1 059 K€	332 K€	662 K€
Factures non échues	424 K€	1 072 K€	1 412 K€	2 682 K€
Factures échues de 1 à 30 jours	34 K€	224 K€	288 K€	451 K€
Factures échues de 31 à 60 jours	12 K€	123 K€	405 K€	330 K€
Factures échues de 61 à 90 jours	0.3 k€	7 K€	-	-
Factures échues à plus de 90 jours	35 K€	323 K€	135 K€	94 K€
Total	1 050 K€	2 808 K€	2 571 K€	4 219 K€

20.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage

La Société n'a été impliquée au cours de l'exercice 2017 dans aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont l'émetteur a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

20.7 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu d'événement susceptible d'impacter la situation financière ou commerciale depuis la clôture des comptes jusqu'à la date du présent document.

20.8 Événements postérieurs à la clôture

Néant.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Le descriptif ci-dessous tient compte des modifications statutaires décidées par l'assemblée générale mixte du 20 février 2015, dont certaines sont sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Paris.

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

Au 31 mars 2018, le capital social s'élève à quatre-vingt-dix-neuf mille quatre cent quarante-deux et trente et un cents (99.442,31 €).

Il est divisé en neuf millions neuf cent quarante-quatre mille deux cent trente et un (9.944.231) actions de un (1) centime d'euro (0,01 €) de valeur nominale chacune, entièrement libérées, toute de même catégorie.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas de titres non représentatifs du capital.

21.1.3 Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a consenti aucun nantissement, ni aucune autre garantie ou sûreté quelle qu'elle soit, sur les titres composant son capital social ou sur ses actifs sociaux.

21.1.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 31 décembre 2017, la Société détenait 34.050 de ses propres actions, soit 0,34% du capital social, acquises pour un prix de revient unitaire compris entre 9,33 et 3,91 euros entre le 26 juin 2015 et le 31 décembre 2016 dans le cadre d'un contrat de liquidité avec Tradition Securities and Futures conforme à la Charte de déontologie modifiée par l'Association des Marchés financiers le 8 mars 2011 et à la décision de l'Association des Marchés financiers du 21 mars 2011 relative aux contrats de liquidité.

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 23 juin 2017 a consenti une nouvelle délégation au conseil d'administration, pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée à l'effet de mettre en œuvre 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 (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum 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 :

- favoriser l'animation et la liquidité des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement indépendant, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'AMF ;
- permettre d'honorer des obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attribution d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou d'une entreprise associée ;
- 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 ; ou
- annuler tout ou partie des titres ainsi rachetés ; ou
- plus, généralement, 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 : 42 euros par action 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 euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Il est rappelé que la Société est tenue aux obligations de communication suivantes en matière de rachat d'actions :

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat :

- Publication d'un descriptif du programme de rachat d'actions (diffusion effective et intégrale par voie électronique par un diffuseur professionnel et mise en ligne sur le site Internet de la Société) sauf lorsque le rapport financier annuel ou le document de référence comprend l'intégralité des informations devant figurer dans le descriptif.

Pendant la réalisation du programme de rachat :

- Publication des transactions à J+7 par mise en ligne sur le site Internet de la Société (hors transactions réalisées dans le cadre d'un contrat de liquidité) ; et
- Déclarations mensuelles de la Société à l'AMF.

Chaque année :

- Présentation du bilan de la mise en œuvre du programme de rachat et de l'utilisation des actions acquises dans le rapport du conseil d'administration à l'assemblée générale.

21.1.5 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

La dilution potentielle associée aux instruments financiers (BCE, BSA) émis au profit des actionnaires et/ou salariés, représente au total 1.652.698 actions, générant alors une dilution hypothétique égale à 14,3% sur la base du capital social au 31 mars 2018.

Au 31 mars 2018, la Société a émis les titres donnant accès au capital suivants :

Information sur les bons de souscription de part de créateurs d'entreprise (« BCE »)

Catégorie	BCE-2014-1	BCE-2014-2	BCE-2014-3	BCE-2014-4	BCE-2014-5	BCE-2014-6	BCE-2014-7	BCE-2015-9 (G)	BCE-2015-9 (S)	BCE-2015-9 (D)	BCE-2015-9 (C)	BCE-2016-1	BCE-2017-1	BCE-2017-2	BCE-2017-3	BCE-2017-4	BCE-2017-5
Date d'expiration	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	23/06/2024	Caduc	Caduc	Caduc	Caduc	7/11/2026	23/01/2027	20/11/2027	20/11/2027	20/11/2027	20/11/2027
Prix de souscription ou d'achat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prix d'exercice par action	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	12,5	17,79	17,79	17,79	17,79	7,44	6,39	11,14	11,14	11,14	11,14
Modalités d'exercice	Réalisation d'objectifs Note (1)	Note (2)		Réalisation d'objectifs Note (3)	Réalisation d'objectifs	Réalisation d'objectifs Note (4)	Réalisation d'objectifs Note (5)	Réalisation d'objectifs	Réalisation d'objectifs	Réalisation d'objectifs	Réalisation d'objectifs	Note (6)	Réalisation d'objectifs Note (7)	Réalisation d'objectifs Note (8)	Réalisation d'objectifs Note (9)	Réalisation d'objectifs Note (10)	Réalisation d'objectifs Note (11)
Nombre d'actions souscrites	0	80 000	21 355	10 000	2 800	0	0	0	0	0	0	2.502	0	0	0	0	0
Bénéficiaires																	
Philippe Pouletty	275 000																
Hartmut Ehrlich		195 000												150 000			
Autres				88 400		52 500	66 000					74 831	67 374		101 061	67 374	67 374
Nombre cumulé de BCE annulés ou caduques	0	0	626	0	169	0	990	33 687	67 374	33 687	67 374	6 667	0	0	0	0	0
BCE à la date du présent document de référence	2 750	1 950	0	884	0	525	660	0	0	0	0	74 831	67 374	150 000	101 061	67 374	67 374
BCE exerçables au 31/03/2018*	2 750	1 950	0	884	0	525	660	0	0	0	0	26 503	44 214	0	0	0	0

**Sous réserve de l'atteinte d'objectifs précisés dans les notes ci-après.*

Note (1): par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X calculé selon la règle suivante : $X = 2\,750$ multiplié par (nombre de mois écoulés à compter de la date de constitution de la Société /48) à compter du 1^{er} jour suivant le 18^{ème} mois suivant la date de constitution de la Société (étant entendu que le bénéficiaire devra consacrer, à compter du 1^{er} jour suivant le 18^{ème} mois suivant la date de constitution de la Société et jusqu'au 48^{ème} mois inclus suivant la date de constitution de la Société, plus de 33% de son temps professionnel au bénéfice de la société). Exercice accéléré de l'intégralité du solde non-exercé (i) en cas de cession, ferme et définitive, des titres de la Société, ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 226-3 du Code de Commerce, au profit d'un tiers, sur la base d'une valorisation de la Société supérieure à 300 millions d'euros calculé sur la base du capital émis au 31 décembre 2014, cette valorisation devant être augmentée proportionnellement à l'augmentation du nombre d'actions de la Société résultant des augmentations de capital décidées postérieurement au 31 décembre 2014, ou (ii) en cas de cession, ferme et définitive, de l'intégralité des actifs de la Société, au profit d'un tiers, sur la base d'une valorisation de ses actifs supérieure à 300 millions d'euros.

Note (2): Par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X calculé selon la règle suivante : $X = 2\,750$ multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 9 décembre 2014/48). L'exercice accéléré mentionné dans la note (1) s'applique également.

Note (3): 246 BCE-2014-4 sont exerçables à tout moment à compter du 11 mars 2014. 369 BCE-2014-4 sont exerçables par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X calculé selon la règle suivante : $X = 369$ multiplié par (nombre de mois écoulés à compter de la date de constitution de la Société /48) à compter du premier anniversaire de la constitution de la Société. 369 BCE-2014-4 sont exerçables exclusivement en cas d'atteinte d'objectifs qualitatifs et/ou quantitatifs, tels que fixés par le conseil d'administration du 8 septembre 2014.

Note (4): 197 BCE-2014-6 sont exerçables par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X calculé selon la règle suivante : $X = 197$ multiplié par (nombre de mois écoulés à compter de la date de constitution de la Société /48) à compter du premier anniversaire de la constitution de la Société. 328 BCE-2014-6 sont exerçables exclusivement en cas d'atteinte d'objectifs qualitatifs et/ou quantitatifs, tels que fixés par le conseil d'administration du 8 septembre 2014 et révisés le 20 novembre 2017.

Note (5): 50 % des BCE-2014-7 attribués à chaque bénéficiaire par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X calculé selon la règle suivante : $X = 50\%$ multiplié par (nombre de mois écoulés à compter de la date de constitution de la Société /48), pour la première fois à compter du premier anniversaire de la constitution de la Société. 50% des BCE-2014-7 sont exerçables exclusivement en cas d'atteinte d'objectifs qualitatifs et/ou quantitatifs, tels que fixés par le conseil d'administration du 8 septembre 2014

Note (6):

- A hauteur de la totalité des BCE-2016-1, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 7 novembre 2016 sur une durée totale de quarante-huit (48) mois, soit un nombre X de BCE-2016-1 calculé selon la règle suivante, étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ses BCE-2016-1 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution :

$X = 100\%$ des BCE-2016-1 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 7 novembre 2016/48).

