

DOCUMENT DE REFERENCE 2019



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 avril 2019 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. 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.

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	18
4.4	Risques industriels	24
4.5	Risques financiers.....	24
4.6	Risques de marché	28
4.7	Assurances et couvertures de risques.....	30
4.8	Faits exceptionnels et litiges.....	32
5.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	33
5.1	Histoire et évolution de la Société.....	33
5.2	Investissements.....	36
6.	APERCU DES ACTIVITES	37
6.1	Présentation générale d'ABIVAX, une société de biotechnologie spécialiste des pathologies virales	37
6.2	Panorama des principaux actifs scientifiques d'ABIVAX	40
6.3	Présentation détaillée des principaux produits d'ABIVAX	48
6.4	Organisation d'ABIVAX.....	69
6.5	Situation juridique de la Société durant l'exercice écoulé	74
7.	ORGANIGRAMME.....	75
7.1	Organisation de la Société.....	75
7.2	Liste des filiales, succursales et établissements secondaires	75
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT.....	76
8.1	Descriptif des propriétés immobilières.....	76
8.2	Questions environnementales.....	76
9.	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	77
9.1	Présentation générale	77
9.2	Examen de la situation financière au 31 décembre 2018.....	77
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	86
10.1	Informations sur les capitaux de la Société	86

10.2	Flux de trésorerie	88
10.3	Conditions d'emprunt et structure de financement.....	89
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	90
10.5	Sources de financement attendues	90
11.	INVENTIONS, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....	92
11.1	Politique d'innovation.....	92
11.2	Brevets et demandes de brevets	92
11.3	Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière	105
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine.....	107
12.	TENDANCES	109
12.1	Perspectives 2019.....	109
12.2	Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou évènement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société	109
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	111
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE	112
14.1	Dirigeants, administrateurs et censeurs	112
14.2	Censeurs.....	120
14.3	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale	120
15.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	121
15.1	Rémunérations des mandataires sociaux	121
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	126
15.3	Actions attribuées gratuitement, bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux	126
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	126
15.5	Prêts et garanties accordés aux dirigeants	126
15.6	Rémunérations et avantages des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au titre de l'exercice 2019	126
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	129
16.1	Direction de la Société.....	129
16.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou les administrateurs et la Société	129
16.3	Conseil d'administration et comités spécialisés – Gouvernement d'entreprise	129
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	132
16.5	Le contrôle interne de l'information comptable et financière	134
16.6	Rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise.....	134
16.7	Rapport du commissaire aux comptes sur le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise.....	134
17.	SALARIES.....	135
17.1	Ressources humaines	135
17.2	Participations et stock-options des mandataires sociaux	135
17.3	Participation des salariés dans le capital de la Société	136
17.4	Contrats d'intéressement et de participation	136

18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	137
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	137
18.2	Droits de vote des principaux actionnaires	139
18.3	Contrôle de la Société	140
18.4	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle.....	140
18.5	Etat des nantissements d’actions de la Société	140
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.....	140
18.7	Franchissement de seuils	140
18.8	Evolution du titre	141
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	142
19.1	Convention intra-groupe	142
19.2	Opérations avec les apparentés	142
19.3	Rapports spéciaux du commissaire aux comptes établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2018	143
20.	INFORMATIONS FINANCIERES	145
20.1	Informations financières historiques	145
20.2	Vérification des informations financières historiques annuelles	172
20.3	Date des dernières informations financières	179
20.4	Politique de distribution des dividendes	179
20.5	Tableau des résultats des exercices clos depuis la constitution de la Société	180
20.6	Procédures judiciaires et d’arbitrage	181
20.7	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	181
20.8	Evénements postérieurs à la clôture	181
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	182
21.1	Capital social	182
21.2	Eléments susceptibles d’avoir une incidence en cas d’offre publique	200
21.3	Acte constitutif et statuts	201
22.	CONTRATS IMPORTANTS	214
22.1	Contrats de collaboration et de recherche et développement.....	214
22.2	Contrats principaux de prestations de services et de mandat avec des « Clinical Research Organisation » (CRO) et des laboratoires centralisés.....	214
22.3	Contrat de cession de marque	215
22.4	Contrats d’aide Bpifrance (subventions et/ou avances remboursables)	215
22.5	Autres contrats financiers	218
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D’EXPERTS ET DECLARATIONS D’INTERETS.....	220
23.1	Désignation des experts	220
23.2	Désignation des tiers	220
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	221
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	222
26.	TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION	223
26.1	Table de concordance avec le rapport financier annuel.....	223
26.2	Table de concordance avec le rapport de gestion	223

26.3 Table de concordance avec le rapport sur le gouvernement d'entreprise224

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

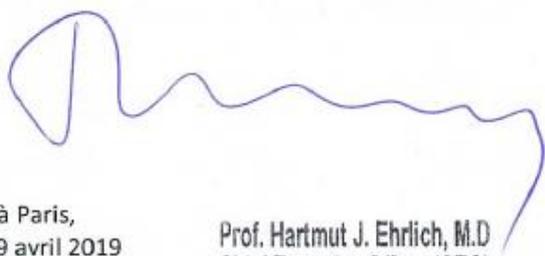
Monsieur Hartmut Ehrlich, Directeur général.

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 29 avril 2019

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

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 l'exercice clos le 31 décembre 2018.

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.

Depuis leur nomination, le commissaire aux comptes et son suppléant n'ont pas été démis de leurs fonctions et n'ont pas démissionné. 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 2018 et 31 décembre 2017 figurant au paragraphe 20.1. « Informations financières historiques » du présent document de référence. Pour les deux exercices présentés, les résultats annuels ont été établis conformément aux normes comptables françaises.

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
- L'examen de la trésorerie et des capitaux du groupe présenté au chapitre 10 du présent document de référence.

Informations financières sélectionnées du compte de résultat :

Eléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Total produits d'exploitation	815	357	458
Total charges d'exploitation	-19 923	-14 507	-5 416
dont frais de Recherche et Développement	-15 868	-10 846	-5 022
dont frais administratifs et généraux	-4 055	-3 661	-394
Résultat d'exploitation	-19 108	-14 150	-4 958
Résultat financier	-460	77	-537
Résultat courant	-19 568	-14 073	-5 495
Résultat exceptionnel	-23	159	-182
Impôts	3 769	2 692	1 077
Résultat de l'exercice	-15 823	-11 223	-4 600

Informations financières sélectionnées du bilan :

ACTIF	31/12/2018	31/12/2017	Variation
en milliers d'euros	Social	Social	
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles	32 005	32 005	-
Immobilisations corporelles	151	202	-51
Immobilisations financières	915	731	184
Total	33 071	32 939	132
Actif circulant			
Créances, Divers	2 632	-	2 632
Impôts	5 142	3 647	1 495
Instruments de trésorerie			
Valeurs mobilières de placement	5 006	15 151	-10 145
Disponibilités	7 996	1 881	6 115
Charges constatées d'avance	201	186	15
Acomptes versés sur commandes	-	12	-12
Total	20 977	20 876	101
Ecart de conversion actif			
Total Général	54 048	53 815	233
PASSIF	31/12/2018	31/12/2017	Variation
en milliers d'euros	Social	Social	
Capitaux propres			
Avances conditionnées	5 910	4 264	1 646
Provisions pour risques et charges	-	27	-27
Total	34 655	48 207	-13 552
Dettes			
Emprunt long terme	10 900	-	10 900
Intérêts sur emprunts	-	92	-92
Autres dettes financières	-	170	-170
Fournisseurs et comptes rattachés	6 654	4 219	2 435
Dettes fiscales et sociales	1 819	1 102	717
Autres dettes	19	22	-3
Total	19 392	5 604	13 788
Ecart de conversion passif			
Total Général	54 048	53 815	233

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie :

en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Flux de trésorerie liés à l'exploitation			
Résultat d'exploitation	-19 108	-14 150	-4 958
+ Amortissements provisions (à l'exclusion des provisions sur actif circulant)	71	93	-22
- Variation des créances d'exploitation	12	724	-712
+ Variation des dettes d'exploitation	2 435	1 647	788
= Flux net de trésorerie d'exploitation	-16 590	-11 686	-4 904
- Frais financiers liés à l'emprunt Kreos	-369		-369
- Frais financiers liés aux pertes de change	-14	-8	-6
+ Produits financiers	79	116	-37
+ Produits exceptionnelles liées à l'activité	27		27
- Charges exceptionnelles liées à l'activité		-1	1
- Variation des autres créances liées à l'activité	1 879	2 979	-1 100
+ Variation des autres dettes liées à l'activité	385	152	233
= Flux Net de trésorerie généré par l'activité (A)	-14 603	-8 449	-6 154
Flux de trésorerie lié à l'investissement			
- Acquisitions d'immobilisations	-763	-979	216
+ Cessions d'immobilisations	587	1 014	-427
+ Réduction d'immobilisations financières	12	40	-28
+/- Variation des dettes et créances relatives aux investissements	-89	-180	91
= Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)	-254	-105	-149
Flux de trésorerie lié au financement			
+ Augmentation de capital en numéraire et versements par les associés	652	628	24
+ Emissions d'emprunts et avances remboursables encaissées	10 346	2 056	8 290
- Remboursements d'emprunts et avances remboursables	-170	-85	-85
+/- Variation des dettes et créances relatives aux opérations de financement	-	-	-
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations de financement (C)	10 828	2 599	8 229
Variation de trésorerie (A+B+C)	-4 030	-5 955	1 925
+ Trésorerie d'ouverture	17 032	22 987	-5 955
= Trésorerie de clôture	13 002	17 032	-4 030

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 10 900 K€ liés à l'emprunt Kreos est de 2 102 K€. La variation de trésorerie est de -4 030 k€ sur l'année 2018.

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** :
 - D'une part sur les **maladies inflammatoires** (indication la plus avancée) en ciblant tout d'abord une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : la rectocolite hémorragique (RCH).
 - Une étude de phase 2a (ABX464-101) avec 8 semaines de traitement a été finalisée en septembre 2018 et les résultats ont été annoncés le 4 septembre 2018. Ceux-ci démontrent une bonne tolérance, une efficacité statistiquement significative, et importante d'ABX464 (taux de rémission clinique 3,2 fois supérieure au placebo, cicatrisation de la muqueuse 4,5 fois supérieure au placebo), à partir d'une mise en action rapide. De plus, la simplicité du traitement par ABX464 avec une prise orale quotidienne constituerait une amélioration substantielle par rapport aux traitements actuels.
 - Cette première étude d'induction est prolongée par une étude de maintenance (ABX464-102) avec un traitement par ABX464 durant une année. Cette étude, portant initialement sur une année de traitement, a été allongée d'une année supplémentaire avec l'autorisation du Comité de Surveillance et de Suivi des Données en décembre 2018. Les résultats à 6 mois de cette étude ont été annoncés le 11 mars 2019 et montrent la poursuite de la bonne tolérance, ainsi qu'un renforcement durable de l'efficacité d'ABX464.
 - A la suite des résultats prometteurs de la phase 2a, une étude de phase 2b sur 232 patients a débuté au cours du premier semestre 2019 (ABX464-103). La Société prépare également deux essais cliniques de phase 2a de preuve de concept pour le traitement de la Maladie de Crohn, autre MICI, et de la polyarthrite rhumatoïde, maladie à caractère inflammatoire. Abivax accélère, en outre, la recherche expérimentale sur les maladies à caractères inflammatoires suivantes : Maladie de Parkinson, psoriasis et sclérose en plaque.
 - D'autre part sur l'infection par le **VIH**.
 - Après les succès de deux essais cliniques de phase 1 sur des volontaires sains en 2014-2015 qui ont montré la bonne tolérance d'ABX464, une première étude de phase 2a (ABX464-003) a été réalisée en 2015 sur des patients naïfs et a confirmé l'activité

antivirale et la bonne tolérance d'ABX464. Une deuxième étude de phase 2a (ABX464-004) a été lancée en avril 2016 et achevée en mai 2017. Les résultats de cette étude, annoncés le 2 mai 2017, ont confirmé la bonne tolérance du produit et ont démontré une activité importante d'ABX464 sur la réduction de l'ADN viral VIH dans les cellules réservoirs sanguines. Cette étude a été complétée par une troisième étude de phase 2a (ABX464-005) initiée en avril 2017 et achevée en décembre 2018 portant sur 3 cohortes de 12 patients. Les résultats du 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 VIH dans les cellules réservoirs sanguines. Les résultats d'un deuxième groupe de patients traités pendant 3 mois ont été communiqués en juillet 2018 et confirment la réduction de l'ADN VIH total dans les cellules réservoirs du sang et montrent la réduction de l'ADN viral dans les cellules réservoirs des tissus rectaux. La troisième cohorte portait sur des volontaires sains et visait à améliorer la compréhension du mécanisme d'action d'ABX464.

- Dans cette indication, Abivax prévoit de lancer la phase 2b au second semestre 2019, sous réserve d'un financement tiers à obtenir.
- 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 au deuxième trimestre 2019 aux USA, une fois obtenues les autorisations réglementaires requises (IND).

Le développement d'un candidat médicament est un processus long, 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, relatives 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 produit du même type commercialisé sur le marché pour le traitement des infections par le VIH, l'Ebola, le VRS ou la Dengue génère de nombreuses inconnues.

La Société développe des candidats médicaments contre les infections par le VIH, l'Ebola, le VRS, 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 dans le domaine des infections virales, 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 1 ou de phase 2a ou ceux de tous les produits du portefeuille lors de leurs 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, USA), Université de Chicago, Université Brigham Young (Salt Lake City), Institut Génétique Moléculaire de Montpellier au CNRS et Institut Curie (Paris). 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
- 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, les autres produits étant à des stades plus en amont

ABX464, petite molécule antivirale contre les maladies inflammatoires (type MICI) d'une part et d'autre part contre le VIH 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 2 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 maladies visées par Abivax. Si les marchés du traitement des maladies inflammatoires (type MICI), du VIH et du cancer hépatocellulaire se caractérisent par une concurrence intense, la concurrence est plus faible à ce jour pour la recherche sur le traitement de maladies comme l'Ebola, le VRS ou la Dengue. 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 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 anti-inflammatoire et antiviral ABX464 pour le traitement des maladies inflammatoires (type MICI) et du VIH. La Société devra, par conséquent, trouver des partenaires ayant la capacité suffisante pour réaliser des essais cliniques de phases 1 et/ou 2 et/ou 3 à l'échelle nationale ou internationale, produire à l'échelle industrielle, distribuer et commercialiser les immunothérapies, anti-inflammatoires 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 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 IQVIA, Eurofins, Delpharm, PCAS, Citoxlab, Simbec Orion, ExpreS2ion, Acobiom ou 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 et ABX196, et à plus long terme ABX544 et autres molécules à venir dans le VRS et la Dengue, 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
- 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
- Augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existante

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, susceptibles 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

La Société bénéficie de licences consenties par :

- Le 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 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 et l'Institut Curie ayant permis de développer l'antiviral ABX464 et de générer une chimiothèque de plus de deux mille 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 fassent 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
- Qu'aucun cocontractant ne revendique 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
- 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 à la fabrication de produits thérapeutiques et aux essais 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 : -15 823 K€ en 2018, -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 de la part de la Bpifrance dans le cadre :

1. Du développement de nouveaux adjuvants vaccinaux et de leurs évaluations cliniques dans l'oncologie et les maladies infectieuses avec l'aide à l'innovation A 10 06 002G de 800 000 € sous forme d'avance remboursable financée par Bpifrance et le fonds FEDER qui a été intégralement remboursée
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 « 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 € et versements complémentaires plafonnés dans le temps et en montants, sur la base des revenus 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 « 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 € et versements complémentaires plafonnés dans le temps et en montants, sur la base des revenus 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 initial maximum 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 2018 et depuis sa création, la Société a bénéficié des aides suivantes, décrites au chapitre 22 :

En milliers d'euros	Situation du contrat	Montant accordé	Montant encaissé	Montant restant à percevoir (1)	Montant remboursé	Montant à rembourser (1)
Projet RNP-VIR (Subventions)	En cours d'exécution	2 112	832	1 280		
Projet RNP-VIR (Avances Remboursables)	En cours d'exécution	6 298	2102	4 196		6 298*
Projet CARENA (Subventions)	En cours d'exécution	1 397	1 187	210		
Projet CARENA (Avances Remboursables)	En cours d'exécution	3 830	2 187	1 643		3 830*
Projet EBOLA -Aide conjointe Bpifrance & Région Occitanie (Avances Remboursables)	En cours d'exécution	390	300	90		390*
Aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G)	Intégralement remboursé	800	800	0	800	

(1) Se référer au paragraphe 4.6.1 et 10.3.2 ainsi qu'au chapitre 22 du présent document de référence pour le détail des échéanciers des sommes restant à percevoir et des sommes à rembourser. Les montants à percevoir sont soumis à des conditions de dépenses réalisées et d'atteintes de jalons. Les montants à rembourser sauf en cas d'échec constaté du projet. Les montants à rembourser indiqués sont les montants potentiels maximums.

* hors intérêts courus

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 priverait 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 décembre 2018, la Société a comptabilisé un CIR d'un montant de 4 052 K€ au titre des dépenses de R&D éligibles générées en 2018. Le CIR d'un montant de 2 563 K€ au titre des dépenses de R&D éligibles générées en 2017 a été encaissé dans son intégralité le 30 juillet 2018. Concernant 2018 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.

La Société a été soumise à un contrôle fiscal sur les crédits d'impôt recherche relatifs aux dépenses 2014, 2015 et 2016 qui n'a abouti à aucun redressement significatif.

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 106 017 K€ au 31 décembre 2018. 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 post-opérations auprès de l'administration fiscale. 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 de parts de créateur d'entreprise (BCE), des bons de souscription d'actions (BSA) à des personnes en lien avec le Société et à des entités de financement ainsi qu'un emprunt par obligations convertibles.

L'exercice théorique de l'ensemble des instruments, des BCE et BSA donnant accès au capital, attribués et en circulation au 31 mars 2019, hors titres détenus par des entités de financement, permettrait la souscription de 1 546 712 actions ordinaires nouvelles potentielles, générant alors une dilution hypothétique égale à 13.1% sur la base du capital social de la Société au 31 mars 2019. 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 2019 de 820 000 titres. De plus, Le financement par emprunt structuré avec Kreos Capital signé le 24 juillet 2018 (détaillé également à la section 10.5 du présent document de référence) présente une partie emprunt par obligations convertibles pouvant générer potentiellement 277 393 actions et une émission de BSA par la Société pour Kreos Capital donnant droit à la souscription de 110 957 actions. L'exercice intégral hypothétique de l'ensemble de ces titres généreraient alors également une dilution. La dilution totale susceptible de résulter de l'exercice de l'intégralité des instruments financiers donnant accès au capital, qui donneraient droit à 2 755 062 actions de la Société correspond à une dilution potentielle de 21,2% sur une base pleinement diluée, soit 12 973 950 actions au total.

Par ailleurs, les assemblées générales du 23 juin 2017 et du 15 juin 2018 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 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 « Modulation de la biogénèse d'ARN » anciennement plateforme 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 des flux de trésorerie 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 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 ne pourra pas être reprise 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 de modulation de la biogénèse d'ARN, 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 décembre 2018.

4.6 Risques de marché

4.6.1 Risques de liquidité

Au 31 décembre 2018, la trésorerie de la Société était de 13 002 K€. La trésorerie financière nette, déduction faite des dettes financières liés à l'emprunt auprès de Kreos Capital de 10 900 K€, était de 2 102 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 1 464 K€ pour l'étape clé 2 de RNP-VIR), le Crédit d'Impôt Recherche (estimé à 4 052 K€ en 2018), l'obtention de la deuxième tranche de l'emprunt Kreos Capital (10 M€, cette tranche B a fait l'objet d'un amendement en janvier 2019 avec un tirage potentiel prévu mi juillet 2019, sous condition de l'accord du comité d'éthique et des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 2b sur la rectocolite hémorragique dans au moins un pays) et la ligne de financement en fonds propres souscrite auprès de Kepler Cheuvreux (820 000 titres disponibles), elle est en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au premier trimestre 2020.

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.

Le tableau ci-dessous illustre le risque de liquidité sur les engagements de remboursement des avances remboursables pris par la Société et de l'emprunt réalisé auprès de Kreos Capital. Pour les projets Bpifrance, les montants indiqués étant des versements maximaux. Le détail des contrats avec Bpifrance est au chapitre 22.4. Concernant l'emprunt Kreos Capital détaillé au chapitre 10.5, seule la tranche A est actuellement en cours, la tranche B est soumise à une condition et à l'accord de la Société et pourrait être émise jusqu'à mi-juillet 2019. Les montants de remboursement indiqués en 2022 comprennent un potentiel remboursement de l'emprunt convertible Kreos Capital en monnaie dans le cas hypothétique ou Kreos Capital n'émettrait pas les actions disponibles à travers cet emprunt.

Il est précisé que dans l'ensemble des avances mentionnées ci-dessus, seul le remboursement de l'emprunt réalisé auprès de Kreos Capital viendra en déduction des emprunts et dettes financières diverses, le reste des remboursements (avances conditionnées) viendra en réduction des autres fonds propres. Par ailleurs, des dépenses liées à la recherche et au développement des études cliniques ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs. Il est par ailleurs précisé que la Société n'a pas d'engagements hors bilan à moins d'un an.

en milliers d'euros	Solde au 31 décembre 2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
CARENA (Subventions)	1 187			210						
CARENA (Avances Remboursables)	2 187	264		1379		-300	-500	-750	-1100	-1747
RNP-VIR (Subventions)	832	311	414	96	458					
RNP-VIR (Avances Remboursables)	2 102	1 153	1 154	167	78	-1 644	-1 644	-1 644		
Aide Bpifrance & Région Occitanie (Avances Remboursables)	300	70	-50	-70	-90	-105	-55			
Total BPI	6 608	1 798	1 518	1 782	446	-2 049	-2 199	-2 394	-1 100	-1 747
Total Kreos (Tranche A)	9 247	-1 785	-2 770	-2 770	-5 440					
Total	15 855	13	-1 252	-988	-4 994	-2 049	-2 199	-2 394	-1 100	-1 747

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 ses équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement des comptes à terme). La Société bénéficie au 31 décembre 2018 de disponibilités de 7 996 K€ auxquels s'ajoutent 5 000 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 a conclu un emprunt avec Kreos Capital le 24 juillet 2018 détaillé au chapitre 10.5. L'intérêt annuel de celui-ci est de 8% plus 3 mois Euribor avec une valeur plancher à 8% et une valeur plafond à 9%. La société n'est donc pas exposée 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'euros ont été affectés comme moyens au contrat 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 24 952 actions pour une valeur nominale de 250 €, une valeur comptable de 234 K€ et une valeur boursière de 223 K€ au 31/03/2019 (cours au 31 mars 2019 8,93 euros). 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	CNA Insurance Company limited	5 000 000 € par année	Néant (Sauf réclamations boursières introduites aux USA 50 000 USD)	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 :		7 000 000 €	Néant	
(y compris corporels)				
Dont :				
Faute inexcusable		1 000 000 €	1 000 €/victime	
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 2mois au moins
		Jusqu'à		
Individuelle accident		150 000 € par assuré	Néant	
		Jusqu'à		
Assistance		1 000 000 € par assuré	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 2mois au moins
Dommages aux matériels		80 000 €	215 €	
Valeur totale des biens assurés				
Valeur limitée, en cours de transport		40 000 €		
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		504 071 €	504 €	
Renonciation à recours réciproque				

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 €	3 jours ouvrés

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Expiration / Renouvellement
Responsabilité essais cliniques ABX464-101 testé en France	CNA	500 000 € par personne testée 3 000 000 € au total	01 février 2019 à 23h59
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en France	CNA	400 000 € par personne testée 3 000 000 € au total	31 août 2021 à 23h59
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en Hongrie	CNA	100 000 € par personne testée 1 000 000 € au total	30 septembre 2020 à 23h59
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en France	CNA	500 000 € par personne testée 3 000 000 € au total	31 janvier 2020 à 23h59
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en République Tchèque	CNA	1 000 000 € par personne testée 5 000 000 € au total	31 décembre 2019 à 23h59
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en France	CNA	500 000 € par personne testée 5 000 000 € au total	31 décembre 2019 à 23h59
Responsabilité essais cliniques ABX464-102 testé en Pologne	CNA	500 000 € par personne testée 500 000 € au total	31 décembre 2021 à 23h59

4.8 Faits exceptionnels et litiges

La Société a fait l'objet d'un contrôle fiscal en 2018 portant sur la période 01/01/2015 au 31/12/2016 et sur les crédits impôts recherche déposés en 2015, 2016 et 2017. Ce contrôle a eu pour conséquence un impact global non significatif de rectifications effectuées par l'administration fiscale française (évalué à -214 K€). Le montant est détaillé au chapitre 9.2.4 de ce présent document. Un accord préliminaire a été obtenu entre Abivax et le gouvernement français sur la conclusion de ce contrôle fiscal, néanmoins l'accord officiel étant en cours de finalisation par les autorités concernées, il pourra faire l'objet de nouvelles décisions pouvant impacter la Société positivement ou négativement.

A l'exception de ce litige, la Société n'a été impliquée au cours de l'exercice 2018 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 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 1 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 1 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 1a d'ABX464 dans le traitement du VIH permettant de passer à la phase 2a.
Janvier 2015	Traitement du premier patient VIH positif dans le cadre de l'essai clinique de phase 2a d'ABX464 à l'île Maurice
Février 2015	Traitement du premier patient en Nouvelle-Zélande dans le cadre de l'étude clinique de phase 2b/3 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 2b/3 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 2a 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 2a
Juin 2016	<p>Une analyse de l'étude de phase 2b/3 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</p> <p>Franchissement de la 2^{ème} étape clé de CaReNA, un « Projet Stratégique d'Innovation Industrielle » soutenue par Bpifrance</p>
Décembre 2016	<p>Résultats finaux concernant l'ABX203 qui confirment 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.</p> <p>A l'occasion de la publication de son Document de Référence 2016, ABIVAX réactualise les informations relatives à ses activités.</p>
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	<p>ABIVAX annonce la publication de données cliniques de phase 1 sur ABX464, son candidat médicament "first-in-class", dans deux revues scientifiques</p> <p>ABIVAX a découvert de nouvelles molécules antivirales qui présentent le potentiel de traiter le virus de la Dengue</p>
Avril 2017	<p>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</p> <p>ABIVAX annonce l'extension de son portefeuille de produits antiviraux avec des molécules ciblant le virus Zika</p>
Mai 2017	<p>Réduction, pour la première fois chez le patient, des réservoirs du VIH induite par un traitement</p> <p>ABIVAX annonce la mise à disposition de son Document de Référence 2016 et fait un rappel sur son portefeuille de produits</p>
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	<p>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</p> <p>ABIVAX présente les derniers résultats d'ABX464 à l'occasion de la Conférence de la société internationale sur le sida à Paris</p>
Septembre 2017	<p>ABIVAX et Evotec signent un accord stratégique de collaboration pour le développement de nouveaux agents antiviraux</p> <p>ABIVAX présente les données complètes de son étude de phase 2a sur ABX464 dans le VIH au symposium « HIV Cure and Reservoir »</p> <p>Premier patient traité dans la cohorte 3 mois de l'étude de phase 2a sur ABX464 chez les patients VIH contrôlés</p> <p>ABIVAX obtient l'autorisation des autorités réglementaires françaises pour lancer une étude clinique avec ABX464 sur la rectocolite hémorragique</p> <p>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</p> <p>ABIVAX sécurise une ligne de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux</p>
Octobre 2017	<p>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</p> <p>ABIVAX participera à la 23^{ème} édition de la Conférence Annuelle sur les Partenariats Internationaux lors du BIO-Europe® 2017</p> <p>ABIVAX renforce son Comité Scientifique avec la nomination du Pr. Christian Bréchet, virologue de renom et ancien Directeur Général de l'Institut Pasteur</p>
Novembre 2017	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 2a 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	<p>ABIVAX annonce l'extension de son étude ABX464 sur le long terme chez les patients atteints de rectocolite hémorragique</p> <p>ABIVAX nomme le Docteur Carol L. Brosgart à son Conseil d'Administration</p>
Avril 2018	<p>ABIVAX renforce son équipe de direction avec la nomination du Dr. Alexandra Pearce en tant que Vice-Présidente des affaires réglementaires, Qualité et Pharmaco-Vigilance</p> <p>ABIVAX annonce la mise à disposition du Document de Référence 2018</p>
Mai 2018	<p>Abivax achève le recrutement des 30 patients planifiés pour son essai clinique ABX464 de phase 2a dans la colite ulcéreuse</p> <p>ABIVAX présentera de nouvelles données sur le mécanisme d'action d'ABX464 lors de la 16^{ème} Conférence Européenne sur le VIH et l'hépatite</p>
Juin 2018	Abivax nomme Ian McGowan à la tête de son Comité Scientifique et intègre Juergen Rockstroh en tant que nouveau membre
Juillet 2018	<p>ABIVAX publie des résultats positifs pour son étude de phase 2a ABX464-005 sur l'infection par le VIH</p> <p>Abivax termine l'administration de doses dans l'essai clinique de preuve de concept de phase 2a d'ABX464 dans la colite ulcéreuse (ABX464-101)</p> <p>Abivax sponsorise une Bourse de Recherche pour les projets de guérison du VIH</p>

	ABIVAX obtient un financement par emprunt pouvant aller jusqu'à 20 millions d'euros auprès de Kreos Capital
	Abivax présente les données sur le mécanisme d'action d'ABX464 à la 22 ^{ème} Conférence Internationale sur le Sida
Septembre 2018	Abivax annonce des résultats impressionnants de son essai clinique de phase 2a avec ABX464 en traitement par voie orale de la rectocolite hémorragique
Décembre 2018	Abivax reçoit l'autorisation de Comité de Surveillance et de Suivi des Données (DSMB) pour la poursuite de l'étude d'extension de l'essai clinique de phase 2a chez des patients atteints de rectocolite hémorragique
	Abivax annonce la présentation de ses données d'essai clinique de phase 2a sur la rectocolite hémorragique lors de la 14 ^{ème} édition du Congrès de l'Association Européenne pour la Maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique
Janvier 2019	Abivax organise un événement KOL à Genève concernant son candidat thérapeutique ABX464 pour la rectocolite hémorragique
	Abivax publie dans la revue Nature Scientific Reports le mécanisme d'action exceptionnel d'ABX464, conjointement anti-inflammatoire et antiviral
Février 2019	Abivax présente les dernières données cliniques et de mécanisme d'action de sa molécule principale ABX464, à l'occasion de deux conférences à venir (Bermuda Principles – Impact on RNA Processing & Disease 2019 et European Life Sciences CEO Forum)
Mars 2019	Abivax sélectionnée pour une présentation orale d'ABX464 lors de la Conference Digestive Disease Week (DDW) aux Etats-Unis
	Abivax dévoile les résultats à 6 mois impressionnants de son étude de maintenance de phase 2a avec ABX464 dans la rectocolite hémorragique, lors d'une présentation orale au Congrès annuel European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés en 2018

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 dont la variation est peu significative en 2018.

Investissements financiers

Les investissements financiers comprennent essentiellement les dépôts de garantie, les actions auto détenues dans le cadre du contrat de liquidité ainsi que le solde du compte bancaire lié au contrat de liquidité. L'évolution du poste de 2017 à 2018 reflète principalement la prise en compte d'un dépôt de garantie de 218 K€ relatif à l'emprunt Kreos et la baisse du nombre d'action dans le contrat de liquidité.

5.2.2 Principaux investissements en cours

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le début de l'exercice 2019.

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 mobilise la « machinerie » immunitaire naturelle de l'organisme pour traiter les patients atteints de maladies inflammatoires, d'infections virales ou encore de cancer. Entreprise de biotechnologie en phase clinique, ABIVAX utilise ses trois plateformes pour découvrir et optimiser des candidats médicaments afin de traiter les maladies inflammatoires de l'intestin, le VIH ou encore le cancer du foie. Les produits anti-inflammatoires, antiviraux et les immunothérapies développés par ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

1. **Une plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »¹**, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré outre l'ABX464, une chimiothèque de plus de deux mille petites molécules agissant sur les phases de maturation de l'ARN, afin de bloquer précisément les mécanismes de reproduction des virus, grâce à des modes d'action nouveaux. ABX464 est la molécule phare issue de cette plateforme. Ciblante le virus du VIH, cette molécule a montré une action sur le processus d'épissage de l'ARN, générant en complément un effet anti-inflammatoire. Cette plateforme a également généré différentes molécules ciblant des virus comme le Virus Respiratoire Syncytial, la Dengue ou la grippe Influenza avec des premières molécules actives identifiées.
2. **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »** fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (Etats-Unis). Cette plateforme s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui stimulent la réponse immunitaire au niveau humoral et cellulaire. Ces composés ont des applications cliniques en oncologie et dans les maladies infectieuses. Le produit cible issu de cette plateforme, ABX196, a démontré son innocuité dans une étude de phase 1 sur des volontaires sains. Dans un développement préclinique, ABX196 a montré sa capacité à faire évoluer les tumeurs non répondantes au traitement par 'checkpoint inhibitors' en tumeurs répondantes. ABIVAX n'ayant pas vocation à être présente en immuno-oncologie, elle vise à développer cette molécule sur le cancer du foie ou hépatocarcinome avancé avec le support d'un partenaire externe après les premiers résultats cliniques d'efficacité obtenus.
3. **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »** basée sur la génération d'anticorps neutralisants afin de traiter et prévenir les infections dues au virus Ebola. La molécule ABX544, produit cible, est en 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 inflammatoires, les maladies infectieuses et les antiviraux. La Société dispose d'un comité scientifique de renommée internationale et 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 clinique d'ABX464**, avec une priorité stratégique désormais donnée au traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et autres maladies inflammatoires, puis en second lieu à la recherche d'une guérison fonctionnelle du VIH
- **Initiation du développement clinique d'ABX196** dans le traitement du cancer hépatocellulaire, en association avec les checkpoint inhibitors
- **Enfin, découverte de nouvelles molécules** visant à traiter les infections virales majeures (plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »)

- **ABX464 a le potentiel de devenir un traitement de référence dans les maladies inflammatoires**

En effet, ABX464 présente un fort effet anti-inflammatoire dans des modèles précliniques, qui ont conduit ABIVAX à réaliser une étude clinique de phase 2a dans la rectocolite hémorragique (RCH), une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD)

¹ Dénommée « plateforme Antivirale » dans le Document de référence 2018

A l'origine de ce développement, des données précliniques ont démontré un fort effet anti-inflammatoire d'ABX464 dans un modèle murin de colite inflammatoire. Dans ce modèle, ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cadre de cette pathologie (avec des modifications histologiques) associé avec une modulation des cytokines pro-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).