Note (7):

- A hauteur de 33.687 BCE-2017-1, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 23 janvier 2017 sur une durée totale de quarante-huit (48) mois soit un nombre X de BCE-2017-1 calculé selon la règle suivante, étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ses BCE-2017-1 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution :

$X = 33.687$ des BCE-2017-1 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 23 janvier 2017/48),

- A hauteur de 16.844 BCE-2017-1, exclusivement en cas d'atteinte des objectifs qualitatifs pour un financement de 100 M€ selon les modalités suivantes: par voie d'offre publique, placement privé ou ligne financière « Equity line », licences de produits et / ou technologie, subventions publiques (hors RNP Vir) ou prêts -; La moitié de ce montant est allouée si la première enveloppe de 50 M € est réalisée dans un délai de deux ans entre janvier 2017 et décembre 2018, la seconde moitié de ce montant est alloué si la seconde enveloppe de 50M€ est réalisée dans le délai de deux ans entre janvier 2019 et décembre 2020, incluant un report potentiel de plus de 50 M € sur les deux années précédentes,
- A hauteur de 16.843 BCE-2017-1, exclusivement en cas d'atteinte des objectifs quantitatifs suivants relatif à capitalisation boursière d'ABIVAX: l'atteinte, pendant trois mois consécutifs, du prix d'introduction en bourse d'ABIVAX de juin 2015 à savoir 21,30 € par action avant fin juin 2019.

Note (8):

- A hauteur de 75.000 BCE-2017-2 au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017 sur une durée totale de quarante-huit (48) mois, soit un nombre X de BCE-2017-2 calculé selon la règle suivante :
 $X = 75.000$ BCE-2017-2 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/48),
étant précisé qu'en tout état de cause, le Bénéficiaire ne pourra exercer ces BCE-2017-2 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution,

- A hauteur de 75.000 BCE-2017-2 dans les conditions visées ci-après :
 - A hauteur de 37.500 BCE-2017-2 en cas de résultats favorables de l'étude de preuve de concept ABX464 pour la rectocolite hémorragique avant le 31 décembre 2018, étant précisé que les résultats seront considérés comme « favorables » en cas de « *positive safety* » (critère principal) et d'efficacité (critère secondaire) afin de permettre de démarrer une étude pivot de phase IIb ou un essai clinique de phase III, avec une IND aux Etats-Unis avant le 31 décembre 2018,
 - A hauteur de 37.500 BCE-2017-2 en cas de FSI (*First Subject in, i.e.* signature du consentement éclairé du premier patient) pour la phase III de l'étude sur le VIH avant le 31 décembre 2019.

Note (9):

- A hauteur de 16.844 BCE-2017-3, exerçables à compter du 31 mai 2018,
- A hauteur de 33.687 BCE-2017-3, exerçables dans les conditions ci-dessous :
- A hauteur de 16.844 BCE-2017-3, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017 sur une durée totale de vingt-quatre (24) mois, soit un nombre X de BCE-2017-3 calculé selon la règle suivante :
 - $X=16.844 \text{ BCE-2017-3 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/24)}$,
- A hauteur de 16.843 BCE-2017-3, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017 sur une durée totale de quarante-huit (48) mois, soit un nombre X de BCE-2017-3 calculé selon la règle suivante :
 - $X=16.843 \text{ BCE-2017-3 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/48)}$,
 étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ces BCE-2017-3 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution,
- A hauteur de 50.530 BCE-2017-3 dans les conditions visées ci-après :
 - A hauteur de 25.265 BCE-2017-3 en cas de résultats favorables de l'étude de preuve de concept ABX464 pour la rectocolite hémorragique avant le 31 décembre 2018, étant précisé que les résultats seront considérés comme « favorables » en cas de « *positive safety* » (critère principal) et d'efficacité (critère secondaire) afin de permettre de démarrer une étude pivot de phase IIb ou un essai clinique de phase III, avec une IND aux Etats-Unis avant le 31 décembre 2018,
 - A hauteur de 25.265 BCE-2017-3, en cas de FSI (*First Subject in, i.e.* signature du consentement éclairé du premier patient) pour la phase III de l'étude sur le VIH avant le 31 décembre 2019.

Note (10):

- A hauteur de 16.844 BCE-2017-4 exerçables à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution, soit à compter du 20 novembre 2018,

- A hauteur de 16.843 BCE-2017-4 au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017 sur une durée totale de vingt-quatre (24) mois, soit un nombre X de BCE-2017-4 calculé selon la règle suivante :
X=16.843 BCE-2017-4 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/24),
étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ces BCE-2017-4 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution,
- A hauteur de 33.687 BCE-2017-4 dans les conditions visées ci-après :
 - A hauteur de 16.844 BCE-2017-4 en cas de signature d'un accord de licence avec un partenaire de la Société sur l'ABX464, générant une avance de paiement (*upfront payment*) d'au moins 40 millions d'euros, avant le 31 décembre 2018,
 - A hauteur de 16.843 BCE-2017-4, en cas de signature d'un accord de licence avec un partenaire de la Société sur l'ABX196, générant une avance de paiement (*upfront payment*) d'au moins 25 millions d'euros, avant le 31 décembre 2019.

Note (11):

- A hauteur de 8.422 BCE-2017-5 exerçables à compter du 31 mai 2018,
- A hauteur de 8.421 BCE-2017-5, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017 sur une durée totale de vingt-quatre (24) mois, soit un nombre X de BCE-2017-5 calculé selon la règle suivante :
X=8.421 BCE-2017-5 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/24),
étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ces BCE-2017-5 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution,
- A hauteur de 16.844 BCE-2017-5 dans les conditions visées ci-après :
 - A hauteur de 5.615 BCE-2017-5 en cas de résultats favorables de l'étude de preuve de concept ABX464 pour la rectocolite hémorragique avant le 31 décembre 2018, étant précisé que les résultats seront considérés comme « favorables » en cas de « *positive safety* » (critère principal) et d'efficacité (critère secondaire) afin de permettre de démarrer une étude pivot de phase IIb ou un essai clinique de phase III, avec une IND aux Etats-Unis avant le 31 décembre 2018,
 - A hauteur de 5.615 BCE-2017-5 en cas de FSI (*First Subject in, i.e.* signature du consentement éclairé du premier patient) pour la phase III de l'étude sur le VIH avant le 31 décembre 2019,
 - A hauteur de 5.614 BCE-2017-5 en cas de résultats favorables (« *positive safety* » (critère principal) et efficacité (critère secondaire)) de l'étude de preuve de concept ABX196 au titre d'une IND dans le carcinome hépatocellulaire et en cas de démarrage d'une étude pivot de phase IIb ou d'un essai clinique de phase III (IND, signature du consentement éclairé du premier patient) en 2020.

Informations sur les bons de souscription (« BSA »)

Catégorie	BSA-2014-1	BSA-2014-2	BSA-2014-3	BSA-2014-4	BSA-2014-5	BSA-2014-6	BSA-2014-7	BSA-2015-11- Santé Holdings SRL	BSA-2015-12	BSA-2017-1	BSA-2018-1
Date d'assemblée générale	11/03/2014	11/03/2014	11/03/2014	11/03/2014	11/03/2014	11/03/2014	11/03/2014	20/02/2015	20/02/2015	23/06/2017	23/06/2017
Date du conseil d'administration	21/02/2014	21/02/2014	21/02/2014	21/02/2014	21/02/2014	21/02/2014	21/02/2014	04/12/2015	04/12/2015	18/09/2017	22/01/2018
Date décisions du Directeur Général											
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées(*), dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par (1):											
Joy Amundson (à titre personnel)			16 400								
Claude Bertrand			18 800								
Christian Pierret			16 400								
Jean-Jacques Bertrand			16 400								
Santé Holding SRL								96 924	32 800		
Corinna zur Bonsen-Thomas										16 400	
Carol L. Brosgart											16 400
Autres	39 400	67 700	16 400	131 500	78 700	5 200	8 100				32 800

(*) Le nombre d'actions auquel donne droit l'exercice des BSA et BCE a été multiplié par 100 pour tous les BSA et BCE émis antérieurement à la division par 100 du nominal des actions, décidée par l'assemblée générale de la Société en date du 20 février 2015.

Catégorie	BSA-2014-1	BSA-2014-2	BSA-2014-3	BSA-2014-4	BSA-2014-5	BSA-2014-6	BSA-2014-7	BSA-2015-11- Santé Holding SRL	BSA-2015-12	BSA-2017-1	BSA-2018-1
Point de départ d'exercice des options	En fonction de la réalisation de critères (cf. Modalités d'exercice)	En fonction de la réalisation de critères (cf. Modalités d'exercice)	En fonction de la réalisation de critères (cf. Modalités d'exercice)	En fonction de la réalisation de critères (cf. Modalités d'exercice)	En fonction de la réalisation de critères (cf. Modalités d'exercice)	11/03/2014	11/03/2014	10/12/2015	04/12/2016	18/09/2017	22/01/2018
Date d'expiration	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	11/03/2024	04/12/2025	04/12/2025	18/09/2027	22/01/2028
	ou au terme d'un délai de 90 jours suivant la date de cessation de l'activité exercée par le Bénéficiaire au bénéfice de la Société							ou au terme d'un délai de 90 jours suivant l'expiration du mandat du Bénéficiaire			
Prix de souscription ou d'achat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	1,78	1,78	1,29	0,90
Prix d'exercice par action	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	17,79	17,79	11,57	8,05
Modalités d'exercice	Réalisation d'objectifs		Réalisation d'objectifs Note (13)	Réalisation d'objectifs Note (14)	Réalisation d'objectifs Note (15)			Réalisation d'objectifs Note (16)	Réalisation d'objectifs Note (17)	Note (18)	Note (19)
Nombre d'actions souscrites	39 400	44 800	6 400	47 340	0	5 200	2 900	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSA ou BCE annulés ou caduques	0	229	100	0	0	0	0	0	0	0	0
BSA à la date du présent document de référence	0	0	844	842	787	0	52	96 924	32 800	16 400	49 200
BSA potentiellement exerçables au 31/03/2018*	0	0	844	842	787	0	52	86 155	19 133	10 933	16 400

*Selon les conditions d'exercice prévues dans les notes ci-après.