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 a été conduite dans 6 pays européens (France, Belgique, Allemagne, Autriche, Hongrie et Pologne) et a permis d'évaluer 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 ont été publiés en septembre 2018 et démontrent une bonne tolérance, ainsi qu'une efficacité rapide et importante d'ABX464 sur la rectocolite hémorragique.

Cette étude d'induction a été poursuivie par une étude de maintenance, **ABX464-102**, offrant la possibilité aux patients d'être traités par ABX464 pendant une période d'une année. Cette étude évalue 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 premiers résultats, après 6 mois de traitement, ont été communiqués en mars 2019 et témoignent d'un fort potentiel anti-inflammatoire au long cours d'ABX464.

Les résultats complets après une année de traitement seront publiés au second semestre 2019, et cette étude a d'ores et déjà été prolongée pour une durée d'un an de traitement supplémentaire par les autorités compétentes en décembre 2018.

Fort de ces premiers résultats probants, ABIVAX a décidé de lancer trois études complémentaires au cours du premier semestre 2019 : une étude phase 2b, étape suivante du développement clinique d'ABX464 dans la rectocolite hémorragique, deux études de phase 2a respectivement dans la Maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, appuyées par les résultats convaincants obtenus sur des modèles animaux pertinents.

- **ABX464 a également 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 1 réalisées auparavant sur des sujets sains ont démontré que le produit était bien toléré aux doses thérapeutiques prévues.

En 2015, une étude de phase 2a 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 2a 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 évaluable (4 sous 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.

En complément à l'étude ABX464-004, ABIVAX a lancé en avril 2017 une nouvelle étude clinique pharmacocinétique **ABX464-005** (compartmental 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 en 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+. Les résultats d'un deuxième groupe de 12 patients recevant une dose de 50mg d'ABX464 pendant 84 jours en plus de leur traitement antirétroviral ont été communiqués en juillet 2018. Huit patients ont terminé l'étude. Dans les cellules sanguines, quatre patients ont montré une réduction pouvant aller de 2% à 85% de l'ADN viral, quatre patients ont montré une progression de l'ADN viral de 5% à 36% ; dans les cellules des tissus rectaux, quatre patients ont montré une réduction de 16% à 71%, quatre patients une progression de 14% à 123%.

Les résultats des études ABX464-004 et 005 sont de nature à justifier le démarrage d'une étude clinique de phase 2b ; compte tenu de la complexité de la voie réglementaire aux Etats-Unis comme en Europe pour le développement d'un traitement des réservoirs du VIH, ABIVAX a décidé de placer le développement à venir d'ABX464 dans cette indication sous condition de l'obtention d'un financement tiers complémentaire avant l'initiation de cette étude.

- **ABX196 dans le cancer hépatocellulaire en association avec les checkpoint inhibitors**

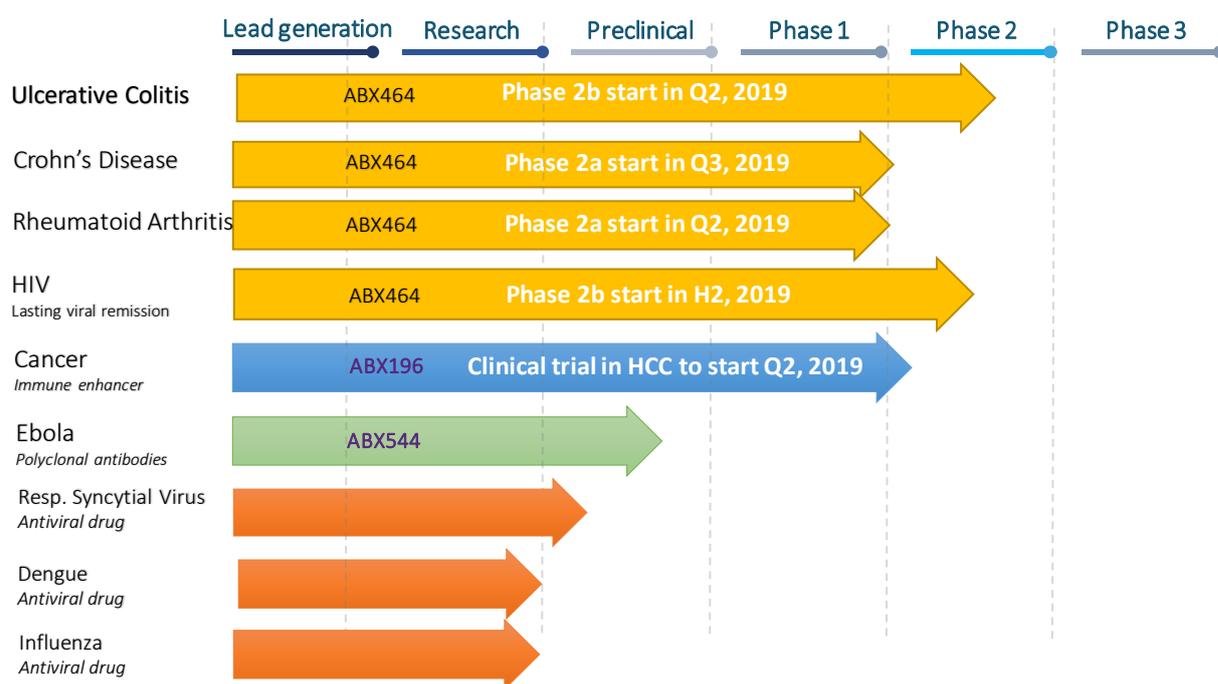
À la suite de résultats encourageants dans des modèles in vivo en cancérologie (association ABX196 et anti-PD-1), notamment dans un modèle d'hépatocarcinome, ABIVAX a repositionné ABX196 en immuno-oncologie et se prépare à lancer un essai clinique de phase 1/2 de preuve de concept dans l'hépatocarcinome avancé (combinaison ABX196 et anti-PD-1) aux Etats-Unis au cours du premier semestre 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 Influenza (plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »)**

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 Influenza a également 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



Recherche :

- « 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 Optimization » : 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

Clinique : Les études cliniques visent à tester l'innocuité et l'efficacité d'une molécule en développement chez l'homme, et procèdent par étapes successives (phase 1, phase 2 et phase 3), permettant en cas de succès d'aboutir à la demande d'enregistrement puis à l'autorisation de mise sur le marché pour un produit dans une indication thérapeutique

Dénomination	Mécanisme d'action	Indications visées / Marché et concurrence	Propriété Intellectuelle	Droits d'exploitation pour ABIVAX	Stade de développement
ABX464 (§. 6.3.1 et 6.3.2)	Biogénèse des ARNs générant un double effet anti-inflammatoire et antiviral	Traitement des maladies inflammatoires chroniques et du VIH	Produit issu de la recherche en collaboration avec le CNRS, l'Université de Montpellier2 et l'Institut Curie (§. 11.2.2.1) Protection par brevet jusqu'en juin 2030	Droits d'exploitation exclusifs et mondiaux (§. 11.3.1.)	<p>Indication Inflammation : Etude clinique phase 2a sur l'effet anti-inflammatoire du produit en préparation initiée en 2017 sur la Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou Inflammatory Bowel Disease (IBD), en commençant par la rectocolite hémorragique. Premiers résultats cliniques impressionnants lors d'une phase d'induction de deux mois obtenus en septembre 2018, confirmés par les résultats de la phase de maintenance à six mois obtenus en mars 2019. Démarrage en cours d'une phase 2b dans la rectocolite hémorragique, ainsi que deux phases 2a dans la Maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Indication VIH : Deux essais de phase 1 finalisés en 2015. Première phase 2a (Ile Maurice - Thaïlande) finalisée début 2016. Une deuxième étude phase 2a (ABX464-004) a été initiée en 2016. Premiers résultats communiqués le 2 mai 2017 indiquant 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 en septembre 2017 confirment un impact important de l'ABX464 sur les cellules réservoirs sanguines, renforcés par les résultats seconde cohorte en juillet 2018 dans les cellules réservoirs sanguines et des tissus rectaux. Démarrage de phase 2b dans l'indication VIH planifié au second semestre 2019, sous réserve d'un financement tiers à obtenir.</p>
ABX196 (§. 6.3.4)	Agoniste des cellules iNKT	Stimulant immunitaire/Adjuvant	ABIVAX avec le Research Srippls 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.)	<p>Premier essai de phase 1 finalisé en 2013 a mis en évidence une forte immunogénicité, mais aussi des effets secondaires aux doses testées.</p> <p>Données d'efficacité Pré-Cliniques générées en 2017 pour l'hépatocarcinome.</p> <p>ABIVAX prépare actuellement une étude clinique de phase 1/2 de preuve de concept pour l'hépatocarcinome avancé en association avec les checkpoint inhibitors avec un lancement prévu aux Etats-Unis au premier semestre 2019.</p> <p>Recherche de partenaire dans l'immuno-oncologie planifiée après atteinte des premiers résultats cliniques d'efficacité dans l'hépatocarcinome avancé.</p>

ABX544 (§. 6.3.5)	Anticorps polyclonaux	Traitement prophylactique curatif de l'Ebola	Technologie mise en œuvre par et ABIVAX	Savoir-faire ABIVAX Une demande de brevet déposée (§ 11.2.2.3)	Passage en développement préclinique planifié au cours de l'année 2019.
----------------------	-----------------------	--	--	--	--

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	Impact à la date du Document de Référence 2019 sur les projets
ABX464	Biogénèse des ARNs générant un double effet anti-inflammatoire et antiviral	Maladies inflammatoires et Guérison fonctionnelle du VIH		<p>Une deuxième phase 2a a été initiée en 2016. Premiers résultats attendus en avril 2017. Si positifs, le recrutement des patients pour la phase 2b 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.</p>	<p>HIV : Une deuxième étude de phase 2a (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 2a spécifique (mécanisme d'action) en Espagne (étude dite « compartimentale ») (ABX464-005) a débuté en avril 2017 sur les cellules réservoir de l'intestin</p> <p>Inflammation : Une première étude de phase 2a (ABX464-101) sur l'effet anti inflammatoire du produit en préparation et démarrera durant le premier semestre 2017</p>	<p>HIV : Résultats de la troisième étude de phase 2a (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.</p> <p>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.</p>	<p>Inflammation : la Société a publié en septembre 2018 les résultats de l'étude clinique de concept ABX464-101 dans la rectocolite hémorragique pour une période d'induction de deux mois de traitement par ABX464 ou placebo. Ces résultats ont démontré une bonne tolérance, ainsi qu'une efficacité impressionnante sur les critères cliniques et endoscopiques. Après cette phase d'induction, les patients volontaires, préalablement sous ABX464 ou placebo, ont été reversés dans une étude de maintenance où ils bénéficient d'un traitement au long cours d'une année par ABX464 (étude ABX464-102), dont les résultats après 6 mois ont été publiés en mars 2019, et confirment une bonne tolérance et une durabilité renforcée du traitement par ABX464. Les résultats complets après une année de traitement sont publiés au second semestre 2019 et une extension d'une seconde année de traitement a d'ores et déjà été accordée par les autorités réglementaires.</p> <p>Une étude de phase 2b est en cours d'initiation dans la rectocolite hémorragique au premier semestre 2019, visant à mesurer l'incidence du traitement par ABX464 à plusieurs doses sur une large population de patients.</p> <p>Deux études de phase 2a sont également en cours de démarrage au cours du premier semestre 2019, dans la Maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>HIV : la Société a publié en juillet 2018 les résultats du deuxième groupe de patients recevant ABX464 pendant 84 jours, dont les résultats se sont avérés convergents avec le premier groupe traité de patients traités pendant 28 jours.</p> <p>Sur la base de ces résultats, une étude phase 2b est en cours de préparation pour un démarrage prévu au second semestre 2019, sous condition d'obtention d'un financement tiers complémentaire.</p>

ABX196	Agoniste iNKT	Stimulant Immunitaire – Adjuvant Vaccinal	Premier essai de Ph I finalisé en 2013 – Nouvelles voies d'administration (spray nasal, microneedles) en cours de validation préclinique– Nouvel essai de phase 1 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 1 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.	ABIVAX prépare actuellement une étude clinique de phase 1/2 de preuve de concept pour l'hépatocarcinome avancé en association avec les checkpoint inhibiteurs avec un lancement prévu aux Etats-Unis au premier semestre 2019. Recherche de partenaire dans l'immuno-oncologie planifiée après atteinte des premiers résultats cliniques d'efficacité dans l'hépatocarcinome avancé.
ABX544	Anticorps Polyclonaux	Traitement de l'Ebola	Stade préclinique - phase 1 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. Les données n'indiquent pas de risque spécifique à ce stade.	Validation de l'effet protecteur en modèle in vitro, prochaine étape planifiée validation en modèle in vivo.

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	Impact à la date du Document de Référence 2019 sur les projets
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 »	Deux molécules « lead » ont été identifiées et sont en phase de « lead optimization »
Pas de dénomination avant l'entrée en phase Pré-Clinique	Petite molécule antivirale	Traitement de la dengue	Stade préclinique – phase 1 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	Le projet poursuit sa phase de « lead generation » en 2018
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	Le projet a engagé sa phase de « lead generation » en 2018

6.2.2 ABX464, une petite molécule novatrice développée dans le traitement des maladies inflammatoires et la guérison fonctionnelle du VIH

Dans l'indication anti-inflammatoire

ABX464 est une petite molécule novatrice « *First-in-class* » aux propriétés et mode d'action uniques qui est issue de sa plateforme « modulation de biogénèse d'ARN ».

A l'origine du développement dans l'inflammation, des données précliniques ont démontré un fort effet anti-inflammatoire d'ABX464 dans un modèle murin de colite inflammatoire. Dans ce modèle, ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cadre de cette pathologie (avec des modifications histologiques) associé avec une modulation des cytokines pro-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).

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 6 pays européens (France, Belgique, Allemagne, Autriche, 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 ont été publiés en septembre 2018 et démontrent une bonne tolérance, ainsi qu'une efficacité rapide et importante d'ABX464 sur la rectocolite hémorragique.

Cette étude d'induction a été 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 évalue 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 premiers résultats, après 6 mois de traitement, ont été communiqués en mars 2019 et témoignent du fort potentiel anti-inflammatoire au long cours d'ABX464.

Les résultats complets après une année de traitement seront publiés au second semestre 2019, et cette étude a d'ores et déjà été prolongée pour une durée d'un an de traitement supplémentaire par les autorités compétentes en décembre 2018.

Fort de ces premiers résultats probants, ABIVAX a décidé de lancer trois études complémentaires au cours du premier semestre 2019 : une étude phase 2b, étape suivante du développement clinique d'ABX464 dans la rectocolite hémorragique, deux études de phase 2a respectivement dans la Maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, appuyées par les résultats convaincants obtenus sur des modèles animaux pertinents.

Dans l'indication guérison fonctionnelle du VIH

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 1 réalisées sur 72 sujets sains ont démontré que le produit était bien toléré aux doses thérapeutiques prévues. Une première étude de phase 2a 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 2a (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 2a (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. Les résultats

d'un deuxième groupe de 12 patients recevant une dose de 50mg d'ABX464 pendant 84 jours en plus de leur traitement antirétroviral ont été communiqués en juillet 2018. 8 patients ont terminé l'étude. Dans les cellules sanguines, quatre patients ont montré une réduction pouvant aller de 2% à 85% de l'ADN viral, quatre patients ont montré une progression de l'ADN viral de 5% à 36% ; dans les cellules des tissus rectaux, quatre patients ont montré une réduction de 16% à 71%, quatre patients une progression de 14% à 123%.

Les résultats des études ABX464-004 et 005 sont de nature à justifier le démarrage d'une étude clinique de phase 2b ; compte tenu de la complexité de la voie réglementaire aux Etats-Unis comme en Europe pour le développement d'un traitement des réservoirs du VIH, ABIVAX a décidé de placer le développement à venir d'ABX464 dans cette indication sous condition de l'obtention d'un financement tiers complémentaire avant l'initiation de cette étude.

Au global

ABIVAX estime que les résultats cliniques de phase 2a positifs obtenus dans l'indication rectocolite hémorragique, ainsi que les résultats obtenus au cours des études successives de phase 2a dans le HIV d'accélérer la conclusion d'un accord de licence, ou de co-développement et de co-commercialisation, avant l'entrée en phase 3, avec une ou plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologie actives dans le domaine des MICI et/ou du VIH.

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.

La plateforme technologique « Modulation de la biogénèse d'ARN »

La plateforme technologique « Modulation de la biogénèse d'ARN » d'ABIVAX (auparavant nommée « antivirale ») 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 2000 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 les MICI et autres maladies inflammatoires, et contre le VIH, la Plateforme de modulation de biogénèse d'ARN 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 1 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. Démarrage prévu au premier semestre 2019 d'une étude clinique de phase 1/2 aux Etats-Unis dans l'indication hépatocarcinome en association avec les checkpoint inhibitors. 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 disposant d'une expertise dans ce domaine.

6.2.4 Fin du partenariat avec des organismes cubains des sciences de la vie

L'ensemble des accords historiquement conclus par ABIVAX avec les organismes cubains des sciences de la vie ont été résiliés de façon amiable et sans coût financier de sortie d'accord, ni aucun engagement ultérieur pour ABIVAX.

6.3 Présentation détaillée des principaux produits d'ABIVAX

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

6.3.1.1 MICI - Pathologie et prévalence

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn et rectocolite 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...).

6.3.1.2 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 amélioration de la qualité de vie. 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. En revanche, 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.

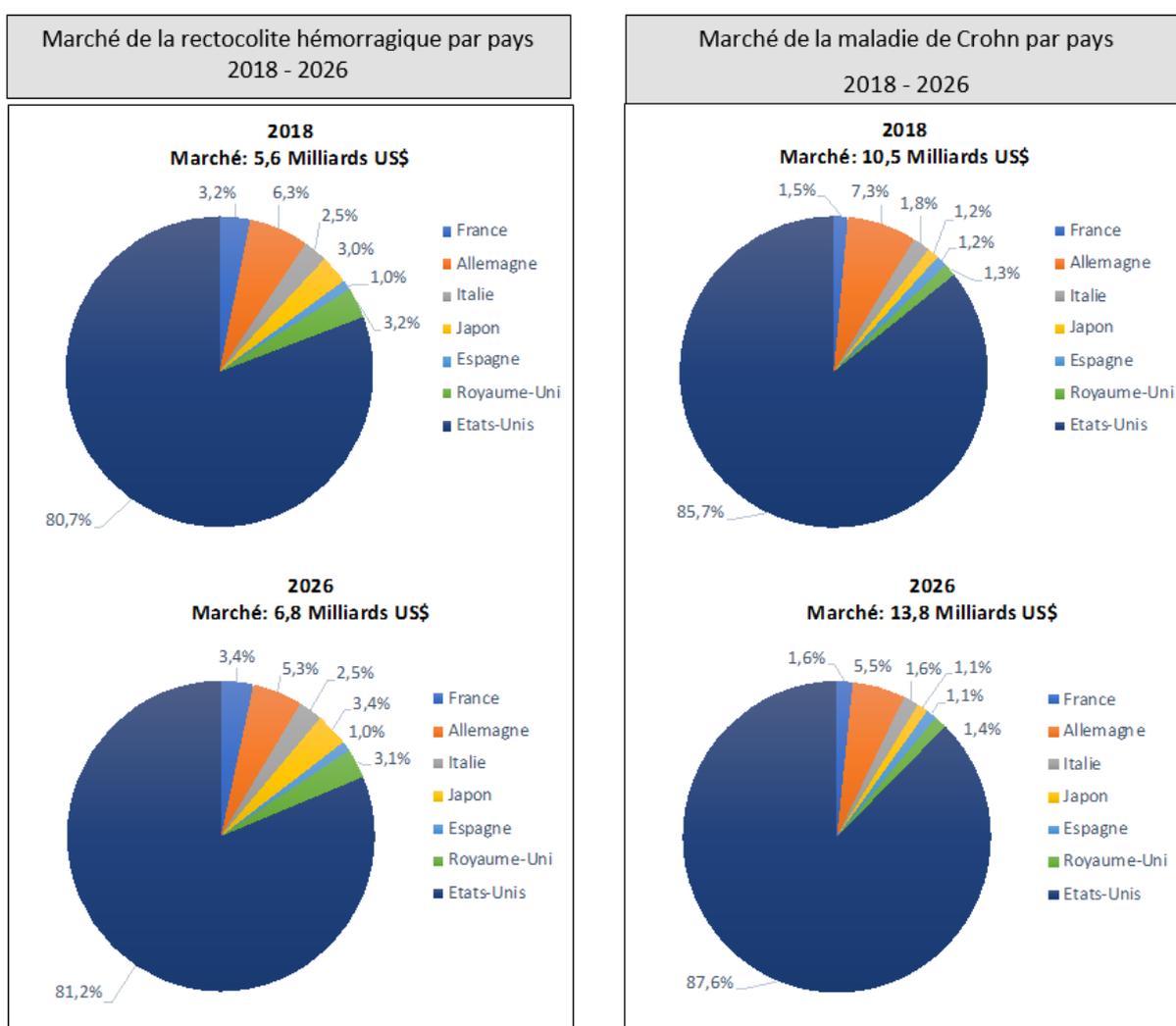
Enfin, la fréquence et l'importance des diarrhées peuvent entraîner une carence nutritionnelle. Une supplémentation en fer, acide folique, zinc, magnésium, vitamines... peut être nécessaire, par voie orale ou intraveineuse.

6.3.1.3 Le marché des médicaments contre les MICI (Source : GlobalData)

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 5,6 milliards de dollars dans les pays du G5 Europe (France, Allemagne, Espagne, UK et Italie), Japon et USA en 2018, chiffre qui devrait atteindre 6,8 milliards de dollars d'ici 2026 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 10,5 milliards de dollars (G5 Europe, Japon et USA) en 2018, ventes qui devraient atteindre 13,8 milliards de dollars d'ici 2026.

Au global les MICI ont engendré des ventes mondiales atteignant 16,1 milliards de dollars en 2018, ventes qui devraient atteindre près de 20,6 milliards de dollars en 2026 avec un taux de croissance annuel moyen de plus de 3,1%.



6.3.1.4 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 molécule (Etralizumab) de la classe des anti-intégrines (classe actuellement représentée

par Vedolizumab) est développé par le laboratoire Genentech. Cette molécule qui est un anticorps monoclonal sélectif anti-b7 est actuellement en phase 3 et devrait notamment arriver sur le marché en 2021. Une autre classe de molécules biologiques, les anti-interleukines, vont entrer sur le marché de la rectocolite hémorragique en 2019 par l'intermédiaire de Sterala (Johnson & Johnson) puis sera suivi du Risankizumab d'AbbVie (actuellement en phase 3 dans la rectocolite hémorragique et la Maladie de Crohn) et du Mirikizumab d'Elil Lilly (actuellement en phase 2 dans la Maladie de Crohn et en phase 3 dans la rectocolite hémorragique).

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. 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 les suivants :

- Le Tofacitinib de Pfizer est un anti-JAK non sélectif (il inhibe à la fois JAK1, JAK 2 et JAK3). Il a obtenu son AMM dans la rectocolite hémorragique en juin 2018 alors que les essais menés dans la Maladie de Crohn ont été suspendus
- Le Filgotinib de Gilead et Galapagos, un inhibiteur sélectif de Janus kinases 1 (JAK1), est actuellement en phase 3 dans la rectocolite hémorragique et la Maladie de Crohn
- L'Upadacitinib d'AbbVie, lui aussi un inhibiteur sélectif de Janus kinases 1 (JAK1), est actuellement en phase 3 dans la rectocolite hémorragique et la Maladie de Crohn

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 les suivants :

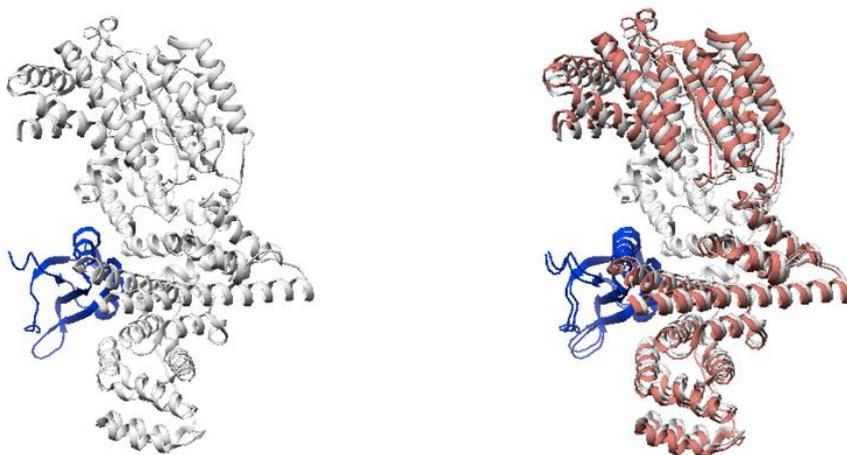
- L'Ozanimod (Celgene/BMS) : des études de phase 3 sont actuellement menées pour évaluer l'efficacité de l'Ozanimod dans la Maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique
- L'Etrasimod (laboratoires ARENA) : des études de phase 2 sont actuellement menées dans la Maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique

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 2 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/BMS a annoncé la fin du développement de cette molécule dans les MICI.

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

Mécanisme d'action d'ABX464

ABX464 est une petite molécule chimique issue de la chimiothèque d'ABIVAX. Par son effet sur la biogénèse des ARN, cette molécule est capable de moduler spécifiquement la synthèse de certains ARNs, en agissant sur l'épissage de ces ARNs. Les expériences menées au sein du laboratoire ont permis de démontrer que, via son effet sur l'épissage des ARNs, ABX464 possédait à la fois une activité antivirale contre le VIH mais également une activité anti-inflammatoire. ABX464 a pour cible moléculaire le complexe cellulaire CBC (Cap Binding Complex). Des expériences de cryo-microscopie ont permis de démontrer l'interaction moléculaire de la molécule avec le complexe CBC.



Reconstitution de l'image 2D en gris est la structure du complexe CBC et en marron une superposition de l'image avec ABX464 qui montre le changement de conformation après fixation de ABX464.

Ce complexe, lié au ARNs cellulaires, joue notamment un rôle dans l'export et l'épissage des ARNs. En se liant à ce complexe, ABX464 change la conformation du complexe et va favoriser l'épissage de certains ARNs. Dans le cadre du VIH, le virus a besoin pour se répliquer de conserver certains de ses ARNs sous une forme non-épissée. La molécule ABX464, en induisant l'épissage de ces ARNs, va donc bloquer la réplication du virus. En favorisant l'épissage des ARN viraux, ABIVAX a montré qu'ABX464 induisait la génération du nouveau ARNs du virus. Dans le cadre de l'inflammation, les études menées sur le mécanisme d'action d'ABX464 ont montré que la molécule induisait la surexpression spécifique d'un microARN unique, miR-124. Ce microARN a été décrit dans la littérature comme ayant de fortes propriétés anti-inflammatoires.

L'évaluation d'ABX464 dans un modèle murin de colite ulcéreuse a permis de valider l'effet anti-inflammatoire de la molécule. Basée sur ces résultats, une étude clinique de phase 2a a été conduite chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer l'efficacité d'ABX464 aussi bien au niveau du score clinique qu'au niveau histologique.

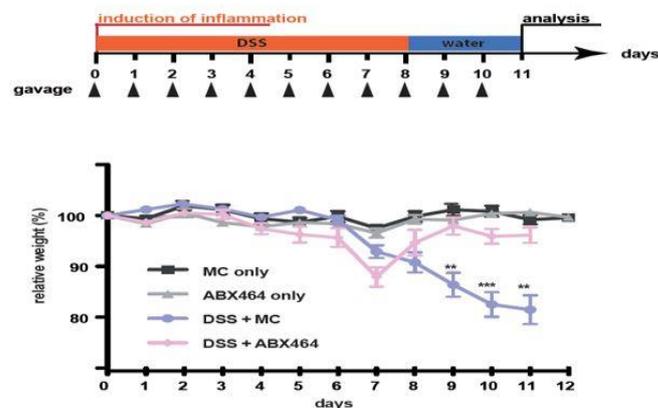
MiR-124 peut être exprimé à partir de trois locus différents ; miR-124.1, miR-124.2 et miR-124.3. Des expériences de séquençage réalisées sur des cellules traitées par la molécule ABX464 ont montré que la molécule induisait la production de miR-124 principalement à partir du locus miR-124.1. Ce locus se situe dans la région d'un ARN long non-codant et nous avons démontré que en induisant l'épissage de cet ARN long non-codant, ABX464 va induire spécifiquement la production de miR-124 à partir du locus miR-124.1.

Données précliniques

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 dans les MICI et notamment la rectocolite hémorragique.

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).

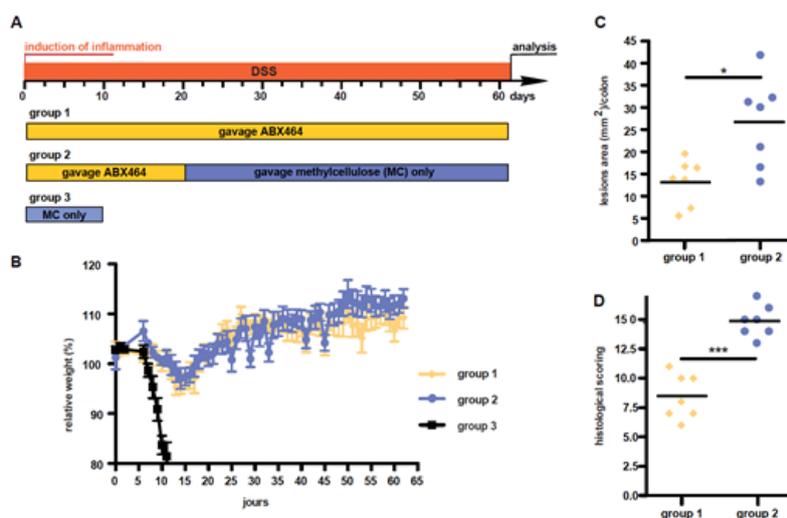


Figure 2 : Le traitement ABX464 supprime la gravité de la maladie dans la colite induite par le DSS. (groupe 1) des souris soumises au protocole de colite DSS présenté et traitée par voie orale une fois par jour par ABX464 (50 mg / kg) dans de la MethyCellulose (MC) (groupe 2) des souris soumises au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

6.3.1.6 Essais Cliniques - MICI

A l'origine de ce développement, des données précliniques ont démontré un fort effet anti-inflammatoire d'ABX464 dans un modèle murin de colite inflammatoire. Dans ce modèle, ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cadre de cette pathologie (avec des modifications histologiques) associé avec une modulation des cytokines pro-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).

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 a été conduite dans 6 pays européens (France, Belgique, Allemagne, Autriche, Hongrie et Pologne) et a permis d'évaluer 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 ont été publiés en septembre 2018 et démontrent une bonne tolérance, ainsi qu'une efficacité rapide et importante d'ABX464 sur la rectocolite hémorragique.

Cette étude d'induction a été 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 évalue 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 premiers résultats, après 6 mois de traitement, ont été communiqués en mars 2019 et témoignent du fort potentiel anti-inflammatoire au long cours d'ABX464. Les résultats complets après une année de traitement seront publiés au second semestre 2019, et cette étude a d'ores et déjà été prolongée pour une durée d'un an de traitement supplémentaire par les autorités compétentes en décembre 2018.

Fort de ces premiers résultats probants, ABIVAX a décidé de lancer trois études complémentaires au cours du premier semestre 2019 : une étude phase 2b, étape suivante du développement clinique d'ABX464 dans la rectocolite hémorragique, deux études de phase 2a respectivement dans la Maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde, appuyées par les résultats convaincants obtenus sur des modèles animaux pertinents.

6.3.2 ABX464 : une petite molécule inhibant la réplication du VIH

6.3.2.1 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'UNAIDS³ (The Joint United Nations

Programme on HIV/AIDS) de 2017, 35,4 millions de décès liés au VIH dans le monde depuis le début de l'épidémie. UNAIDS a dénombré en 2017 environ 36,9 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 (exemple : 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 infection². 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 que³:

- 36,9 millions de personnes environ vivaient avec le VIH/SIDA en 2017, dont 1,8 millions d'enfants (<15 ans). Sur ces 36,9 millions de personnes infectées, plus de 9 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 2017, dont 180 000 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 35,4 millions de décès liés au SIDA depuis les premiers cas signalés en 1981
- Près d'1 million de personnes sont décédées de causes liées au SIDA en 2017

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. Moins de 59% des malades ont accès à des traitements anti-viraux³.

² Mandell, Bennett, and Dolan (2010). Chapter 118. (cited in <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV/AIDS>)

³ UNAIDS 2018

⁴ Global Data

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 25,7 millions de séropositifs en 2017, soit près de 70% de la population séropositive mondiale³.

En Europe, Asie centrale et aux Etats-Unis, on estime à fin 2017 à 3,6 millions le nombre d'individus infectés³ dont 63,4% sont traités.

Les G5 européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et UK) comptaient 663 000 individus infectés en 2017 alors que les Etats unis en comptait 1,37 millions⁴.

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.

6.3.2.2 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
- **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.

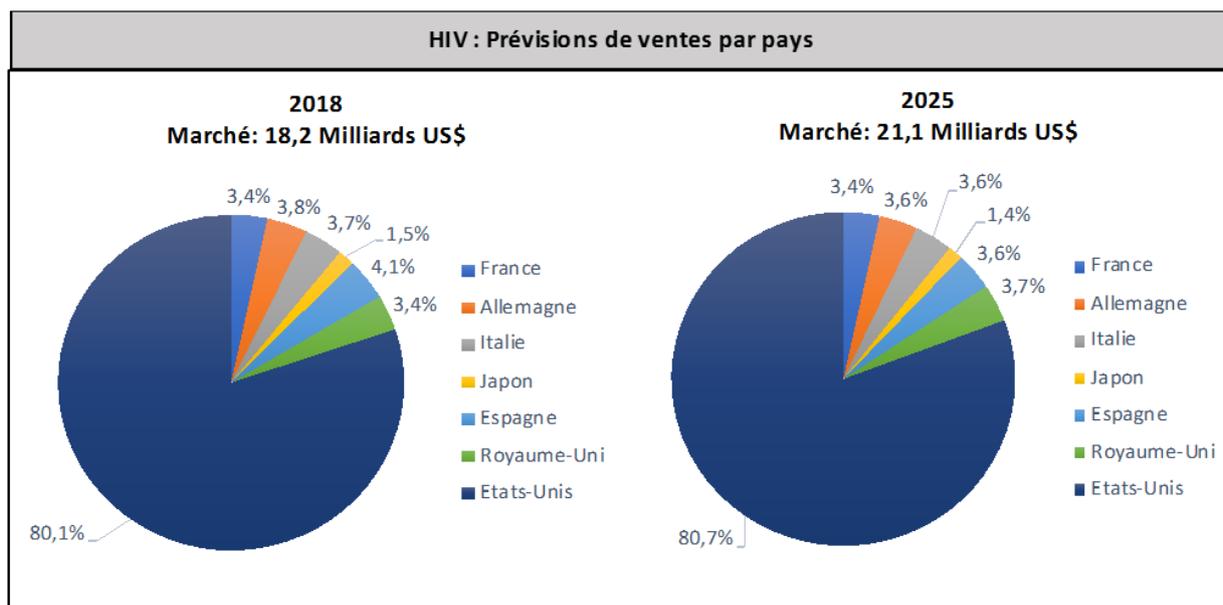
Ainsi, l'utilisation à long terme des TAR est-elle limitée par des problèmes de résistance aux médicaments et par leurs effets secondaires. Par exemple, une résistance à de nouvelles classes thérapeutiques contre le VIH/SIDA, comme le Raltegravir® (inhibiteur de l'intégrase) ou l'Enfuvirtide® (inhibiteur de fusion), a déjà été observée⁴.