Note (13): Exerçables par période mensuelle complète selon la règle suivante : $X = [\text{nombre de BSA 2014-3 attribué au bénéficiaire}] \text{ multiplié par } (\text{nombre de mois écoulé à compter de la date de constitution de la Société} / 48)$.

Note (14): 263 BSA-2014-4 sont exerçables à tout moment à compter du 11 mars 2014. 1 052 BSA-2014-4 sont exerçables exclusivement en cas d'atteinte d'objectifs qualitatifs et/ou quantitatifs, tels que fixés par le conseil d'administration du 8 septembre 2014.

Note (15): Exerçables par leur bénéficiaire selon les conditions d'exercice fixées par le conseil d'administration du 8 septembre 2014.

Note (16): les BSA-2015-11 SANTE HOLDING SRL attribués à la Société Santé Holding SRL pourront être exercés par période mensuelle complète de participation continue de Santé Holding Srl représentée par Monsieur Antonino Ligresti, au Conseil d'administration de la Société à hauteur d'un nombre X de BSA-2015-11 SANTE HOLDING SRL calculé selon la règle suivante :

$X = 96.924 \text{ multiplié par } (\text{nombre de mois écoulés à compter du 6 juillet 2015} / 36)$.

Note (17): les BSA-2015-12 pourront être exercés au prorata du nombre de mois écoulés de participation continue au comité scientifique ou au conseil d'administration de la Société sur une durée totale de 48 mois, soit un nombre X de BSA calculé selon la règle suivante :

$X = 16.400 \text{ multiplié par } (\text{nombre de mois écoulés à compter du 4 décembre 2015} / 48)$, étant précisé que chaque bénéficiaire ne pourra exercer ses BSA qu'à l'issue d'une durée d'un an à compter de leur attribution.

Note (18) : les BSA-2017-1 pourront être exercés dans les conditions suivantes : 1/3 des BSA-2017-1 à compter du 18 septembre 2017, 1/3 des BSA-2017-1 à compter du 18 mars 2018 et 1/3 des BSA-2017-1 à compter du 18 septembre 2019.

Note (19) : les BSA-2018-1 pourront être exercés dans les conditions suivantes : 1/3 des BSA-2018-1 à compter du 22 janvier 2018, 1/3 des BSA-2018-1 à compter du 22 juillet 2018 et 1/3 des BSA-2018-1 exerçables à compter du 22 janvier 2019.

Synthèse des instruments dilutifs au 31 mars 2018

Catégorie	BSA	BCE
Nombre total des BSA/BCE émis	371 276	749 550
Nombre total des BSA/BCE souscrits	199 638	749 550
Nombre total de BSA/BCE annulés ou caducs	329	210 574
Nombre total de BSA/BCE exercés	1 460	4 193
Nombre total de BSA/BCE restants	197 849	534 783
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur la base des BSA/BCE restants*	447 784	1 204 914
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur la base des BSA/BCE exerçables**	385 081	747 617

(*) Le nombre d'actions auquel donne droit l'exercice des BSA et BCE a été multiplié par 100 pour tous les BSA et BCE émis antérieurement à la division par 100 du nominal des actions, décidée par l'assemblée générale de la Société en date du 20 février 2015.

(**) Exerçables au 31/03/2018 dans les conditions décrites précédemment.

21.1.6 Capital autorisé non émis

Les résolutions d'émission approuvées par les assemblées générales du 24 juin 2016 et 23 juin 2017 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous.

Assemblée générale du 24 juin 2016

Nature de la délégation ou autorisation	Date de l'assemblée générale	Durée de validité/ Expiration	Utilisation	Plafond maximum autorisé
Emission avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société (dixième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018		50 000 € (1)
Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société et faculté de conférer un droit de priorité (onzième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018		50 000 € (1)
Augmentation de capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 20 % du capital social par an, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une 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 (placement privé) (douzième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018	CA du 18 septembre 2017 (émission de BSA Kepler pour un maximum de 970 000 BSA Kepler)	50 000 € et dans la limite de 20% du capital social existant à la date de l'opération et par an (1)
Autorisation au conseil, 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 (treizième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018		Dans la limite de 10% du capital social par an
Emission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital destinées à rémunérer des apports de titres en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (quinzième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018		50 000 € (1)

Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10% du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (seizième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018		50 000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (1)
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (dix-septième résolution)	24.06.2016	26 mois - 24/08/2018		50 000 €
Autorisation à donner au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (dix-huitième résolution)	24.06.2016	38 mois - 24/08/2019		dans la limite de 5 % du capital social existant au moment de l'attribution (2)
Autorisation à donner au conseil de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (dix-neuvième résolution)	24.06.2016	38 mois - 24/08/2019		dans la limite de 5 % du capital social existant au moment de l'attribution (2)

Assemblée générale du 23 juin 2017

Emission et attribution à titre gratuit de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise aux salariés et dirigeants de la Société (seizième résolution).	23.06.2017	18 mois - 23/12/2018	CA du 20 novembre 2017 (émission de 150.000 BCE 2017-2, 101.061 BCE 2017-3, 67.374 BCE 2017-4, 67.374 BCE 2017-5)	dans la limite de 5 % du capital social existant au moment de l'attribution (2)
--	------------	-------------------------	---	---

Emission de bons de souscription d'actions au profit de catégories de personnes définies (dix-septième résolution).	23.06.2017	26 mois - 23/12/2018	CA du 18 septembre 2017 (émission de 16.400 BSA-2017- 1) et CA du 22 janvier 2018 (émission de 49.200 BSA-2018- 1)	dans la limite de 5 % du capital social existant au moment de l'attribution (2)
Autorisation de procéder à une augmentation de capital social dont la souscription serait réservée aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise établi en application des articles L.3332-1 et suivants du Code du Travail, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de ces derniers (dix-huitième résolution).	23.06.2017	26 mois - 23/08/2019		dans la limite de 5 % du capital social existant au moment de l'attribution (2)
Autorisation de procéder à la réduction du capital par annulation des actions auto détenues par la Société (dix-neuvième résolution).	23.06.2017	24 mois - 23/06/2019		Dans la limite de 10% du capital social par an
Autorisation de procéder à une augmentation de capital par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (vingtième résolution).	23.06.2017	26 mois - 23/06/2019		50 000 € (1)
Autorisation d'une augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (vingt-et-unième résolution).	23.06.2017	26 mois - 23/06/2019		15% de l'émission initiale

1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 50 000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 50 000 000 € ;

(2) 5 % du capital social de la Société, sur une base pleinement diluée (c'est-à-dire en supposant exercés l'ensemble des valeurs mobilières et autres droits donnant accès au capital de la Société en circulation) au jour de la décision du conseil d'administration de consentir les options de souscription ou d'achat d'actions, d'attribuer les actions gratuites ou d'attribuer les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ou les bons de souscription d'actions.

21.1.7 Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

21.1.8 Historique du capital social

Evolution historique :

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions cumulés composant le capital social après opération	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action avant division par 100 de la valeur nominale des actions
25.04.2014	Augmentation de capital par apport en nature et augmentation de capital par émission d'actions nouvelles	40.000	32.467.755	25.995	65.995	1 €	65.995	1.250 €
21.05.2014	Exercice BCE-2014-3	65.995		555	66.550	1 €	66.550	1 €
30.07.2014	Augmentation de capital par émissions d'actions nouvelles	66.550	3.247.400	2.600	69.150	1 €	69.150	1.250 €
20.02.2015	Division du nominal				6.915.000	0,01 €	69.150	-
24.03.2015	Exercice BCE-2014-5	69.150		2.800	6.917.800	0,01 €	69.178	-
06.07.2015	Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles	69.178	57.633.924	2.707.089	9.624.889	0,01 €	96.248,89	21,30 €
25.09.2015	Exercice BSA-2014-3	96.248,89		6.400	9.631.289	0,01 €	96.312,89	0,01 €
26.09.2015	Exercice BSA-2014-2	96.312,89		44.800	9.676.089	0,01 €	96.760,89	0,01 €
22.12.2015	Exercice BCE-2014-3	96.760,89		20.800	9.696.889	0,01 €	96.968,89	0,01 €
11.04.2016	Exercice BSA-2014-6	96.968,89		5.200	9.702.089	0,01 €	97.020,89	0,01 €
17.03.2017	Exercice BSA-2014-1	97 020,89		39.400	9.741.489	0,01€	97.414,89	0,01 €
01.08.2017	Exercice BSA 2014-4	97.414,89		47.340	9.788.829	0,01 €	97.988,29	0,01 €

01.08.2017	Exercice BCE 2014-4	97.988,29	10.000	9.798.829	0,01 €	97.988,29	0,01 €
28.09.2017	Exercice BCE- 2014-2	97.988,29	40.000	9.838.829	0,01 €	98.388,29	0,01 €
09.2017 10.2017	Exercice BSA Kepler	98.388,29	60.000	9.898.829	0,01 €	98.988,29	0,01 €
30.10.2017	Exercice BSA 2014-7	98.988,29	2.900	9.901.729	0,01 €	99.017,29	0,01 €
20.12.2017	Exercice BCE 2016-1	99.017,29	2.500	9.904.229	0,01 €	99.042,29	0,01 €
14.02.2018	Exercice BCE- 2016-1	99.042,29	1	9.904.230	0,01 €	99.042,30	0,01 €
20.03.2018	Exercice BCE 2014-2	99.042,30	40.000	9.944.230	0,01 €	99.442,30	0,01 €
20.03.2018	Exercice BCE 2016-1	99.042,30	1	9.944.231	0,01 €	99.442,31	0,01 €

Répartition du capital et des droits de vote de la Société :

Se reporter au tableau figurant à la section 18.1.