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

6.3.2.3 Le marché des médicaments contre le VIH/SIDA



Dans les pays du G7 (Etats-Unis, EU5, Japon), le marché des antirétroviraux devrait évoluer de 18,2 milliards de dollars en 2018 à 21,1 milliards de dollars en 2025⁴.

- 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 2018 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 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 atteindre les 5,5 milliards de dollars d’ici 2025⁴. 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.

6.3.2.4 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.

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.

Pipeline avancé de produits clés en développement

Drug Name	Company Name	Development Stage	Drug Geography	Molecule Type	Mono/Combination Drug
leronlimab	Cytodyn Inc	Pre-Registration	United States	Monoclonal Antibody	Mono
(bictegravir sodium + emtricitabine + tenofovir alafenamide) - Biktarvy	Gilead Sciences Inc	Phase III	United States	Small Molecule	Combination
cobicistat Tybost	Gilead Sciences Inc	Phase III	United States	Small Molecule	Mono
tenofovir alafenamide	Gilead Sciences Inc	Phase III	Global	Small Molecule	Mono
Remune	Immune Response BioPharma Inc	Pre-Registration	United States	Inactivated Vaccine	Mono
dapivirine	International Partnership For Microbicides	Phase III	Global	Small Molecule	Mono
rilpivirine hydrochloride	Johnson & Johnson	Phase III	EU; India; United States	Small Molecule	Mono
ibalizumab - Trogarzo	TaiMed Biologics Inc	Pre-Registration	EU	Monoclonal Antibody	Mono
(dolutegravir sodium + lamivudine)	ViiV Healthcare UK Ltd	Pre-Registration	Australia; Canada; EU	Small Molecule	Combination
(dolutegravir sodium + lamivudine)	ViiV Healthcare UK Ltd	Phase III	Global	Small Molecule	Combination
cabotegravir sodium LA	ViiV Healthcare UK Ltd	Phase III	Global; United States	Small Molecule	Mono
cabotegravir sodium LA + rilpivirine hydrochloride LA	ViiV Healthcare UK Ltd	Phase III	EU; Japan; United States	Small Molecule	Combination
fostemsavir tromethamine	ViiV Healthcare UK Ltd	Phase III	United States	Small Molecule	Mono

Sur la base des résultats cliniques obtenus (phases 1 et premières études de phase 2a) 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

6.3.2.5 ABX464 : aperçu des données actuellement disponibles dans le VIH

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

Cette plateforme 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

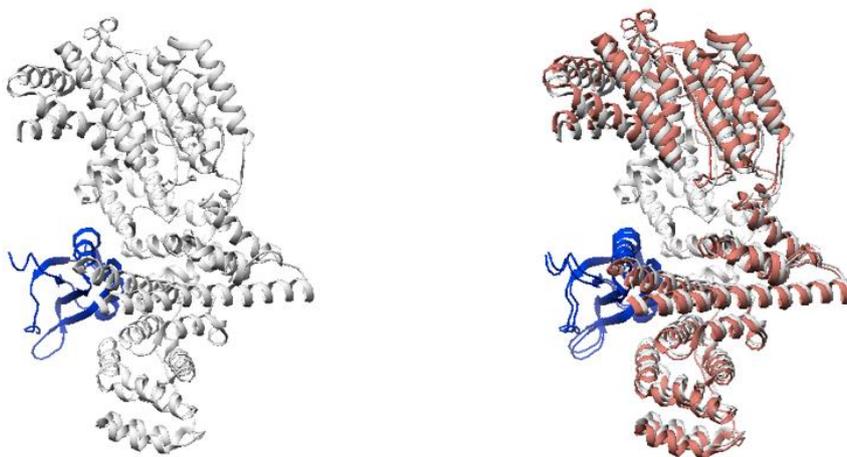
l'intérieur des cellules humaines hôtes et de la capacité de ces composés chimiques propriétaires à inhiber les interactions ARN/protéines.

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. A 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 protéomique, l'imagerie cellulaire, ou encore la bio-informatique.

Mécanisme d'action d'ABX464

ABX464 est une petite molécule chimique issue de la chimiothèque d'ABIVAX. Par son effet sur la biogénèse des ARN, cette molécule est capable de moduler spécifiquement la synthèse de certains ARNs, en agissant sur l'épissage de ces ARNs. Les expériences menées au sein du laboratoire ont permis de démontrer que, via son effet sur l'épissage des ARNs, ABX464 possédait à la fois une activité antivirale contre le VIH mais également une activité anti-inflammatoire. ABX464 a pour cible moléculaire le complexe cellulaire CBC (Cap Binding Complex). Des expériences de cryo-microscopie ont permis de démontrer l'interaction moléculaire de la molécule avec le complexe CBC.



Reconstitution de l'image 2D en gris est la structure du complexe CBC et en marron une superposition de l'image avec ABX464 qui montre le changement de conformation après fixation de ABX464.

Ce complexe, lié aux ARNs cellulaires, joue notamment un rôle dans l'export et l'épissage des ARNs. En se liant à ce complexe, ABX464 change la conformation du complexe et va favoriser l'épissage de certains ARNs. Dans le cadre du VIH, le virus a besoin pour se répliquer de conserver certains de ses ARNs sous une forme non-épissée. La molécule ABX464, en induisant l'épissage de ces ARNs, va donc bloquer la réplication du virus. En favorisant l'épissage des ARNs viraux, ABIVAX a montré qu'ABX464 induisait la génération de nouveaux ARNs du virus. Dans le cadre de l'inflammation, les études menées sur le mécanisme d'action d'ABX464 ont montré que la molécule induisait la surexpression spécifique d'un microARN unique, miR-124. Ce microARN a été décrit dans la littérature comme ayant de fortes propriétés anti-inflammatoires.

L'évaluation d'ABX464 dans un modèle murin de colite ulcéreuse a permis de valider l'effet anti-inflammatoire de la molécule. Basée sur ces résultats, une étude clinique de phase 2a a été conduite chez des patients souffrant de

rectocolite hémorragique. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer l'efficacité d'ABX464 aussi bien au niveau du score clinique qu'au niveau histologique.

MiR-124 peut être exprimé à partir de trois locus différents ; miR-124.1, miR-124.2 et miR-124.3. Des expériences de séquençage réalisées sur des cellules traitées par la molécule ABX464 ont montré que la molécule induisait la production de miR-124 principalement à partir du locus miR-124.1. Ce locus se situe dans la région d'un ARN long non-codant et nous avons démontré que en induisant l'épissage de cet ARN long non-codant, ABX464 va induire spécifiquement la production de miR-124 à partir du locus miR-124.1.

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.

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	-

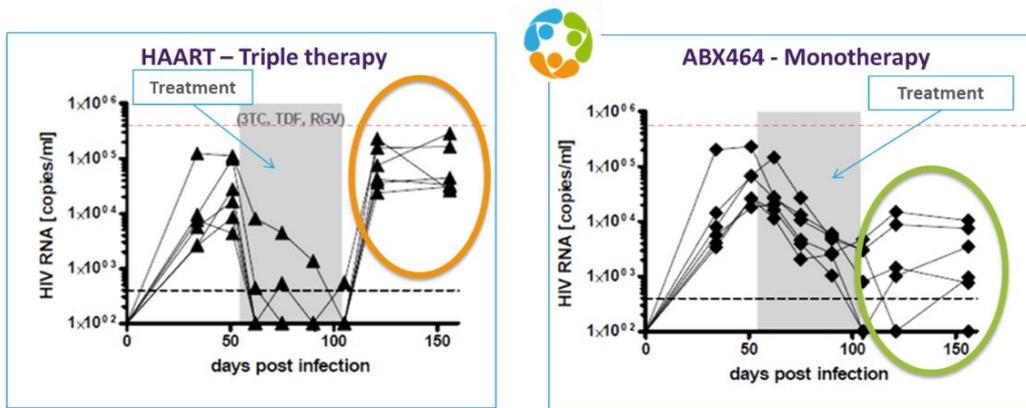
*Model : Quashie PK et al. *J. Virology* 86:2696 (2012). McGill University AIDS centre, Montreal

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 Tenofovir (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 1 et 2a, 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 2b.

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).

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 2a chez des patients infectés par le VIH

En 2015, une étude de phase 2a 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 2a (**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 2a 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. Les résultats d'un deuxième groupe de 12 patients recevant une dose de 50mg d'ABX464 pendant 84 jours en plus de leur traitement antirétroviral ont été communiqués en juillet 2018. 8

patients ont terminé l'étude. Dans les cellules sanguines, quatre patients ont montré une réduction pouvant aller de 2% à 85% de l'ADN viral, quatre patients ont montré une progression de l'ADN viral de 5% à 36% ; dans les cellules des tissus rectaux, quatre patients ont montré une réduction de 16% à 71%, quatre patients une progression de 14% à 123%. Les résultats des études ABX464-004 et 005 sont de nature à justifier le démarrage d'une étude clinique de phase 2b ; compte tenu de la complexité de la voie réglementaire aux Etats-Unis comme en Europe pour le développement d'un traitement des réservoirs du VIH, ABIVAX a décidé de placer le développement à venir d'ABX464 dans cette indication sous condition de l'obtention d'un financement tiers complémentaire avant l'initiation de cette étude.

Au global

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 2a dans le HIV ainsi que les résultats cliniques de phase 2a 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 3, avec une ou plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologie actives dans le domaine des MICI et/ou du VIH.

6.3.3 Autres virus

Outre des antiviraux contre le VIH, la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » 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. ABIVAX a réussi à augmenter l'efficacité des composés jusqu'à des IC50 de 0,2 µM.

A ce jour, Le projet est passé en phase de « lead optimization ».

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 millions 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 (Influenza)

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 2019.

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
VRS	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 bénéfique/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 1/2 de preuve de concept dans l'hépatocarcinome avancé (combinaison ABX196 et anti-PD-1) au cours du premier semestre 2019.

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 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 de 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 2/3 avec non atteinte de plusieurs critères d'évaluation
- BioCryst : petite molécule (BCX 4430) : phase 1
- Regeneron : mélange d'anticorps monoclonaux : phase 1
- 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 1 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 2 et 3 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 3.

Approches concurrentes vaccinales :

- NewLink/Merck : Vaccin monovalent contre la souche Zaïre produit à partir du virus de la stomatite vésiculaire (rVSV-ZEBOV) : phase 3 avec données d'efficacité disponibles. Ce vaccin, non encore homologué, a été utilisé en « accès élargi » aussi connu sous le terme d'« usage compassionnel » dans le cadre d'épidémies récentes (source, OMS).

- GSK : Vaccin recombinant un virus de chimpanzé inoffensif pour l'homme qui porte des fragments d'Ebola (ChAd3) : phase 2/3
- 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 2/3
- Profectus Biosciences : Vaccin monovalent contre la souche Zaïre produit à partir du Virus de la stomatite vésiculaire (VSV) : phase 1

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 GP1 et 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.

A fin 2018, 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 (Zaire) 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 1 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 anti-inflammatoires, antiviraux et immunologiques novateurs suivants :

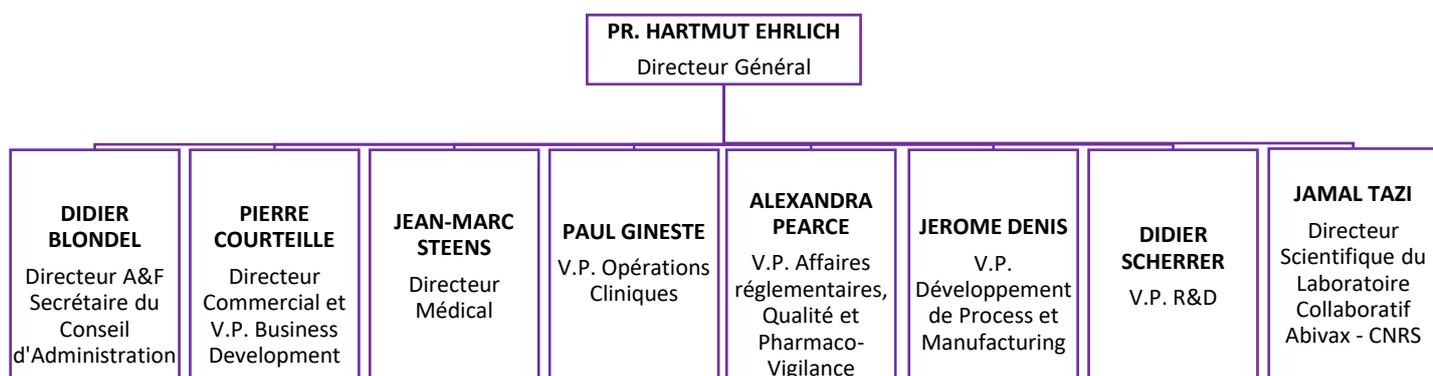
Candidats-Médicaments / Produits	Propriété intellectuelle	Stade de développement actuel	Modèle de développement	Coûts associés	Revenus associés
ABX464 : Traitement du VIH/SIDA et des MICI	Produit issue de la plateforme technologique « Modulation de la biogénèse d'ARN » d'ABIVAX (copropriété de certains brevets avec le CNRS, l'Université de Montpellier et de l'Institut Curie)	La première étude de phase 2a menée à l'île Maurice et en Thaïlande par ABIVAX ayant pour objectif de démontrer l'effet antiviral de L'ABX464 est achevée. Les résultats préliminaires ont été communiqués à la CROI en février 2016. Les résultats finaux seront publiés vers la fin de l'année 2016.	Commercialisation au travers de distributeurs en Asie, en Afrique et en Amérique Latine	Redevances dues au CNRS, l'Université de Montpellier, l'Institut Curie Coût de fabrication de l'ABX464	Chiffre d'affaires généré par les ventes de l'ABX464 par les distributeurs
		La deuxième étude de phase 2a ayant pour objectif de démontrer l'effet à long terme de l'ABX464 est actuellement conduite en France, Espagne et Belgique. Les résultats intermédiaires ont été publiés en mai 2017.	Licence accordée en Europe, aux Etats-Unis et au Japon à un laboratoire pharmaceutique		Revenus d'un contrat de licence (paiements à la signature, d'étapes et royalties sur les ventes une fois le produit commercialisé)
		Résultats de la première cohorte de patients de la troisième étude de phase 2a traités par ABX464 durant un mois sont publiés en septembre 2017, complétés par une seconde cohorte de patients traités par ABX464 durant trois mois.			
		Etude de phase 2a dans la rectocolite hémorragique en septembre 2018 achevée pour une période d'induction de huit semaines. Etude de maintenance sur une année en cours.			
Etudes cliniques à venir en 2019 dans l'inflammation (phase 2b RCH, 2 phases 2a Maladie de Crohn et RA) et VIH (phase 2b)					

<p>ABX196 : Agent immuno stimulant pour l'immuno-oncologie et l'immuno-virologie</p>	<p>Produit issue de la plateforme technologique « Stimulation Immunitaire » d'ABIVAX et d'une licence de Scripps Research Institute, à l'Université de Chicago et à la Brigham Young University</p>	<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 clinique de la preuve de concept</p> <hr/> <p>Commercialisation via des distributeurs et/ou License accordée à un laboratoire pharmaceutique</p>	<p>Redevances dues au Scripps Research Institute, à l'Université de Chicago et à la Brigham Young University</p>	<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>
<p>ABX544: Traitement d'Ebola</p>	<p>Technologie mise en œuvre par ABIVAX</p>	<p>Stade préclinique</p>	<p>Non arrêté à ce stade de développement (entre développement en propre et licence) et sera fonction des résultats précliniques</p>		
<p>Traitement de la Dengue, du VRS et de la grippe Influenza</p>	<p>Produit issu de la plateforme technologique « Modulation de la biogénèse d'ARN » d'ABIVAX (Copropriété de certains brevets avec le CNRS, l'Université de Montpellier et de l'Institut Curie)</p>	<p>Recherche</p>	<p>Non arrêté à ce stade de développement (entre développement en propre et licence) et sera fonction des résultats précliniques</p>	<p>Redevances dues au CNRS, l'Université de Montpellier, l'Institut Curie</p>	<p>Fonction du modèle de développement</p>

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. Hartmut J. Ehrlich, M.D., Directeur Général

Le prof. Hartmut Ehrlich est médecin, avec une expérience de management international de près de 30 ans dans le milieu universitaire et dans l'industrie biopharmaceutique. Pendant 20 ans, il a été en charge du développement produit au sein de Baxter et Sandoz (aujourd'hui Novartis). Sa carrière internationale l'a amené à travailler aux Etats-Unis (Eli Lilly, Indiana University, Dept. Of Medicine), aux Pays-Bas (Central Laboratory of the Dutch Red Cross), en Allemagne (Max Planck Foundation, Sandoz, Baxter), en Suisse (Sandoz), en Autriche (Baxter) et en France (Abivax). Au cours des sept années précédant son arrivée chez Abivax, le Prof. Ehrlich, en tant que Directeur de la R&D monde, a construit et enrichi avec succès le portefeuille de Baxter BioScience, qui compte aujourd'hui 50 programmes de développement cliniques et pré-cliniques. Il a mené les démarches d'homologation de produits biologiques clés dans des domaines tels que l'hémophilie, la thrombose, l'immunologie, la neurologie, l'oncologie, la bio-chirurgie et les vaccins, contribuant à mettre à disposition des patients de nouvelles thérapies répondant à des besoins médicaux importants. Hartmut Ehrlich est auteur et co-auteur de plus de 120 articles scientifiques et contributions. En 2011, il a été nommé « Professeur » par le Président autrichien et le Ministre Autrichien de la Science et de la Recherche. En 2013, il a reçu le titre de « Adjunct Professor » de la Danube University Krems, en Basse-France.