21.2 Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont exposés et expliqués conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce.

21.2.1 Structure du capital de la Société

La structure du capital de la Société est décrite à la section 18.1 du présent document de référence.

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

Sans objet.

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

Les participations directes ou indirectes dans le capital dont la Société a connaissance en vertu des articles L. 233-7 (déclaration de franchissement de seuils) et L. 233-12 du Code de commerce sont décrites à la section 18.1 du présent document de référence.

21.2.4 Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

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

La Société n'a pas mis en place de système d'actionariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

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

Sans objet.

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

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi et à la réglementation en vigueur.

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

Les renseignements sur les délégations de compétence figurent au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

21.2.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

La Société a conclu certains accords qui peuvent prévoir le cas échéant des stipulations applicables en cas de changement de contrôle de la Société.

Certains termes et conditions des valeurs mobilières donnant accès au capital comportent également des stipulations tenant à une accélération de la période d'indisponibilité en cas de changement de contrôle de la Société (se référer au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence).

21.3 Acte constitutif et statuts

21.3.1 Objet social (article 4 des statuts de la Société)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, en France et à l'étranger :

- l'exercice de toute activité liée à la recherche, au développement et à la commercialisation de vaccins thérapeutiques et prophylactiques et de petites molécules thérapeutiques ayant des applications principalement dans le domaine anti-infectieux ;
- l'acquisition, la souscription, la détention, la gestion ou la cession sous quelque forme que ce soit, de toutes parts sociales et de toutes valeurs mobilières, dans toutes sociétés ou entités juridiques, créées ou à créer, françaises ou étrangères, et plus généralement, la gestion de participations dans le domaine d'activité de la Société ;
- la participation directe ou indirecte, dans toutes opérations pouvant se rattacher à l'un quelconque des objets précités, ou de nature à les favoriser, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apports ou de souscription ou d'achat de titres ou de droits sociaux, de fusion, d'association, de participation ou autre ;
- et, plus généralement, toutes opérations mobilières ou immobilières, industrielles, commerciales ou financières se rattachant, directement ou indirectement, à cet objet ou à tous objets similaires ou connexes, ou pouvant être utiles à cet objet ou de nature à en faciliter la réalisation.

21.3.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

Article 13 CONSEIL D'ADMINISTRATION

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois (3) 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 14 MANDATS DES ADMINISTRATEURS

14.1 Nomination des administrateurs

Les conditions de nomination des membres du conseil d'administration de la Société sont fixées à l'article 14 des statuts de la Société et sont reprises ci-dessous.

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par 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 quatre (4) 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.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires.

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.

14.2 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.

14.3 Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux Assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil n'en demeurent pas moins valables.

Article 15 ORGANISATION ET DELIBERATIONS DU CONSEIL

15.1 Président du Conseil

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 générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

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.

15.2 Réunions du Conseil

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président ou de deux administrateurs.

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.

15.3 Quorum et 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, réputés présents, ou représentés.

En cas de partage des voix, la voix du Président est prépondérante.

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, le cas échéant, ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe, le cas échéant, 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 visio-conférence 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.

15.4 Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance du Conseil d'administration.

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.

15.5 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.

Article 16 POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION – COMITES - CENSEURS

16.1 Pouvoirs du Conseil d'administration

Les pouvoirs du conseil d'administration sont fixés à l'article 16 des statuts de la Société et sont repris ci-dessous.

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.

Le Président ou le Directeur général est tenu de communiquer à chaque administrateur les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission. Chaque administrateur peut obtenir auprès des derniers tous les documents qu'il estime utiles.

16.2 Comités

Le Conseil d'administration peut décider de créer des comités, chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président, soumet, pour avis, à leur examen. Ces comités rendent compte au Conseil de leurs travaux.

Le Conseil d'administration fixe la composition et les attributions des comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité. Il fixe la rémunération des personnes les composant.

16.3 Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'assemblée générale ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois (3).

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'administration. Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils ne peuvent toutefois, en aucun cas, s'immiscer dans la gestion de la Société, ni généralement se substituer aux organes légaux de celle-ci.

Dans le cadre de l'accomplissement de leur mission, les censeurs peuvent notamment :

- faire part d'observations au Conseil d'administration,
- demander à prendre connaissance, au siège de la Société, de tous livres, registres et documents sociaux,
- solliciter et recueillir toutes informations utiles à leur mission auprès de la direction générale et du commissaire aux comptes de la Société,
- être amenés, à la demande du Conseil d'administration, à présenter à l'assemblée générale des actionnaires un rapport sur une question déterminée.

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 17 DIRECTION GENERALE - DELEGATION DE POUVOIRS

17.1 Direction générale

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 Conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale à tout moment et, au moins, à chaque expiration du mandat du Directeur général ou du mandat du Président du Conseil d'administration lorsque celui-ci assume également la direction générale de la Société.

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions définies par décret.

La délibération du Conseil d'administration 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, la voix du Président n'étant pas prépondérante, et sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 15.3 ci-dessus en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

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.

17.2 Directeur général

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux Assemblées générales 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.

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.

Aucune personne âgée de soixante-quinze (75) ans ou plus ne peut être nommée Directeur général. La durée des fonctions de Directeur général viendra automatiquement à échéance lors de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de la Société et se tenant postérieurement à la date à laquelle le Directeur général aura atteint l'âge précité. Sous cette réserve, le Directeur général est rééligible.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration.

17.3 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 (5).

Si le Directeur général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Aucune personne âgée de soixante-quinze (75) ans ou plus ne peut être nommée Directeur général délégué. La durée des fonctions de Directeur général délégué viendra automatiquement à échéance lors de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de la Société et se tenant postérieurement à la date à laquelle le Directeur général délégué aura atteint l'âge précité. Sous cette réserve, le Directeur général délégué est rééligible.

Les Directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration sur proposition du Directeur Général.

En accord avec le Directeur général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs généraux délégués. Le Conseil d'administration détermine leur rémunération dans les conditions fixées par la loi.

A l'égard des tiers, les Directeurs généraux délégués disposent 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 d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur général.

17.4 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 18 REMUNERATION 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 19 CONVENTIONS ENTRE LA SOCIETE ET UN ADMINISTRATEUR OU LE DIRECTEUR GENERAL OU UN DIRECTEUR GENERAL DELEGUE OU UN ACTIONNAIRE DISPOSANT D'UNE FRACTION DES DROITS DE VOTE SUPERIEURE A 10 %

19.1 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 ou le Directeur général ou un Directeur général délégué ou un 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.

19.2 Conventions interdites

A peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au Directeur général, aux Directeurs généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

19.3 Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation.

21.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

Article 10 FORME DES ACTIONS – IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES

10.1 Forme des actions

Les actions sont, au choix de l'actionnaire et dans le respect des conditions prévues par la loi, soit au porteur, soit au nominatif. Elles donnent lieu à inscription en compte dans les conditions légales et réglementaires.

Sous réserve du respect des conditions et modalités prévues par la loi, les actions seront inscrites au nom de leur propriétaires, et à leur gré, en compte nominatif pur, en compte nominatif administré ou au porteur chez un intermédiaire agréé.

Toutefois, lorsque le propriétaire n'a pas son domicile sur le territoire français, au sens de l'article 102 du Code civil, tout intermédiaire peut être inscrit pour le compte de ce propriétaire. Cette inscription peut être faite sous la forme d'un compte collectif ou en plusieurs comptes individuels correspondant chacun à un propriétaire.

Les actions sont admises aux opérations de l'organisme chargé de la compensation des titres.

10.2 Identification des actionnaires

En vue de l'identification des détenteurs de titres au porteur et conformément aux dispositions de l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut demander à tout moment contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, le nom ou la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

Au vu de la liste transmise à la Société par le dépositaire central, la Société a la faculté de demander soit à cet organisme, soit directement aux personnes figurant sur cette liste et dont la Société estime qu'elles pourraient être inscrites pour le compte de tiers, les informations prévues à l'alinéa précédent concernant les propriétaires des titres.

Ces personnes sont tenues, lorsqu'elles ont la qualité d'intermédiaire, de révéler l'identité des propriétaires de ces titres. L'information est fournie directement à l'intermédiaire financier habilité teneur de compte, à charge pour ce dernier de la communiquer, selon le cas, à la Société ou au dépositaire central susvisé.

La Société peut également, en ce qui concerne les titres inscrits sous la forme nominative, demander à tout moment à l'intermédiaire inscrit pour le compte de tiers propriétaires des titres, de révéler l'identité des propriétaires de ces titres, ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux.

Aussi longtemps que la Société estime que certains détenteurs dont l'identité lui a été communiquée le sont pour le compte de tiers propriétaires des titres, elle est en droit de demander à ces détenteurs de révéler d'identité des propriétaires de ces titres, ainsi que la quantité de titre détenus par chacun d'eux dans les conditions prévues ci-dessus.

A l'issue des demandes d'informations visées ci-dessus, la Société est en droit, sans préjudice de l'application des stipulations de l'article 11 des Statuts, de demander à toute personne morale propriétaire d'actions représentant plus de 2,5 % du capital ou des droits de vote de la Société, de lui faire connaître l'identité des personnes détenant directement ou indirectement plus du tiers du capital social de cette personne morale ou des droits de vote sont exercés aux Assemblées générales de celle-ci.

Conformément à l'article L. 228-3-3 du Code de commerce :

- (i) Lorsque la personne faisant l'objet d'une demande conformément aux dispositions du présent article 10 n'a pas transmis les informations ainsi demandées dans les délais légaux et réglementaires ou a transmis des renseignements erronés ou incomplets relatifs soit à sa qualité, soit aux propriétaires des titres, soit à la quantité de titres détenus par chacun d'eux, les actions ou les titres donnant immédiatement ou à terme accès au capital

et pour lesquels cette personne a été inscrite en compte, sont privés des droits de vote pour toute assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à la date de régularisation de l'identification, et le paiement du dividende correspondant est différé jusqu'à cette date ;

- (ii) En outre, au cas où la personne inscrite méconnaîtrait sciemment les dispositions ci-dessus, le tribunal dans le ressort duquel la Société a son siège social peut, sur demande de la Société ou d'un ou plusieurs actionnaires détenant plus de 5 % du capital, prononcer la privation totale ou partielle, pour une durée ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote attachés aux actions ayant fait l'objet de l'interrogation et, éventuellement et pour la même période, du dividende correspondant.

Article 11 TRANSMISSION DES ACTIONS – FRANCHISSEMENT DE SEUILS - DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHEES AUX ACTIONS

11.1 Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légale et réglementaires en vigueur.

La transmission des actions, quelle qu'en soit la forme, s'opère par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

11.3 Droits et obligations attachées aux actions

- 1 - Chaque action donne droit, dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation, à une part nette proportionnelle à la quotité de 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.

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

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

La propriété d'une action emporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'assemblée générale des actionnaires.

- 3 - Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque (échange, regroupement, attribution de titres, augmentation ou réduction de capital, fusion ou toute autre opération sociale), les propriétaires de titres isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ce droit qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre de titres nécessaires.

11.4 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, à condition que l'usufruitier ne soit pas privé du droit de voter les décisions concernant les distributions de bénéfices. Dans ce cas, ils devront porter leur convention à la connaissance de la Société, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social. La Société sera tenue d'appliquer cette convention pour toute Assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un (1) mois au moins après réception de la notification de ladite convention.

Le droit de vote est exercé par le propriétaire des titres remis en gage.

Même privé du droit de vote, le nu-proprétaire a toujours le droit de participer aux Assemblées générales.

Article 12 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.

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'actions 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.

Il en est de même, en cas de transfert d'actions par suite d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En outre, la fusion ou la scission de la Société est sans effet sur le droit de vote double qui peut être exercé au sein de la ou des sociétés bénéficiaires si les statuts de celles-ci l'ont instauré.

Article 29 DROIT D'INFORMATION ET DE CONTROLE DES ACTIONNAIRES

Avant chaque assemblée, le Conseil d'administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit, dans les conditions légales et réglementaires applicables, 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.

Article 32 AFFECTATION ET REPARTITION DU RESULTAT

Si les comptes de l'exercice approuvés par l'assemblée générale font apparaître un bénéfice distribuable tel qu'il est défini par la loi, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserves dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer.

L'assemblée générale peut accorder aux actionnaires pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions dans les conditions légales.

Les pertes, s'il en existe, sont après l'approbation des comptes par l'assemblée générale, reportées à nouveau, pour être imputées sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction.

La part de chaque actionnaire dans les bénéfices et sa contribution aux pertes est proportionnelle à sa quotité dans le capital social.

21.3.4 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les Statuts ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

21.3.5 Assemblées générales d'actionnaires

Article 22 QUORUM ET MAJORITE

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

Les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires se réunissent sur première convocation et, le cas échéant, sur deuxième convocation dans les conditions de quorum prévues par la loi.

Les délibérations des Assemblées générales sont prises dans les conditions de majorité prévues 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.

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 23 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 23 CONVOCATION DES ASSEMBLEES GENERALES

Les assemblées générales sont convoquées soit par le Conseil d'administration, soit par les commissaires aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires applicables.

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 les dispositions législatives et réglementaires applicables.

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 24 ORDRE DU JOUR DE L'ASSEMBLEE

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 résolutions. La demande est accompagnée du texte des projets de résolutions qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolutions, 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 25 ADMISSION AUX ASSEMBLEES

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 délais fixés par la loi avant la tenue de l'Assemblée, dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement, dans les délais fixés par la loi avant la tenue de l'Assemblée, dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

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.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

Article 26 REPRESENTATION DES ACTIONNAIRES ET VOTE PAR CORRESPONDANCE

26.1 Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre toute personne de son choix.

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.

26.2 Vote par correspondance

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six (6) jours avant la date de réunion.

Article 27 BUREAU DE L'ASSEMBLEE

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Article 28 PROCES-VERBAUX DES DELIBERATIONS

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.

21.3.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

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

21.3.7 Déclarations de franchissement de seuils

11.2 Franchissement de seuil

Outre les obligations légales d'informations, de franchissement de seuil et le cas échéant de déclaration d'intention, toute personne physique ou morale, toute entité juridique, agissant seule ou de concert, qui viendrait à détenir, de quelque manière que ce soit, au sens de l'article L. 233-7 et suivants du Code de commerce, directement ou indirectement, un nombre d'actions représentant une fraction égale à 2 % du capital et/ou des droits de vote de la Société, est tenue d'informer cette dernière du nombre total d'actions et de droits de vote ou de titres donnant accès à terme au capital de la Société qu'elle détient, directement ou indirectement ; par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France, dans un délai de cinq (5) jours de bourse à compter de la date du franchissement de ce seuil.

Cette information est renouvelée pour la détention de chaque fraction additionnelle de 2 % du capital ou des droits de vote sans limitation.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à un multiple de 2 % du capital ou des droits de vote.

A défaut d'avoir été régulièrement déclarées dans les conditions prévues ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont, à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale, d'un ou de plusieurs actionnaires représentant une fraction du capital ou des droits de vote de la Société au moins égale à 2 %, privées du droit de vote pour toute Assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux (2) ans suivant la date de régularisation de la notification.

21.3.8 Modification du capital

Article 7 MODIFICATIONS DU CAPITAL

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 rapport du Conseil d'administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont, proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée générale extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

2 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée générale extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

A défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

Article 8 AMORTISSEMENT DU CAPITAL

Le capital social pourra être amorti conformément aux dispositions des articles L. 225-198 et suivants du Code de commerce.

22. CONTRATS IMPORTANTS

22.1 Contrats de collaboration et de recherche et développement

Les contrats les plus importants liés aux accords de collaboration, de recherche et développement ainsi que les contrats de licences sont listés et décrits au paragraphe 11.3 « Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière » du présent document de référence.

22.2 Contrats de prestations de services et de mandat avec des « Clinical Research Organisation » (CRO), des laboratoires centralisés et des logisticiens cliniques

22.2.1 Contrats concernant le candidat-médicament ABX464

- Contrats de Fabrication

La Société sous-traite auprès de PCAS la synthèse, la production et libération du principe actif du composé ABX464. Cette production est pour les études cliniques à venir avec ABX464. Le contrat a été signé le 16 mars 2016 pour une durée de 5 ans. ABIVAX se réserve le droit de reporter ou de résilier toutes prestations à tout moment, sous réserve du paiement des prestations réalisées et des frais non révocables.

La Société sous-traite auprès de Delpharm la « mise en gélule » de ce principe actif, produit par PCAS, dans le cadre des essais à venir avec ABX464, pour l'instant sous forme de commandes signées respectivement les 10 mars 2016 et 4 juillet 2016.

- Contrats de développement clinique

ABX464-005

La Société s'est portée « promoteur » (au sens du code de la santé publique) d'une recherche biomédicale sur l'Homme relative au candidat médicament ABX464 et codifiée ABX464-005. La conduite opérationnelle de cet essai clinique de sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamie est sous-traitée en Espagne auprès de la Fundacio Lluita contra la SIDA (« FLS ») en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques et la réglementation applicable. Dans le cadre de cet essai clinique, les patients infectés par le VIH se verront administrer le candidat médicament ABX464 pendant 28 jours en combinaison avec leur traitement antirétroviral. Des biopsies rectales seront collectées à différents intervalles pour mesurer l'effet d'ABX464 sur les réservoirs du VIH qui se trouvent principalement dans les intestins. Cet essai clinique, qui sera menée à l'Hôpital Universitaire Germans Trias i Pujol à Badalona (Barcelone, Espagne), permettra de quantifier sur la durée la charge virale et le niveau d'inflammation dans le réservoir et ainsi de mieux comprendre l'efficacité durable d'ABX464 observée dans les modèles précliniques.