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. Il 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, Pharmacien, MBA, Directeur Commercial et Vice-Président du Business Développement

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. Au sein de Sanofi-Pasteur Japon et de sa co-entreprise 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 et le déploiement de la filiale Japonaise ainsi que le développement des autres filiales asiatiques de Guerbet. A partir de 2009, Pierre assure la responsabilité de Vice-Président des Ventes pour l'Asie, l'Amérique Latine et l'EMEA et il atteint l'objectif ambitieux d'optimiser la performance commerciale 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 de Directeur Général de MEDEX (société de dispositifs médicaux détenue par Guerbet). Aussi, Pierre est Vice-Président de France Biotech et Président de l'association française des anciens élèves de l'Université de Chicago Booth.

Jean-Marc Steens, M.D., 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 (France). Le Dr. Steens a débuté sa carrière chez Sandoz en Belgique et a ensuite rejoint GlaxoSmithKline 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, Jean-Marc 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, il 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 VIH, 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 biotechnologies 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 Directeur des Opérations Cliniques. 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.

Alexandra Pearce, Vice-Présidente des Affaires Réglementaires, Qualité et Pharmaco-Vigilance

Dr. Pearce rejoint Abivax après avoir travaillé chez Viramal en tant que Directrice des Opérations et Responsable des Affaires Réglementaires. Auparavant, elle était Vice-Présidente Exécutive et Responsable des Affaires Réglementaires Mondiales chez Glenmark (France), où elle était en charge de la stratégie réglementaire, du développement de médicaments et de la commercialisation réussie de tous les produits internes et sous licence dans 80 pays. Avant cela, en tant que Directrice Générale des Affaires Réglementaires Mondiales et Sécurité chez Amgen, elle était responsable du développement et de l'exécution de stratégies de réglementation mondiale pour les premières molécules du pipeline dans tous les domaines thérapeutiques. Avant de rejoindre Amgen, Alexandra était Responsable Monde de la Réglementation et Directrice de la Stratégie Réglementaire Mondiale chez Pfizer. A ce poste, Alexandra était en charge des intérêts commerciaux actuels et émergents pour les produits du portefeuille cardiovasculaire, ainsi que de la liaison réglementaire de Pfizer avec la FDA. Elle a débuté sa carrière en tant que chercheur au Centre de Microbiologie Appliquée et de Recherche (CMAR) – à la fin des années 1980 au sein de la Division biotechnologie au France, et a reçu son doctorat en biotechnologie de l'Open University de Londres en 1993.

Jérôme Denis, Vice-Président Développement de Process et Manufacturing

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 (Lyon, 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. Il a également piloté l'approvisionnement et la distribution des IMP (Investigational Medicinal Products) pour les études cliniques menées par ABIVAX en Asie et en Europe. Jérôme est titulaire d'un Ph.D. en Immunologie et Microbiologie à l'université Laval (Québec, Canada).

Didier Scherrer Ph.D., Vice-Président R&D

Avant de rejoindre ABIVAX, Didier Scherrer exerçait les fonctions de CEO et CSO chez Splicos. 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 il a rejoint l’équipe de LFB Biotechnologies comme Directeur de la Recherche, où il dirigeait une équipe d’une cinquantaine de scientifiques en charge du développement du 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 présentations dans le domaine de la biologie des systèmes appliquée à la recherche et au développement de nouveaux médicaments.

Prof. Jamal Tazi, Ph.D., Directeur au CNRS et Directeur Scientifique du Laboratoire Collaboratif Abivax – CNRS

Jamal est professeur de génomique fonctionnelle à l’Université de Montpellier, membre principal de l’Institut universitaire de France et directeur adjoint du centre de biologie « Rabelais » chargé de l’éducation et de la formation. Il a été stagiaire postdoctoral à l’Institut de pathologie moléculaire (Vienne, France), avant de rejoindre le CNRS en 1990. Pendant 20 ans, il a dirigé son équipe à l’Institut de génétique moléculaire de Montpellier (IGMM) pour mieux comprendre le gène expression et édition de leurs produits. En 2008, Jamal a cofondé la société Splicos et établi son partenariat avec des institutions publiques en tant que laboratoire coopératif, où il est devenu directeur scientifique. Jamal a co-écrit plus de 90 publications dans certaines des principales revues internationales. Ses travaux sur le métabolisme de l’ARN et son rôle dans la maladie humaine lui ont valu quatre prix : l’Académie française des sciences (1999), l’Académie française de médecine (2006), l’ARRI (2010) et la Médaille de l’innovation du CNRS (2017). Sur le plan international, Jamal est coordinateur d’un laboratoire européen associé (LEA) et membre d’un réseau européen d’excellence (EURASNET) qui regroupe les meilleurs centres de recherche européens travaillant sur l’épissage alternatif.

Conseil d’Administration :

- **Dr. Philippe Pouletty, M.D., Ph.D.**, Président du Conseil d’Administration d’ABIVAX, Directeur Général de Truffle Capital
- **Joy Amundson**, Ancienne Présidente de Baxter BioScience et ancienne Membre du Conseil d’Administration de Covidien
- **Dr. Claude Bertrand**, Pharm.D., Ph.D., 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. Antonino Ligresti, M.D.**, Ancien Président de Générale de Santé
- **Prof. Carol Brosgart, M.D., Ph.D.**, Professeure 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. Ian McGowan, M.D., Ph.D., Chairman**, 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 (président du comité scientifique)
- **Prof. Christoph Huber, M.D., Ph.D.**, Ancien Directeur, département d’hématologie-oncologie de l’Université de Mayence, co-fondateur et membre du conseil d’administration de BioNtech, Mayence, France
- **Jean-Paul Prieels, Ph.D.**, ancien Vice-Président de la R&D de GSK Biologics, à Rixensart, France
- **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. Jüergen Rockstroh, M.D.**, professeur de Médecine et Directeur du Centre de Clinique Ambulatoire, Université de Bonn, Allemagne
- **Prof. Jamal Tazi, Ph.D.**, 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. Luc Teyton M.D., Ph.D.**, Département d’immunologie du Scripps Research Institute, à La Jolla, États-Unis

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 2018, le nombre d'actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité était de 23 970 actions acquises pour une valeur de 180 K€. Le solde du contrat de liquidité s'élevait au 31 décembre 2018 à 426 K€.

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.

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 conclu 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 révisibles *
Centre National de la Recherche Scientifique	1919, route de Mende 34293 Montpellier Cedex 5	Mise à disposition de locaux tertiaires	-	1 ^{er} janvier 2018	31 décembre 2019	19 800 euros hors taxes

* révision à date de prise d'affet du bail sur la base du dernier indice ILAT soit révision le 1^{er} septembre 2017 à 207 689 € et révision le 1^{er} septembre 2018 à 211 561 €.

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

A l'exception des risques décrits à la Section 4.4 du présent document de référence, la nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1 Présentation générale

ABIVAX est une société innovante de biotechnologie qui mobilise la « machinerie » immunitaire naturelle de l'organisme pour traiter les patients atteints de maladies inflammatoires, d'infections virales ou encore de cancer. Entreprise de biotechnologie en phase clinique, ABIVAX utilise ses trois plateformes pour découvrir et optimiser des candidats médicaments afin de traiter les maladies inflammatoires de l'intestin, le VIH ou encore le cancer du foie. Les produits anti-inflammatoires, antiviraux et les immunothérapies développés par ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

1. **Une plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »⁵**, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré outre l'ABX464, une chimiothèque de plus de deux mille petites molécules agissant sur les phases de maturation de l'ARN, afin de bloquer précisément les mécanismes de reproduction des virus, grâce à des modes d'action nouveaux. ABX464 est la molécule phare issue de cette plateforme. Ciblante le virus du VIH, cette molécule a montré une action sur le processus d'épissage de l'ARN, générant en complément un effet anti-inflammatoire. Cette plateforme a également généré différentes molécules ciblant des virus comme le Virus Respiratoire Syncytial, la Dengue ou la grippe Influenza avec des premières molécules actives identifiées.
2. **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »** fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (Etats-Unis). Cette plateforme s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui stimulent la réponse immunitaire au niveau humoral et cellulaire. Ces composés ont des applications cliniques en oncologie et dans les maladies infectieuses. Le produit cible issu de cette plateforme, ABX196, a démontré son innocuité dans une étude de phase 1 sur des volontaires sains. Dans un développement préclinique, ABX196 a montré sa capacité à faire évoluer les tumeurs non répondantes au traitement par 'checkpoint inhibitors' en tumeurs répondantes. ABIVAX n'ayant pas vocation à être présente en immuno-oncologie, elle vise à développer cette molécule sur le cancer du foie ou hépatocarcinome avancé avec le support d'un partenaire externe après les premiers résultats cliniques d'efficacité obtenus.
3. **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »** 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 inflammatoires, les maladies infectieuses et les antiviraux. La Société dispose d'un comité scientifique de renommée internationale et 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 2018

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.

Les états financiers d'ABIVAX au 31 décembre 2018 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 d'exploitation : 80% du total des charges en 2018 versus 75% sur l'année 2017. La Société maintient une politique stricte

⁵ Dénommée « plateforme Antivirale » dans le Document de référence 2018

en matière de charges administratives tout en poursuivant activement ses programmes de recherche prioritaires et l'initiation de ses projets de R&D émergents.

Les charges opérationnelles concernent majoritairement les travaux de R&D sous-traités à des prestataires privés notamment pour les essais cliniques internationaux d'ABX464, ou confiés à des organismes publics de recherche, comme le CNRS, ainsi que les coûts liés au fonctionnement de ses plateformes technologiques.

En 2018, les dépenses de R&D s'élevaient à -15,9 millions d'euros en augmentation de 47% versus 2017 (-10,8 millions d'euros). Cette augmentation est le reflet de l'intensification des programmes de R&D en 2018 : les investissements sont majoritairement ciblés sur l'ABX464, le principal composé chimique ABIVAX qui représente en 2018 un montant d'investissement de -10,9 millions d'euros avec notamment la réalisation de l'étude de phase 2a sur la rectocolite hémorragique puis sur le développement de l'ABX196 visant l'hépatocarcinome avancé avec -1,5 millions d'euros et enfin sur le projet RNP-VIR avec -3,6 millions d'euros sur la recherche de produit anti-viraux notamment sur le VRS (-2,4 millions d'euros) et la Dengue (-0,9 millions d'euros).

La perte opérationnelle s'élève à -19,1 millions d'euros au 31 décembre 2018 contre -14,2 millions d'euros au 31 décembre 2017. Le crédit d'impôt recherche 2018 constaté à l'actif à fin décembre 2018 s'élève à 4,1 millions d'euros versus 2,6 millions d'euros en 2017. La perte nette s'établit ainsi à -15,8 millions d'euros en 2018 versus -11,2 millions d'euros l'année précédente, reflet de l'intensification des programmes de R&D sur l'ABX464 et le projet RNP-VIR.

- **Une trésorerie solide, qui sécurise l'atteinte des prochaines étapes-clés jusqu'au premier trimestre 2020**

La Société dispose au 31 décembre 2018 de disponibilités de 8,0 millions d'euros et de 5,0 millions d'euros de placements sur des comptes à terme, soit un total de 13,0 millions d'euros.

Le crédit impôt recherche et les aides de la BPI pour 2018 représentant un montant total estimé à 5 millions d'euros, la ligne de financement Kepler Cheuvreux avec un solde potentiel de 7 millions d'euros (820 000 titres et hypothèse de cours à 9 €) et l'emprunt signé avec Kreos Capital représentant 10 millions d'euros potentiels supplémentaires (tranche B) viennent s'ajouter aux disponibilités de l'entreprise.

L'ensemble de ces ressources s'élève par conséquent à 35 millions d'euros et permettra de couvrir les besoins de financement de la Société jusqu'au premier trimestre 2020.

CHIFFRES CLES

Les tableaux suivants reprennent les éléments clés des résultats semestriels établis conformément aux normes comptables françaises, pour les exercices 2018 et 2017.

Eléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Total produits d'exploitation	815	357	458
Total charges d'exploitation	-19 923	-14 507	-5 416
<i>dont frais de Recherche et Développement</i>	-15 868	-10 846	-5 022
<i>dont frais administratifs et généraux</i>	-4 055	-3 661	-394
Résultat d'exploitation	-19 108	-14 150	-4 958
Résultat financier	-460	77	-537
Résultat courant	-19 568	-14 073	-5 495
Résultat exceptionnel	-23	159	-182
Impôts	3 769	2 692	1 077
Résultat de l'exercice	-15 823	-11 223	-4 600

9.2.1 Produits d'exploitation

Eléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Ventes de marchandises			
Production vendue			
Subventions d'exploitation	796	347	449
Autres produits	18	10	8
Total produits d'exploitation	815	357	458

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 liés à la Bpifrance. La Société a reçu de la part de la Bpifrance une subvention de 485 K€ en août 2018 au titre du franchissement de l'étape clé 1 du projet RNP-VIR. La Société ayant complété les objectifs liés à l'étape clé 2, la subvention à ce titre liée aux dépenses effectuées en 2018 d'un montant évalué à 311 K€ a été enregistrée dans les comptes. Le projet RNP-VIR vise à approfondir les méthodes de découverte de nouvelles molécules bloquant les mécanismes de reproduction des virus.

Autres produits

En 2018, les autres produits correspondent principalement aux transferts de charges d'exploitation, soit 18 K€ en 2018 dont 10 K€ liés à la prise en charge par l'assurance Solucia des frais d'avocats liés au contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet en 2018 et 8K€ liés aux avantages en nature (versus 9 K€ pour ce même poste en 2017).

9.2.2 Charges opérationnelles nettes par nature

Éléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Achats de matières premières	-68	-16	-52
Etudes externes	-10 999	-6 318	-4 681
Sous-Traitance générale	-114	-84	-30
Fournitures	-41	-35	-6
Loyers, maintenance et charges d'entretien	-477	-419	-58
Frais divers	-338	-302	-36
Documentation, Veille technologique et séminaires	-86	-88	2
Brevets	-542	-871	329
Honoraires	-2 388	-1 954	-434
Missions et déplacements	-324	-386	62
Autres achats et charges externes	-15 308	-10 456	-4 852
Impôts, taxes et versements assimilés	-65	-104	39
Salaires et traitements	-3 032	-2 670	-362
Charges sociales	-1 266	-1 112	-154
Dotations aux amortissements	-99	-93	-6
Autres charges	-86	-55	-31
Total charges d'exploitation	-19 923	-14 507	-5 416

Au 31 décembre 2018, les charges d'exploitation sont à -19,9 M€ versus -14,5 M€ au 31 décembre 2017. Les charges d'exploitation sont à 77% composées du poste « autres achats et charges externes ». 73% de ce montant concerne les études externes et sous-traitance (études cliniques, de toxicologie et de développement de procédés industriels) retraçant les principales études en cours.

Celles-ci portent notamment sur le produit ABX464 avec 3 études sur la rectocolite hémorragique (UC : Ulcerative Colitis) : une étude d'induction de phase 2a UC-101 achevée au Q3 2018, une étude de maintenance UC-102 actuellement en cours et une étude de phase 2b UC-103 lancée fin 2018 auxquelles s'ajoute l'étude de phase 2a 005 sur le HIV. Les études de toxicologie et celles visant à approfondir le mécanisme d'action de l'ABX464 viennent compléter les études cliniques sur l'ABX464. Les études liées au projet RNPVIR et sur l'ABX196 (hépatocarcinome avancé) avec des travaux visant à planifier une étude clinique de phase 1 / 2 pour le premier semestre 2019 complètent ce poste de dépenses.

La perte opérationnelle s'élève au 31 décembre 2018 à -19,1 M€ contre -14,2 M€ € en 2017, en hausse de -4,9 M€ due principalement à l'intensification des programmes de R&D sur le produit phare ABX464 et le projet RNP-VIR.