Ces prestations cliniques sont réalisées sous l'emprise d'un contrat de prestations de services (« Clinical Study Services Agreement ») entre la Société et FLS d'effet au 7 novembre 2016 et d'échéance à la validation des résultats et du rapport final de l'essai clinique précitée, intervenant au plus tard le 6 mai 2018. Nonobstant, certaines obligations, notamment celles à la charge du prestataire relatives à la propriété intellectuelle, à la confidentialité, au droit d'audit, à l'archivage et aux autres obligations réglementaires survivent à l'échéance ou la résiliation dudit contrat.

Au titre de ce contrat, ABIVAX pourra suspendre ou interrompre l'essai clinique à tout moment. Dans ce cas, ABIVAX devra au prestataire l'intégralité des prestations déjà réalisées ainsi que les coûts nécessaires à la clôture de l'essai clinique en coordination entre les Parties. Chacune des parties pourra également interrompre le contrat à tout moment en respectant un préavis de 10 jours en cas de faute de l'autre partie qui n'aurait été réparée dans ce délai.

ABX464- 101

ABX464-101 est une étude clinique de preuve de concept de phase 2a dont ABIVAX s'est portée « promoteur » (au sens du code de la santé publique) et visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une dose quotidienne d'ABX464 50 mg par rapport à un placebo, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère qui ont développé une intolérance ou n'ont pas répondu aux traitements immunomodulateurs, anti-TNF α , vedolizumab et/ou corticostéroïdes.

La conduite opérationnelle de cette étude est sous-traitée à Orion Santé SARL. Un contrat cadre (« Master Services Agreement ») a été conclu le 25 mai 2016 à cet effet pour une durée de trois ans (prolongée, le cas échéant, à la clôture effective de toute prestation convenue antérieurement à l'échéance du contrat cadre). Un contrat d'application (« Work

Order ») a été initié le 22 août 2017 pour la durée de l'essai. ABIVAX pourra suspendre ou interrompre l'essai. Dans ce cas, ABIVAX devra au prestataire l'intégralité des prestations déjà réalisées à la date de la notification de l'interruption de l'essai ainsi que les coûts nécessaires à la clôture de l'essai. Chacune des parties pourra également suspendre ou interrompre le contrat cadre et/ou toute prestation à tout moment en respectant un préavis de 3 mois.

La société a sous-traité auprès de Bioclinica des prestations de services et de conseil notamment de suivi d'acquisition, de revue et d'analyse d'imagerie médicale à cet effet. Afin de couvrir lesdites prestations, un contrat cadre de prestations de services (« General Services Agreement ») d'effet au 28 août 2017 a été conclu pour la durée de l'essai clinique.

Chacune des parties pourra suspendre ou interrompre les prestations ou le contrat dans son ensemble avec un préavis de trente (30) jours que ce soit pour cause ou sans cause. Dans l'hypothèse d'une résiliation sans cause de la part d'ABIVAX, cette dernière devra au prestataire l'intégralité des prestations déjà réalisées à la date de la notification de l'interruption de l'essai, les frais non-révocables associés ainsi que, sous accord préalable d'ABIVAX, les coûts nécessaires à la clôture des prestations.

Sous l'emprise du contrat cadre (« Master Service Agreement ») passé avec EuroFins Medinet et d'effet au 3 novembre 2017 pour une durée de cinq (5) ans, ABIVAX a confié à cette dernière la conduite des analyses biologiques relatives à l'essai clinique. Un contrat d'application (« Work Order ») couvrant ces prestations a été signé le 26 mai 2017 pour leur durée de réalisation. Aux termes du contrat cadre précité, ABIVAX peut résilier l'ensemble de la relation contractuelle avec ou sans motif, sous réserve du respect d'un préavis de 15 jours. Elle peut également reporter ou résilier un contrat d'application en particulier, sous réserve du respect d'un préavis de 10 jours. Dans ce cas, Eurofins Medinet aurait droit au paiement de l'intégralité des prestations déjà réalisées à la date de la notification ainsi qu'au remboursement des autres frais non-révocables qui auraient déjà été engagés à cette date.

ABX464- 102

ABX464-102 est une étude de suivi de 12 mois dont la société s'est portée « promoteur » (au sens du code de la santé publique) et menée en ouvert sur des patients atteints de rectocolite hémorragique bénéficiant de l'administration d'ABX464 dans l'étude ABX464-101.

La conduite opérationnelle de cette étude est sous-traitée à Orion Santé SARL. Un contrat cadre (« Master Services Agreement ») a été conclu le 25 mai 2016 à cet effet pour une durée de trois ans (prolongée, le cas échéant, à la clôture effective de toute prestation convenue antérieurement à l'échéance du contrat cadre). Un contrat d'application (« Work Order ») a été initié le 22 août 2017 pour la durée de l'essai. ABIVAX pourra suspendre ou interrompre l'essai. Dans ce cas, ABIVAX devra au prestataire l'intégralité des prestations déjà réalisées à la date de la notification de l'interruption de l'essai ainsi que les coûts nécessaires à la clôture de l'essai. Chacune des parties pourra également suspendre ou interrompre le contrat cadre et/ou toute prestation à tout moment en respectant un préavis de 3 mois.

22.2.2 Contrats concernant le candidat-médicament ABX544

ExpreS²ion et ABIVAX ont signé en date du 7 décembre 2016 un accord de service sur le processus de développement ainsi qu'un descriptif des modalités d'un accord de licence pour la plateforme d'ExpreS²ion pour ABX544 qui spécifie les modalités et conditions d'une licence commerciale sur la plateforme technologique propriétaire d'ExpreS²ion, Selon les termes de l'accord de service, ExpreS²ion développera le processus de la production BPF d'un antigène du virus Ebola nécessaire à la production d'ABX544. L'accord de licence correspondant a été signé.

22.2.3 Contrats concernant le candidat-médicament ABX196

Des travaux d'optimisation et de modification des procédés de fabrication du produit et la synthèse de la matière de départ du produit sous Bonnes Pratiques de Fabrication ont été sous-traités à la société Dextra par l'intermédiaire de bons de commande contresignés par ABIVAX.

22.2.4 Contrats concernant la recherche

La plateforme antivirale d'ABIVAX est basée sur une technologie visant à inhiber la biogenèse d'ARNm et sa chimiothèque composée de plus de 1200 petites molécules.

La collaboration entre ABIVAX et Evotec vise à accélérer de manière efficace la découverte et le développement préliminaire de petites molécules. La société ABIVAX identifie les cibles et assure l'identification initiale de candidats médicaments ; la société Evotec s'appuie sur sa plateforme industrielle de pointe en matière de découverte de médicaments en optimisant les candidats médicaments et en menant des études préliminaires. Les cibles d'infections virales causées par le VRS, la grippe et la dengue ont déjà été identifiées par ABIVAX et font actuellement l'objet d'évaluations en vue de prochains développements dans le cadre de ce partenariat.

ABIVAX mène des études d'identification de nouvelles cibles ainsi que des études pharmacologiques in vitro et in vivo. Evotec dirige les travaux de recherche sur la conception et l'implémentation de la chimie médicinale, la pharmacologie, l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) ainsi que sur la chimie computationnelle, les modes d'action et l'identification des cibles moléculaires.

Les droits commerciaux de candidats médicaments issus de cette collaboration seront détenus par ABIVAX. Ce partenariat sera, en partie, soutenu par le financement obtenu par ABIVAX en janvier 2017 dans le cadre de l'appel à projets « Projets de R&D Structurants Pour la Compétitivité » (PSPC) du Programme d'Investissement d'Avenir (PIA). Le programme est piloté par le Commissariat Général de l'Investissement et opéré par Bpifrance.

22.3 Contrat de cession de marque

Un contrat de cession de marque a été conclu avec effet en date du 23 février 2015 avec Truffle Capital aux termes duquel Truffle Capital cède à ABIVAX tous les droits de propriété et de jouissance attachés à la marque française ABIVAX, enregistrée sous le numéro FR 13 4 043 749, déposée le 30 octobre 2013 en classe 5 pour les produits suivants : « Produits pharmaceutiques et vétérinaires ; produits hygiéniques pour la médecine ; préparations chimiques à usage médical ou pharmaceutique ; parasitocides », tous les droits de poursuite judiciaire pour les actes de contrefaçon non prescrits à la date d'effet de la cession ainsi que le droit de priorité issu de la convention d'union de Paris attaché à cette marque.

22.4 Contrats d'aide Bpifrance (subventions et/ou avances remboursables)

22.4.1 Contrat d'aide à l'innovation Bpifrance conjointe sur fonds FEDER (A 10 06 002G) (Produit ABX196)

WITTYCELL (absorbée par ABIVAX le 31 juillet 2014) et Bpifrance ont conclu en date du 3 décembre 2010 un contrat d'aide à l'innovation conjointement à une aide sur fonds FEDER pour un montant de 800.000 euros dans le cadre du développement de nouveaux adjuvants vaccinaux.

La Société a perçu l'intégralité de l'aide à l'innovation octroyée par Bpifrance conjointement à l'aide sur fonds FEDER.

Dans le cadre d'un avenant au contrat conclu en date du 3 novembre 2014, un premier report d'échéances a été accordé par Bpifrance à ABIVAX. Le 10 novembre 2016, un nouveau report d'échéance a été accordé.

Le nouvel échéancier convenu, et actuellement appliqué est le suivant :

Au plus tard le 31 décembre 2017 (prélevé le 02/01/2018)	85 K€
Au plus tard le 31 mars 2018	85 K€
TOTAL	170 K€

A date d'enregistrement de ce document, la société a intégralement remboursé ces montants ci-dessus.