9.2.3 Résultat financier

Eléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Produits financiers	79	116	-37
Charges financières liées à l'emprunt Kreos	-469		-469
Charges financières autres	-70	-39	-31
Résultat Financier	-460	77	-537

Au 31 décembre 2018, les charges financières comprennent -469 K€ liés à l'emprunt Kreos perçu par ABIVAX fin juillet (partie principal) et début août (partie convertible). Ces charges se décomposent de la manière suivante : intérêts sur l'emprunt principal -268 K€, intérêts liés à l'emprunt convertible -67 K€ et frais liés à l'étalement sur la durée de l'emprunt des honoraires -134 K€. Les autres charges financières comprennent -56 K€ d'intérêts courus sur les contrats de financement par la BPI du projet CARENA (-31 K€ en 2017) et du projet RNP-VIR (-25K€ en 2018) et -14 K€ de perte de change (-8 K€ en 2017). Au 31 décembre 2018, les produits financiers se décomposent en 71 K€ d'intérêts créditeurs sur les comptes à terme et 8 K€ de gain de change, soit un total de 79 K€.

9.2.4 Résultat net

Eléments du Compte de Résultat en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Résultat courant avant impôts	-19 568	-14 073	-5 495
Résultat exceptionnel	-225	159	-384
Impôts sur les bénéfices (CIR)	3 970	2 692	1 278
Perte	-15 823	-11 223	- 4 600

Résultat exceptionnel

Au 31 décembre 2018, compte-tenu du cours de Bourse, la Société a comptabilisé des plus-values réalisées sur les cessions d'actions propres à hauteur de 35 K€ (338 K€ en 2017) et des moins-values réalisées sur les cessions d'actions propres à -151 K€ (-86K€ en 2017). Le cours de l'action au 31 décembre 2018 était de 11,84 €. La valeur boursière au 31 décembre 2018 des titres auto-détenus s'établit à 284 K€ soit au dessus de la valeur comptable de 180 K€. Une provision pour dépréciation de 91 K€ avait été constatée en 2017 concernant les titres auto-détenus. Elle a ainsi été reprise au 31 décembre 2018 et comptabilisé en produits exceptionnels. L'impact total du contrat de liquidité sur le résultat exceptionnel est ainsi de -25 K€.

L'entreprise a fait l'objet d'un contrôle fiscal en 2018 portant sur la période 01/01/2015 au 31/12/2016 et sur les crédits impôts recherche déposés en 2015, 2016 et 2017. Un accord préliminaire sur la conclusion de ce contrôle fiscal a été obtenu entre Abivax et le gouvernement français et l'accord officiel est en cours de finalisation par les autorités concernées. Ce contrôle a ainsi pour conséquence un impact global sur le résultat exceptionnel de -202 K€ de rectification effectuée par l'administration fiscale française. Le montant se détaille comme suit : -200 K€ d'amendes globales liées aux années 2015 et 2016, -5 K€ sur une omission de la taxe sur les salaires, -24 K€ d'amendes sur les déclarations omises liées aux jetons de présence partiellement compensé par une reprise de provision de +27 K€. Ce montant est enregistré en résultat exceptionnel. A ce montant vient s'ajouter une correction mineure de -12 K€ sur les déclarations du CIR 2014, 2015 et 2016 qui a été enregistré directement dans le compte CIR. L'impact total du contrôle fiscal sur les comptes 2018 est ainsi de -214 K€. Le résultat exceptionnel au 31 décembre 2018 est ainsi de -225 K€.

Impôts sur les bénéfices (CIR)

Le CIR pour l'année 2018 est estimé à 4 052 K€ auquel vient se retirer l'ajustement lié au contrôle fiscal (-12 K€) et un ajustement du montant reçu pour le CIR 2017 (-70 K€).

Résultat Net

La perte nette s'établit à -15,8 M€ en 2018 (-11,2 M€ sur la même période en 2017) et reflète le contrôle rigoureux des dépenses ainsi que l'intensification des recherches sur l'ABX464 et le projet RNP-VIR.

9.2.5 Principaux éléments bilanciaux sociaux de la Société ABIVAX

ACTIF	31/12/2018	31/12/2017	Variation
en milliers d'euros	Social	Social	
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles	32 005	32 005	-
Immobilisations corporelles	151	202	-51
Immobilisations financières	915	731	184
Total	33 071	32 939	132
Actif circulant			
Créances, Divers	2 536	-	2 536
Impôts	5 238	3 647	1 591
Instruments de trésorerie			
Valeurs mobilières de placement	5 006	15 151	-10 145
Disponibilités	7 996	1 881	6 115
Charges constatées d'avance	201	186	15
Acomptes versés sur commandes	-	12	-12
Total	20 977	20 876	101
Ecart de conversion actif			
Total Général	54 048	53 815	233
PASSIF			
en milliers d'euros	30/12/2018	31/12/2017	Variation
	Social	Social	
Capitaux propres	28 744	43 916	-15 172
Avances conditionnées	5 910	4 264	1 646
Provisions pour risques et charges	-	27	-27
Total	34 655	48 207	-13 552
Dettes			
Emprunt long terme	10 900	-	10 900
Intérêts sur emprunts	-	92	-92
Autres dettes financières	-	170	-170
Fournisseurs et comptes rattachés	6 654	4 219	2 435
Dettes fiscales et sociales	1 819	1 102	717
Autres dettes	19	22	-3
Total	19 392	5 604	13 788
Ecart de conversion passif	1	4	-3
Total Général	54 048	53 815	233

EXPOSÉ SUR LE BILAN AU 31/12/2018

Immobilisations incorporelles

Les actifs de la Société à la fin 2018 comportaient des survaleurs, classées en immobilisations incorporelles, résultant des apports de Wittycell (plateforme « stimulateur immunitaire » dont ABX196 est issue) et Splicos (plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » 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 modulation de la biogénèse d'ARN : ABX464, 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 décembre 2018.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'élèvent à 151 K€ au 31 décembre 2018 contre 202 K€ en 2017 et consistent principalement en matériel de recherche au laboratoire de Montpellier.

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€. Les premières opérations sur le titre de l'action d'ABIVAX via ce contrat ont été réalisées entre le 26 et le 29 juin 2015.

La Société détient, au 31 décembre 2018 et via ce contrat de liquidité 23 970 actions propres soit moins de 10% de son capital, pour un coût d'acquisition de 180 K€. Le solde du compte espèces chez le prestataire est de 426 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				1000
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	1 014	1 014
Plus ou Moins-values réalisées			252	
Solde au 31 décembre 2017	34 050	11	385	337
Achats	65 211	7,59	495	-495
Ventes	75 291	7,76	585	585
Plus ou Moins-values réalisées			-116	
Solde au 31 décembre 2018	23 970	8	180	426

*Valeurs moyennes, pour 2018 par exemple : 8 € = 180 K€/23970 titres

Le cours de l'action au 31 décembre 2018 était de 11,84 €. La valeur boursière au 31 décembre 2018 des titres auto-détenus s'établit à 284 K€ soit au dessus de la valeur comptable ou valeur d'acquisition de 180 K€. Une provision pour dépréciation de 91 K€ avait été constatée en 2017 concernant les titres auto-détenus. Elle a ainsi été reprise au 31 décembre 2018.

Créances, Divers & Impôts :

Les créances, divers et impôts à recevoir sont principalement composés de :

en milliers d'euros	Montant
Subventions/Avances Remboursables à recevoir	1 464
Frais émission et de sortie Kreos	1 072
Créances, Divers	2 536
Solde sur CIR 2014 à recevoir (intérêts moratoires inclus)	122
CIR estimé au 31/12/2018	4 051
CICE estimé au 31/12/2018	8
TVA déductible et crédits de TVA	960
Débiteurs divers	96
Impôts	5 238
Charges constatées d'avances	201
Total	7 975

Valeurs mobilières de placement :

Les valeurs mobilières de placement se décomposent :

en milliers d'euros	31/12/2018	Disponibilité immédiate	Disponibilité sous un mois
Comptes à terme	5 000	0	5 000
SICAV/OPCVM	6	6	
Disponibilités	7 996	7 996	
Total	13 002	8 002	5 000

Capital Social

Au 31 décembre 2018, le capital social de l'entreprise est à 101 991,89 euros. Ceci est détaillé au paragraphe 10.1 Informations sur les capitaux de la Société.

Avances conditionnées

La variation entre 2017 et 2018 se résume ainsi :

en milliers d'euros	Solde au 31/12/2017	Avances reçues	Avances à percevoir	Avances remboursées	intérêts sur année	Solde au 31/12/2018	Dont Avances	Dont intérêts
CARENA	2 300				31	2 331	2 187	144
Adjuvants vaccinaux	170			170		0		
EBOLA	300					300	300	
RNP-VIR	1 756	346	1 153		25	3 280	3 255	25
Total	4 526	346	1 153	170		5 911	5 742	169

En 2018, le solde de l'aide conjointe Bpifrance et FEDER concernant les adjuvants vaccinaux, soit 170 K€, a été remboursé par la Société. Par ailleurs, Abivax a reçu 346 K€ de subventions pour le passage avec succès de l'étape clé 1 du contrat RNP-VIR.

Emprunts et dettes financières – Autres

en milliers d'euros	Montant brut
Emprunts et dettes financières divers (*) (**)	10 900
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 654
Dettes fiscales et sociales	1 819
Autres dettes (***)	19
Total	19 392
(*) Emprunts souscrits en cours d'exercice	10 000
(**) 900 K€ relatifs aux frais de terminaison de l'emprunt souscrit auprès de Kreos Capital	900
(***) Dont envers les groupes et associés	

La dette financière de la Société est composée de l'emprunt souscrit auprès de Kreos Capital, détaillé au paragraphe 10.5. La dette financière au 31 décembre 2018 s'élève ainsi à 10,9 M€. Elle est composée de la tranche A de l'emprunt Kreos (10 M€) et des frais de terminaison de ce même emprunt (900 K€). Une seconde tranche, Tranche B, également d'une valeur de 10 M€, est tirable jusqu'au 15 juillet 2019 sous condition du lancement de l'étude de phase 2b dans la rectocolite hémorragique.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux de la Société

en milliers d'euros	Nombre d'actions émises	Capital	Primes	BCE/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 BSA/BCE	74 800	1				1
Emission de BSA/BCE				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/BCE	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/BCE	142 140	1	19			20
Emission de BSA				21		21
Equity line Kepler Cheuvreux	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
Augmentation de capital par exercice de BCE/BSA	204 960	2				2
Equity line Kepler Cheuvreux	90 000	1	629			630
Frais d'émission			-10			-10
Emission de BSA				30		30
Perte 2018					-15 823	-15 823
Au 31 décembre 2018	10 199 189	102	90 758	283	-62 398	28 744

Composition du capital social

L'exercice de 1 BCE-2016-1 en date du 14 février 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01 € pour le porter de 99 042,29 € à 99 042,30 €.

L'exercice de 400 BCE-2014-2 en date du 20 mars 2018 donnant lieu à la création de 40.000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 400 € pour le porter de 99 042,30 € à 99 442,30 €. L'exercice de 1 BCE 2016-1 en date du 20 mars 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01 € pour le porter de 99 442,30 € à 99 442,31 €.

L'exercice de 699.5 BCE-2014-4 en date du 13 juin 2018 donnant lieu à la création de 69 950 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 699,50 € pour le porter de 99 442,31 € à 100 141,81 €. L'exercice de 1 BCE-2016-1 en date du 13 juin 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01 € pour le porter de 100 141,81 € à 100 141,82 €.

L'exercice de 950 BCE-2014-2 en date du 23 juillet 2018 donnant lieu à la création de 95 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 950 € pour le porter de 100 141,82 € à 101 091,82 €.

L'exercice de 5 BCE 2016-1 en date du 4 décembre 2018 donnant lieu à la création de 5 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,05€ pour le porter de 101 091,82 € à 101 091,87 €.

L'exercice de 1 BCE 2014-6 en date du 12 décembre 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01€ pour le porter de 101 091,87 € à 101 091,88 €.

L'exercice de 1 BCE 2016-1 en date du 18 décembre 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01€ pour le porter de 101 091,88 € à 101 091,89 €.

L'exercice de 90 000 bons par KEPLER CHEUVREUX au cours du second semestre 2018 donnant lieu à la création de 90 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 900 € pour le porter de 101 091,89 € à 101 991,89 €.

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

Au 31/12/2018	Nombre d'actions	% non dilué (capital)
Holding Incubatrice Medical Devices	128 800	1,26%
Truffle Capital	4 869 594	47,74%
Direction	227 562	2,23%
Conseil d'administration	446 011	4,37%
Salariés	9	0,00%
Consultants**	288	0,00%
Autres*	868 916	8,52%
Auto contrôle	23 970	0,24%
Flottant	3 634 039	35,63%
Total	10 199 189	100,00%

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

** Autres : les actionnaires minoritaires historiques ou titulaires de BSA/BCE, Kepler Cheuvreux (sur la base de la déclaration de franchissement de seuil du 12 septembre 2018), 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 ou BCE et bons de souscription d'actions ou BSA). Sur la base des capitaux propres au 31 décembre 2018, et dans l'hypothèse où tous les instruments dilutifs valides à la même date seraient exercés, les capitaux propres par action au 31 décembre 2018 sont de 2,82 € pour 10 199 189 actions. Après dilution (soit avec 1 566 312 actions supplémentaires), ils seraient de 2,44 € pour 11 765 501 actions.

10.2 Flux de trésorerie

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie :

en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Flux de trésorerie liés à l'exploitation			
Résultat d'exploitation (1)	-19 108	-14 150	-4 958
Autres résultats d'exploitation*	27	-	27
Résultat d'exploitation (2)	-19 081	-14 150	-4 931
+ Amortissements provisions (à l'exclusion des provisions sur actif circulant)	71	93	-22
- Variation des créances d'exploitation	12	724	-712
+ Variation des dettes d'exploitation	2 435	1 647	788
= Flux net de trésorerie d'exploitation	-16 563	-11 686	-4 877
- Frais financiers liés à l'emprunt Kreos	-369		-369
- Frais financiers liés aux pertes de change	-14	-8	-6
+ Produits financiers	79	116	-37
- Charges exceptionnelles liées à l'activité		-1	1
- Variation des autres créances liées à l'activité	1 879	2 979	-1 100
+ Variation des autres dettes liées à l'activité	385	152	233
= Flux Net de trésorerie généré par l'activité (A)	-14 603	-8 449	-6 154
Flux de trésorerie lié à l'investissement			
- Acquisitions d'immobilisations	-763	-979	216
+ Cessions d'immobilisations	587	1 014	-427
+ Réduction d'immobilisations financières	12	40	-28
+/- Variation des dettes et créances relatives aux investissements	-89	-180	91
= Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)	-254	-105	-149
Flux de trésorerie lié au financement			
+ Augmentation de capital en numéraire et versements par les associés	652	628	24
+ Emissions d'emprunts et avances remboursables encaissées	10 346	2 056	8 290
- Remboursements d'emprunts et avances remboursables	-170	-85	-85
+/- Variation des dettes et créances relatives aux opérations de financement	-	-	-
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations de financement (C)	10 828	2 599	8 229
Variation de trésorerie (A+B+C)	-4 030	-5 955	1 925
+ Trésorerie d'ouverture	17 032	22 987	-5 955
= Trésorerie de clôture	13 002	17 032	-4 030

*Résultat d'exploitation propre à une reprise de provision fiscale (+27 K€)

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 est de 2 102 K€.

La variation de trésorerie en 2018 est de -4 030 K€. Cette même variation était -5 955 K€ en 2017.

En 2018, les flux de trésorerie liés à l'exploitation sont principalement impactés par le résultat d'exploitation de -19,1 M€ lié aux charges opérationnelles dues aux activités de R&D sur l'ABX464 et au développement du projet RNP-VIR. La consommation de trésorerie liée à l'exploitation est de -16 563 K€.

Les variations du flux de trésorerie liées à l'investissement en 2018 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 la première tranche de l'emprunt auprès de Kreos Capital (10 000 K€), de l'avance remboursable du projet RNP-VIR (346 K€) par la BPI, du remboursement de l'aide conjointe Bpifrance et FEDER concernant les adjuvants vaccinaux et à l'utilisation de l'equity line Kepler Cheuvreux (619 K€).

10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

10.3.1 Dettes Financières

en milliers d'euros	Montant brut
Emprunt Kreos	10 000
Prime de sortie	900
Total	10 900

en milliers d'euros	Capital	Intérêts & Honoraires
2018	0	-536
2019	-1 057	-728
2020	-2 132	-638
2021	-2 309	-461
2022	-4 501	-1 156
Total	-10 000	-3 520

La dette financière de la Société est composée de l'emprunt souscrit auprès de Kreos Capital, détaillé au paragraphe 10.5. La dette financière au 31 décembre 2018 s'élève ainsi à 10,9 M€. Elle est composée de la tranche A de l'emprunt Kreos (10 M€) et des frais de terminaison de ce même emprunt (900 K€).

Les conditions de remboursement de la tranche A de l'emprunt Kreos sont les suivantes : chaque tranche porte un intérêt annuel de 8% plus 3 mois Euribor avec une valeur plancher à 8% et une valeur plafond à 9%, le remboursement du capital est différé d'un an pour la tranche A. Pour celle-ci, les intérêts sont remboursés en 54 mensualités (4 ans et demi) et le capital en 42 mensualités (3 ans et demi). Le détail des dettes financières est présenté à la note 9 du paragraphe 20.1.1.