Et, au plus tard le 31 mars de chaque année, à compter du 1^{er} janvier 2012, une annuité de remboursement égale à

- 31,95 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé ;
- 31,95 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire de l'aide, pour ses besoins propres des prototypes, préséries, maquettes, réalisées dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues en application de ce qui précède s'imputeront en totalité et à due concurrence sur l'ultime échéance due et, le cas échéant, sur le pénultième. La société ne sera pas amenée à rembourser une somme supérieure en principal au montant de l'aide qu'elle a perçue.

22.4.2 Contrat Bpifrance ISI « CaReNA » (Produit ABX464)

Dans le cadre du développement de solutions thérapeutiques et diagnostiques ciblant l'épissage alternatif et l'ARN interférence dans le domaine de la virologie (VIH-Sida, HTLV-1) et du métabolisme (obésité), SPLICOS (absorbée par ABIVAX le 31 octobre 2014) a conclu avec Bpifrance un contrat cadre d'aide ainsi qu'un contrat bénéficiaire d'avance remboursable au projet d'Innovation Stratégique Industrielle « CaReNA » en date du 16 décembre 2013.

ABIVAX, agissant en qualité de chef de file du projet CaReNA, est associée dans le cadre d'un contrat de consortium à THERADIAG, société spécialisée dans le diagnostic in vitro et le développement de tests théranotiques pour le monitoring des biothérapies notamment au travers de la filiale PRESTIZIA développant des tests sur sa plateforme miRNA, ainsi qu'au CNRS et à l'Université de Montpellier 2.

Le projet CaReNA vise ainsi à développer le programme thérapeutique anti VIH-Sida avec le composé ABX464 jusqu'en étude de phase IIb (se référer au paragraphe 6.2.2 du présent document de référence), ainsi qu'un test compagnon mis en place par THERADIAG parallèlement au développement clinique, plus précisément THERADIAG développera et validera un test de quantification-détection de miR-124 ainsi que d'autres tests pronostiques relatifs à l'émergence d'éventuelles résistances.

Au-delà du programme anti VIH-Sida, le projet CaReNA étendra ses investigations pharmacologiques à un autre rétrovirus susceptible d'être efficacement combattu par la même approche : HTLV-1.

Le programme initial prévoyait également de développer un programme thérapeutique anti-obésité visant à identifier et développer jusqu'en étude clinique de phase IIa une molécule originale qui cible l'épissage alternatif du gène de la lamine A/C LMMA et réduit l'obésité ainsi que des tests de détection-quantification d'un ou plusieurs miARN cibles par

THERADIAG. En date du 18 février 2015, Bpifrance a accepté le réaménagement du projet « CaReNA » proposé par la Société à la suite de l'abandon du projet sur l'obésité.

En fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés, le contrat d'aide Bpifrance au projet CaReNA se décompose entre :

- des subventions pour un montant global maximum de 2 506 701 euros dont 1 396 524 euros³⁴ pour ABIVAX (soit un taux de subvention de 45% des dépenses programmées) ; et
- des avances remboursables d'un montant global maximum de 4 758 247 euros dont 3 829 682 euros³⁵ pour ABIVAX (soit un taux d'avance remboursable de 50% des dépenses programmées).

Il est précisé qu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'Etape-Clé EC1 ainsi que l'Etape-Clé EC2 ont été franchies par ABIVAX et ses partenaires dans le cadre du projet CaReNA.

Echéancier des versements réalisés en EC1 et EC2 et des versements maximaux des subventions restant à percevoir (en euros) :

Versement en subventions par étape clé*

Bénéficiaires	Premier versement en subventions	EC1	EC2	EC3**	EC4**	Total des versements en subventions
ABIVAX	634 000	410 139	142 861		209 524	1 396 524
THERADIAG	97 000	50 005			105 464	252 469
CNRS	312 000	250 140	96 486		199 082	857 708
TOTAL	1 043 000	710 284	239 347		514 070	2 506 701

* Montant maximal versé au titre de la prochaine étape clé

** Solde (15% minimum)

Echéancier des versements réalisés en EC1 et EC2 et des versements maximaux des avances remboursables restant à percevoir (en euros) :

Versement en avances remboursables par étape clé*

Bénéficiaires	Premier versement en avances remboursables	EC1	EC2	EC3**	EC4**	Total des versements en avances remboursables
ABIVAX	1 150 000	1 008 340	28 735	1 067 925	574 682	3 829 682
THERADIAG	176 000	-	227 426	385 574	139 555	928 555
CNRS						
TOTAL	1 326 000	1 008 340	256 161	1 453 499	714 237	4 758 237

* Montant maximal versé au titre de la prochaine étape clé

** Solde (15% minimum)

³⁴ Etant précisé que le montant de subventions perçu en EC1 a été de 410.139 euros contre un montant maximum initialement prévu de 428 000 euros en raison de dépenses réalisées inférieures au budget initial prévu pour la réalisation de cette étape-clé. La différence a été reportée sur EC2 dans le cadre du réaménagement du projet accepté par Bpifrance le 18 février 2015.

³⁵ Etant précisé que le montant d'avances remboursables perçu en EC1 a été de 1.008.340 euros contre un montant maximum initialement prévu de 1 364 000 euros en raison de dépenses réalisées inférieures au budget initial prévu pour la réalisation de cette étape-clé. La différence a été reportée sur EC2 dans le cadre du réaménagement du projet accepté par Bpifrance le 18 février 2015.

Les retours financiers dus à Bpifrance au titre des avances remboursables du projet CaReNA comprennent, d'une part le remboursement du nominal des avances remboursables actualisé au taux communautaire en vigueur à la date de décision d'octroi de l'aide par Bpifrance majoré de 100 points de base, d'autre part des versements complémentaires.

Dans le cadre du contrat bénéficiaire d'avance remboursable, la Société s'est engagée à rembourser un montant total de 4 397 000 euros selon l'échéancier forfaitaire prévisionnel suivant :

Au plus tard le 30 juin 2020	300 K€
Au plus tard le 30 juin 2021	500 K€
Au plus tard le 30 juin 2022	750 K€
Au plus tard le 30 juin 2023	1 100 K€
Au plus tard le 30 juin 2024	1 747 K€
TOTAL	4 397 K€

Ce montant correspond au montant maximum d'avances remboursables prévus initialement par le contrat. Dans le cas où le montant total des avances remboursables effectivement versé par Bpifrance serait inférieur à la somme convenue initialement (initialement 3 830 K€), les remboursements indiqués ci-dessus seront réduits au prorata des sommes versées.

Le cas échéant, ABIVAX devra verser à Bpifrance une annuité égale à 50 % du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet. Dans ce cas, les sommes versées seront déduites en priorité et à due concurrence de l'ultime échéance visées ci-dessus et le cas échéant des précédentes.

Concernant les versements complémentaires, les conditions suivantes seront appliquées. Si le remboursement de l'avance est effectué dans les conditions présentées ci-dessus, la société versera à BPIFRANCE, pendant une durée de 5 années consécutives après la date de terminaison de l'échéancier et dès lors qu'elle aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 50 000 K€, 1.2% du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du projet. Le montant des versements complémentaires est plafonné à la somme de 6 800 K€. La période totale incluant les remboursements forfaitaires et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

22.4.3 Contrat Bpifrance Projet PSPC « RNP VIR »

Dans la continuité du projet CaReNa, focalisé sur le développement clinique d'une molécule et ayant permis de démontrer la validité d'une approche thérapeutique innovante ciblant les RNPs virales, ABIVAX a conclu avec Bpifrance un contrat cadre d'aide ainsi qu'un contrat bénéficiaire d'avance remboursable au projet de recherche et développement structurants pour la compétitivité « RNP VIR » en date du 16 décembre 2016.

Le projet RNP-VIR permettra d'approfondir les méthodes de découverte de nouvelles molécules visant au traitement de multiples maladies infectieuses par le développement de la plateforme technologique antivirale.

ABIVAX, agissant en qualité de chef de file du projet RNP VIR, est associée dans le cadre d'un contrat de consortium au CNRS et à l'Institut Curie.

En fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés, le contrat d'aide Bpifrance au projet RNP Vir se décompose entre :

- des subventions pour un montant global maximum de 4 043 658 euros dont 2 111 734 euros pour ABIVAX (soit un taux de subvention de 50% des dépenses programmées) ; et
- des avances remboursables d'un montant global maximum de 6 297 925 euros pour ABIVAX (soit un taux d'avance remboursable de 50% des dépenses programmées).

Echéancier versements maximaux des subventions par étape clé (en euros) :

Bénéficiaires	Premier versement en subventions	2018 T0+12M	2019 T0+24M	2020 T0+36M	2021 T0+48M	2022 * T0+60M	Total des versements en subventions
ABIVAX	347 000	523 000	414 000	414 000	96 000	317 734 *	2 111 734
CNRS	721 000**	534 000 **	228 000 **	159 000 **	0	289 924 *	1 931 924 **
TOTAL	1 068 000	1 057 000	642 000	573 000	96 000	607 658 *	4 043 658

T0 = 02/01/2017

- 15% minimum du montant total des subventions

** Subventions avec Retours à l'Etat

Echéancier versements maximaux des avances remboursables par étape clé(en euros) :

Bénéficiaires	Premier versement en avances récupérables	2018 T0+12M	2019 T0+24M	2020 T0+36M	2021 T0+48M	2022 * T0+60M	Total des versements en avances récupérables
ABIVAX	1 756 000	1 123 000	1 153 000	1 154 000	167 000	944 925 *	6 297 925
TOTAL	1 756 000	1 123 000	1 153 000	1 154 000	167 000	944 925 *	6 297 925

T0 = 02/01/2017

- 15% minimum du montant total des avances récupérables

Les montants reçus en subventions et avances remboursables dépendent des dépenses effectivement engagées pour chaque étape. Ils sont ainsi susceptibles d'évoluer selon les aménagements du projet. Voici ci-dessous les échéanciers des versements attendus au 31.03.2018 selon les évolutions du projet.

Echéancier versements reçus et estimés au 31.03.2018 des subventions par étape clé (en euros) :

Bénéficiaires	Premier versement en subventions	2018 T0+12M	2019 T0+24M	2020 T0+36M	2021 T0+48M	2022 * T0+60M	Total des versements en subventions
ABIVAX	347 000	285 781	651 219	414 000	96 000	317 734 *	2 111 734

T0 = 02/01/2017

- 15% minimum du montant total des subventions

** Subventions avec Retours à l'Etat

Echéancier versements estimés au 31.03.2018 des avances remboursables par étape clé(en euros) :

Bénéficiaires	Premier versement en avances récupérables (reçus)	2018 T0+12M (estimés)	2019 T0+24M (estimés)	2020 T0+36M (estimés)	2021 T0+48M (estimés)	2022 * T0+60M (estimés)	Total des versements en subventions(estimés)
ABIVAX	1 756 000	904 849	1 371 151	1 154 000	167 000	944 925 *	6 297 925

T0 = 02/01/2017

- 15% minimum du montant total des avances récupérables

Les retours financiers s'effectueront au moyen de versements déterminés, en fonction des prévisions de chiffre d'affaires généré par l'exploitation directe ou indirecte, des produits ou services issus du projet.

Le montant des échéances de remboursements tient compte d'une actualisation au taux annuel de 0,95% qui sera calculée selon les modalités contractuelles.

L'échéancier initial forfaitaire de remboursement initial, lié à la réussite du projet, est le suivant :

Au plus tard le 1 ^{er} janvier 2022	1 644 K€
Au plus tard le 1 ^{er} janvier 2023	1 644 K€
Au plus tard le 1 ^{er} janvier 2024	1 644 K€
Au plus tard le 1 ^{er} janvier 2025	1 644 K€
TOTAL	6 576 K€

Ce montant correspond au montant maximum d'avances remboursables prévus initialement par le contrat. Dans le cas où le montant total des avances remboursables effectivement versé par Bpifrance serait inférieur à la somme convenue initialement, les remboursements indiqués ci-dessus seront réduits au prorata des sommes versées.

Le cas échéant, la société devra aussi verser une annuité de 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet.

Concernant les versements complémentaires, si le remboursement de l'avance est effectué dans les conditions présentées ci-dessus, la société versera à BPIFRANCE, pendant une durée de 5 année consécutive après la date de terminaison de l'échéancier et dès lors qu'elle aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 25 000 K€, 3% du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du projet.

Le montant des versements complémentaires est plafonné à la somme de 5 500 K€.

La période totale incluant les remboursements forfaitaires et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

22.4.4 Aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie Projet EBOLA (part Avances Remboursables)

Le contrat d'aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie accordé le 2 juin 2017 (respectivement 260 000 € et 130 000 €) est constitué d'avances remboursables (conditionné au succès) d'un montant global maximum de 390 000 euros pour ABIVAX.

Echéancier versements maximaux des avances remboursables (en euros) :

Bénéficiaires	Premier versement en avances récupérables	2018
ABIVAX	300 000	90 000
TOTAL	300 000	90 000

L'échéancier forfaitaire de remboursement, lié à la réussite du projet, est le suivant :

Au plus tard le 30 juin 2019	40 000 €
Au plus tard le 30 juin 2020	60 000 €
Au plus tard le 30 juin 2021	80 000 €
Au plus tard le 30 juin 2022	100 000 €
Au plus tard le 30 juin 2023	110 000 €
TOTAL	390 000 €

22.4.5 Convention cadre de cession de créances du Crédit d'Impôt Recherche

La Société a conclu en date du 29 avril 2015 une convention cadre de cession de créances portant sur un montant de 1.594.934 euros dans le cadre d'un préfinancement du Crédit d'Impôt Recherche 2014 avec le fonds commun de titrisation Predirec Innovation 2020 représenté par Acofi Gestion.

L'impact des opérations liées au CIR 2014 sur les comptes annuels 2016 se limite à la constatation d'un produit financier de 23 K€ correspondant aux intérêts moratoires acquis du fait du paiement tardif du CIR par l'administration fiscale ainsi que le versement de 91 K€.

Du fait des garanties du préfinancier, il existe encore des montants à recouvrer qui seront restitués si il n'y a pas de contestation pour un montant total de 122 K€.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

23.1 Désignation des experts

Néant.

23.2 Désignation des tiers

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 5, rue de la Baume, 75008 Paris, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de la Société (www.ABIVAX.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'aucune autre société.

26. TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION

26.1 Table de concordance avec le rapport financier annuel

Rapport financier annuel		Document de référence
1	Attestation du responsable du rapport financier annuel	Section 1.2
2	Rapport de gestion	Se référer à la table de concordance
3	Rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	Se référer à la table de concordance
4	Rapport de responsabilité sociale et environnementale	Paragraphe 6.6.2
5	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Section 20.1
6	Comptes établis en normes IFRS	Section 20.1.
7	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS	Section 20.2.
8	Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	Section 16.6
9	Comptes annuels	Section 20.1.
10	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	Section 20.2
11	Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales	Paragraphe 6.6.3

26.2 Table de concordance avec le rapport de gestion

Rapport de gestion annuel		Document de référence
1	Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Chapitres 6 et 20
2	Examen des comptes et résultats	Chapitres 9 et 20
3	Affectation des résultats	Paragraphe 20.1.1
4	Dépenses non déductibles fiscalement	Paragraphe 20.1.1
5	Rappel des dividendes distribués	Section 20.4.1
6	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	Chapitre 4
7	Information sur les délais de paiement des fournisseurs	Section 20.5
8	Activité en matière de recherche et développement	Section 9.2 et Chapitre 11
9	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Chapitres 6 et 12
10	Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	Section 20.8
11	Participation des salariés au capital à la clôture de l'exercice	Section 17.3
12	Gouvernement d'entreprise	Chapitre 16
13	Informations générales concernant les mandataires sociaux	Chapitre 14
14	Rémunération et engagements de retraite et autres avantages viagers des mandataires sociaux	Sections 15.1 et 15.2

15	Informations relatives aux conventions intervenues entre la Société et (i) un dirigeant possédant plus de 10% des droits de vote d'une société ou (ii) ou une société détenant plus de la moitié du capital de la Société	Section 19.2
16	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	Section 18.6
17	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	Chapitres 7 et 25
18	Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	Chapitres 7 et 25
19	Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Sections 18.1, 18.2 et 21.1
20	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Section 21.1.7
21	Evolution du titre – Risque de variation de cours	Section 18.8
22	Délégations de pouvoirs ou de compétence en matière d'augmentation de capital	Paragraphe 21.1.5
23	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Section 20.5

26.3 Table de concordance avec le rapport sur le gouvernement d'entreprise

Rapport sur le gouvernement d'entreprise		Document de référence
1	Composition du conseil d'administration	Sections 14.1 et Paragraphe 16.3.1
2	Missions du conseil d'administration	Paragraphe 21.3.2
3	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil	Paragraphe 21.3.2
4	Compte-rendu de l'activité du conseil au cours de l'exercice 2017	Paragraphe 16.3.1
5	Représentation des femmes et des hommes au conseil d'administration	Paragraphe 14.1.1
6	Limitations éventuellement apportées par le conseil aux pouvoirs du Directeur Général	Sections 16.2 et 19.2
7	Liste des mandats et fonctions	Paragraphes 14.1.1, 14.1.3 et 14.1.4
8	Comité d'audit	Paragraphe 16.3.2
9	Comité des recrutements et des rémunérations	Paragraphe 16.3.2
10	Comité scientifique	Paragraphe 16.3.2
11	Code de gouvernement d'entreprise	Section 16.4
12	Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux	Section 15.1
13	Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants	Section 15.2
14	Attribution gratuite d'actions, options et bons de souscription d'actions	Section 15.3 et Paragraphe 21.1.5

15	Éléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société	Section 15.4 et Paragraphe 16.2.1
16	Principes généraux en matière de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs	Paragraphe 15.6.1
17	Structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs pour l'année 2018	Paragraphe 15.6.1
18	Présentation des projets de résolution relatifs aux principes et aux critères de la répartition et de l'attribution des éléments fixes et variables	Paragraphes 15.6.1 et 15.6.2
19	Conflits d'intérêts	Section 14.3
20	Délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale en matière d'augmentation de capital	Section 21.1.6
21	Participation des actionnaires à l'assemblée générale	Section 21.2.5
22	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	Section 21.2
23	Structure du capital de la société	Paragraphe 21.2.1
24	Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce	Paragraphe 21.2.2
25	Participations directes ou indirectes dans le capital de la société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce	Paragraphe 21.1.3
26	Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ceux-ci	Paragraphe 21.2.4
27	Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	Paragraphe 21.2.5
28	Accords entre actionnaires dont la société a connaissance qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote	Paragraphe 21.2.6
29	Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts	Paragraphe 21.2.7
30	Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions	Paragraphe 21.2.8
31	Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société	Paragraphe 21.2.9
32	Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique	Section 16.2 et 19.2



5 rue de la Baume – 75008 Paris

info@ABIVAX.com

www.ABIVAX.com