10.3.2 Avances remboursables

Sur l'année 2018, ABIVAX a reçu 346 K€ d'avances remboursables concernant le passage de l'étape clé 1 du projet RNP-VIR et a remboursé 170 K€ correspondant à l'aide conjointe Bpifrance et Feder (A 10 06 002G) qui est aujourd'hui intégralement remboursée. 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 2018 :

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 K€) et a intégralement remboursé en 2018 ce montant.

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 avec le composé ABX464 comportant un total de 3,8 M€ d'avances conditionnées assimilées à des fonds propres. Les aides sont débloquées au fur et à mesure de l'avancée du projet. Sauf échec du programme, le remboursement de l'avance reçue est prévu sur 5 ans à compter du 30 juin 2023. 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 d'avances remboursables d'un montant global maximum de 6,3 M€ en vue d'approfondir les méthodes de découverte de nouvelles molécules visant au traitement de maladies infectieuses virales par le développement de la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN ». Le remboursement de ces fonds est réparti sur cinq années à compter de 2022.

Le contrat d'aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie concernant le projet Ebola accordé le 2 juin 2017 est constitué d'avances remboursables (conditionnées au succès) d'un montant global maximum de 390 000 euros pour ABIVAX sur une durée de deux ans.

Tableau de remboursement des avances remboursables BPI

en milliers d'euros	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
CARENA (Avances Remboursables)					-300	-500	-750	-1100	-1747
RNP-VIR (Avances Remboursables)				-1 644	-1 644	-1 644	-1 644		
Ebola	-20	-50	-70	-90	-105	-55			
Total BPI	-20	-50	-70	-1 734	-2 049	-2 199	-2 394	-1 100	-1 747

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 :

Crédit Impôt Recherche (CIR)

La Société ayant une activité de recherche et développement, elle bénéficie du crédit d'impôt recherche.

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€. Celui-ci a été ajusté à 2 563 K€ et intégralement reçu en août 2018. Le CIR 2018 au 31 décembre 2018 est estimé à 4 052 K€.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi a été estimé pour l'année 2018 sur la base des rémunérations éligibles sur cette période, pondérée de l'impact des bonus provisionnés à cette même date. Il a été estimé 7 K€ et a été constaté en autres créances et au crédit des charges sociales sur la période.

Financement par Bpifrance

Le programme de développement ABX464 fait l'objet d'un soutien financier important de la part de Bpifrance (projet CARENA) et a franchi avec succès l'étape clé n°1 en août 2014 et l'étape-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 (étape clé 1) et EC2 (étape clé 2).

Le programme 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€ et en juillet 2018 un deuxième versement de 0,8 M€ correspondant au franchissement avec succès de l'étape clé 1.

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 le montant de 300 K€ a été perçue en 2017. 90 K€ reste à percevoir en 2019.

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))

en milliers d'euros	Solde au 31/12/2018	2019	2020	2021	2022
CARENA (Subventions)	1 187			210	
CARENA (Avances Remboursables)	2 187	264		1379	
RNP-VIR (Subventions)	832	311	414	96	458
RNP-VIR (Avances Remboursables)	2 102	1 153	1 154	167	1722
Aide Bpifrance & Région Occitanie (Avances Remboursables)	300	90			
Total BPI	6 608	1 818	1 568	1 852	2 180

Financement Kreos

ABIVAX a annoncé le 25 juillet 2018 avoir signé un financement par emprunt structuré de 20 millions d'euros avec Kreos Capital. Ce financement comprend deux tranches de 10 millions d'euros chacune (avec 8 millions d'euros d'obligations et 2 millions d'euros d'obligations convertibles) : une première tranche immédiatement versée à l'été 2018 (partie obligation en juillet 2018 et partie convertible en août 2018). La seconde tranche, tranche B, également d'une valeur de 10 millions d'euros, a fait l'objet d'un amendement en janvier 2019 avec un tirage potentiel prévu mi-juillet 2019, sous condition de l'accord du comité d'éthique et des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 2b sur la rectocolite hémorragique dans au moins un pays. Cette condition levée, l'émission de l'emprunt est conditionnée au bon-vouloir de la Société.

Dans le cadre du financement par emprunt, Kreos pourra également recevoir des bons de souscriptions d'action (« BSA ») ABIVAX, pour une valorisation maximale allant jusqu'à 1,6 million d'euros. Dans ce contexte, deux tranches de 800 K€ pourront être exercées en même temps que les obligations. Le paiement de la première tranche a été effectivement reçu par ABIVAX au cours de l'été 2018. Les conditions de remboursement de la tranche A de l'emprunt Kreos sont les suivantes : chaque tranche porte un intérêt annuel de 8% plus 3 mois Euribor avec une valeur plancher à 8% et une valeur plafond à 9%. Le remboursement du capital est différé d'un an pour la tranche A. Pour celle-ci, les intérêts sont remboursés en 54 mensualités (4 ans et demi) et le capital en 42 mensualités (3 ans et demi).

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 garante de la transaction, s'est engagée 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 (20 000 titres émis) et en octobre 2017 (40 000 titres émis) et a permis de libérer un montant de 0,6 M€. En 2018, 10 000 titres en juillet (générant 69 K€) et 80 000 titres en septembre (générant 550 K€) ont été exercés. Au 31 mars 2019, il reste 820 000 titres, soit une valeur potentielle de 6,9 M€ (hypothèse de cours à 9€). ABIVAX conserve la possibilité de suspendre ou de 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.

Conclusion

La Société considère qu'avec ses ressources disponibles, auxquelles viendront s'ajouter les subventions et avances remboursables BPI (estimées à 1 464 K€ pour l'étape clé 2 de RNP-VIR), le Crédit d'Impôt Recherche (estimé à 4 052 K€ en 2018), l'obtention de la deuxième tranche de l'emprunt Kreos Capital (Celle-ci a fait l'objet d'un amendement en janvier 2019 avec un tirage potentiel jusqu'à mi-juillet 2019, sous condition de l'accord du comité d'éthique et de régulation du premier pays pour le lancement de la phase 2b sur la rectocolite hémorragique) et la ligne de financement en fonds propres souscrite auprès de Kepler Cheuvreux (820 000 titres disponibles), elle est en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au premier trimestre 2020.

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 « Modulation de la biogénèse d'ARN », « 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 de Montpellier concernant la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN », accords avec Scripps Research Institute, l'Université de Brigham Young concernant la plateforme « Stimulations Immunitaires ») et pour permettre à la Société de compléter son portefeuille de candidats-médicaments en phases précliniques et cliniques.

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 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 candidats-médicaments qui en découlent sont globalement protégés par des brevets sur les marchés clefs de la Société.

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 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.

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 « Modulation de la biogénèse d'ARN » 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.

11.2.3 Plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »

La plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » 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).

ABX464 est aujourd'hui en développement clinique dans deux indications : inflammation et VIH. Sur l'inflammation, l'étude clinique de phase 2a initiée en 2017 sur la rectocolite hémorragique a donné de premiers résultats cliniques probants lors d'une phase d'induction de deux mois en septembre 2018. Ces résultats ont été confirmés par les résultats de la phase de maintenance à six mois obtenus en mars 2019. Le démarrage d'une phase 2b dans la rectocolite hémorragique, ainsi que deux phases 2a dans la Maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde sont en cours. Sur l'indication VIH, deux essais de phase 1 ont été finalisés en 2015. Une première phase 2a (Ile Maurice - Thaïlande) a été finalisée début 2016 et a donné une première preuve de l'activité antivirale d'ABX464 et une deuxième étude de phase 2a a été initiée en 2016. Les premiers résultats de cette étude ont été communiqués le 2 mai 2017 indiquant un impact important de l'ABX464 sur les cellules réservoirs sanguines. Une étude spécifique sur le mécanisme d'action a débuté en Espagne (étude dite « compartimentale ») en avril 2017 sur les cellules réservoirs intestinales. Les résultats sur la première cohorte de patients communiqués en septembre 2017 confirment un impact important de l'ABX464 sur les cellules réservoirs sanguines, renforcés par les résultats seconde cohorte en juillet 2018 dans les cellules réservoirs sanguines et des tissus rectaux. Le démarrage de phase 2b dans l'indication VIH est planifié au second semestre 2019, sous réserve d'un financement tiers à obtenir.

De plus, plusieurs cribles de la chimiothèque ont été réalisés contre différents types de virus. Les résultats ont notamment permis d'identifier des molécules actives contre les virus de la Dengue, la grippe et du VRS (Virus Syncytial Respiratoire).

Cette plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » est protégée par 23 familles de brevets détenus en copropriété par ABIVAX et des centres de recherches français (tableaux 1 à 19), ou concédés à ABIVAX dans le cadre d'accord de licence (tableaux 20 à 23). Les informations principales sont décrites dans les tableaux ci-dessous :

Brevets de la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » détenus en copropriété par ABIVAX

• Tableau 1

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
MALADIES GENETIQUES RESULTANT D'ANOMALIES DEPISSAGE	ABIVAX + CNRS + INSITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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		En cours de délivrance	
			MEXIQUE (DIV2)	14/06/2010		En cours de délivrance	
			MEXIQUE (DIV3)	14/06/2010		En cours de délivrance	
			MEXIQUE (DIV4)	14/06/2010		Déposé	
			AUSTRALIE	14/06/2010	20/08/2015	Délivré	
			CANADA	14/06/2010		En cours d'examen	
			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		En cours de délivrance	
			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	24/01/2018	Délivré	
			CUBA (DIV3)	14/06/2010	23/01/2018	Délivré	
			CUBA (DIV4)	14/06/2010	23/01/2018	Délivré	
			BRESIL	14/06/2010		Examen en cours	
			COREE DU SUD	14/06/2010		abandonnée	
			COREE DU SUD DIV1	14/06/2010		Délivré	
			COREE DU SUD DIV2	14/06/2010		En cours d'examen	
			COREE DU SUD DIV3	14/06/2010		En cours d'examen	
			COREE DU SUD DIV4	14/06/2010		En cours d'examen	
			COREE DU SUD DIV5	14/06/2010		En cours d'examen	
			COREE DU SUD DIV6	14/06/2010		publiée	
			COREE DU SUD DIV7	14/06/2010		publiée	
			COREE DU SUD DIV8	14/06/2010		publiée	
			COREE DU SUD DIV9	14/06/2010		publiée	
			COREE DU SUD DIV10	14/06/2010		publiée	
			CHINE	14/06/2010	18/02/2015	Délivré	
			CHINE (DIV1)	14/06/2010		Délivré	
			CHINE (DIV2)	14/06/2010		Délivré	
			CHINE (DIV3)	14/06/2010		En cours de délivrance	
			CHINE (DIV4)	14/06/2010		Délivré	
			CHINE (DIV5)	14/06/2010		Examen en cours	
			CHINE(DIV6)	14/06/2010		Examen en cours	
			CHINE(DIV7)	14/06/2010		Examen en cours	
			CHINE(DIV8)	14/06/2010		déposée	
			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				
HONG-KONG div 8	14/06/2010		Déposé				

• Tableau 2

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
INHIBITEURS DE L'EPISSAGE	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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)	14/06/2010	03/10/2018	Délivré	
			Mexique (DIV2)	14/06/2010		Déposée	
			AUSTRALIE	14/06/2010	03/09/2015	Délivré	
			CANADA	14/06/2010		Examen en cours	
			RUSSIE	14/06/2010	20/02/2016	Délivré	
			AFRIQUE DU SUD	14/06/2010	27/09/2013	Délivré	
			INDE	14/06/2010		Examen en cours	
			EUROPE	14/06/2010		Examen en cours	
			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		Examen en cours	
			JAPON (DIV5)	14/06/2010		Publiée	
			JAPON (DIV6)	14/06/2010		Publiée	
			JAPON (DIV7)	14/06/2010		Publiée	
			USA	14/06/2010	29/09/2015	Délivré	
			USA_CONT 1	14/06/2010	06/03/2018	Délivré	
			USA_CONT 2	14/06/2010	10/07/2018	Délivré	
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	28/10/2016	Délivré				

• Tableau 3

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
INHIBITEURS DE L'EPISSAGE (autres retrovirus)	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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		Examen en cours	
			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	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
APPLICATION CANCER	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Phase Nationale de la demande PCT/IB2010/052650 du 14 juin 2010	MEXIQUE	14/06/2010	29/01/2018	Délivré	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		Examen en cours	
			CANADA	14/06/2010	05/12/2017	Délivré	
			CANADA (DIV1)	14/06/2010		Examen en cours	
			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		Délivrance en cours	
			EUROPE DIV1	14/06/2010		déposée	
			EUROPE DIV2	14/06/2010		déposée	
			JAPON	14/06/2010	18/11/2016	Délivré	
			JAPON (DIV1)	14/06/2010		Abandonnée	
			JAPON (DIV2)	14/06/2010	11/05/2018	Délivré	
			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	
			USA CONT3	14/06/2010		Délivrance en cours	
			CUBA	14/06/2010	27/08/2015	Délivré	
			BRESIL	14/06/2010		Examen en cours	
			COREE DU SUD	14/06/2010	18/08/2017	Délivré	
			COREE DU SUD DIV1	14/06/2010	30/05/2018	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	26/10/2016	Délivré				

• Tableau 5

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
CHAINES LATERALES HIV	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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 (Belgique, Islande, Croatie, Grèce, Finlande, Espagne, Danemark, Allemagne, Suisse/Lichtenstein, Autriche, Irlande, Grande-Bretagne, Italie, Portugal, Norvège, Suède, Turquie, Pays-Bas, Monaco, Luxembourg, Pologne, France)	13/12/2011		Délivré	
			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	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
P53/SELECTION PF3	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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 thérapeutiques affectant l'expression et/ou l'activité de p53
			USA	02/04/2012	13/02/2018	Délivré	
			USA(DIV1)	02/04/2012		Examen en cours	

• Tableau 7

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
RBM39	ABIVAX	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	01/11/2017	Délivré	
			Allemagne			Délivré	
			Italie			Délivré	
			Espagne			Délivré	
			France			Délivré	
			GRANDE BRETAGNE			Délivré	
			USA	04/03/2013	31/01/2017	Délivré	

• Tableau 8

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Phc-N-PhC Invasion Cancer	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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		Délivré	
			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/lichtenstein	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	15/05/2018	Délivré	
			USADIV			Examen en cours	
			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	01/12/2017	Délivré				

• Tableau 9

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
miRNA / Biomarqueur	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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		Examen en cours	
			AFRIQUE DU SUD	17/01/2014	28/09/2016	Délivré	
			INDE	17/01/2014		Examen en cours	
			EUROPE	17/01/2014		Délivré	
			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	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
MIR 124 Inflammation	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Phase Nationale de la demande PCT/EP2015/06645 8 du 17/07/2014	Mexique	17/07/2015		Déposé	Dérivés de quinoline pour le traitement des maladies inflammatoires
			AUSTRALIE	17/07/2015		Examen en cours	
			CANADA	17/07/2015		Déposé	
			RUSSIE	17/07/2015		Examen en cours	
			AFRIQUE DU SUD	17/07/2015		délivrance 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		Examen en cours	
			COREE DU SUD	17/07/2015		Déposé	
CHINE	17/07/2015		Déposé				
HONG-KONG	17/07/2015		Déposé				

• Tableau 11

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Molécule 822	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Phase Nationale de la demande PCT/EP2015/06645	EUROPE (france, allemangne, Espagne, Grande-Bretagne, Italie)	17/07/2015		Délivré	Dérivés de quinoline pour le traitement des maladies inflammatoires et du SIDA
			USA	17/07/2015	19/09/2018	Réponse lettre officielle	

- Tableau 12

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Métabolite ABX464	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Phase Nationale de la demande PCT/EP2015/06645 8 du 17/07/2014	EUROPE	19/02/2016		Examen en cours	Nouveaux dérivés de quinoline pour le traitement du SIDA
			BRESIL	19/02/2016		Examen en cours	
			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		En attente de délivrance	
JAPON	19/02/2016		Déposé				

- Tableau 13

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
CBC Criblage	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Phase Nationale de la demande PCT/EP2016/05353 3 du 19/02/2016	CHINE	19/02/2016		Examen en cours	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		Examen en cours	

- Tableau 14

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
ABX464 patients résistants	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Phase Nationale de la demande PCT/EP2016/05353 5 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		En attente de délivrance	

- Tableau 15

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
COMPOSES CONTRE INFECTIONS CAUSEES PAR UN VIRUS A ARN-1	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER		EUROPE	09/07/2018		examen en cours	Molécules pour le traitement des infections causées par un virus à ARN Baltimore groupe IV ou V

- Tableau 16

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
COMPOSES CONTRE INFECTIONS CAUSEES PAR UN VIRUS A ARN-2	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER		EUROPE	09/07/2018		examen en cours	Molécules pour le traitement des infections causées par un virus à ARN Baltimore groupe IV ou V

• Tableau 17

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Biomarqueurs, inflammation, cancer, infection virale	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER		EUROPE	20/12/2018		déposé	Biomarqueurs, inflammation, cancer, infection virale

• Tableau 18

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
Cancer	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER		EUROPE	20/12/2018		déposé	Molécules pour traiter le cancer ou dysplasie

• Tableau 19

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
inflammation bis	ABIVAX + CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER		EUROPE	20/12/2018		déposé	Molécules pour traiter des inflammations

Brevets de la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » licenciés à ABIVAX :

• Tableau 20

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
ELLIPTICIN SPLICEOSOME ET EPISSAGE	CNRS + INSTITUT CURIE + UNIVERSITE DE MONTPELLIER	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'indolol 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 21 :

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
INHIBITEUR DU NMD	CNRS + INSTITUT CURIE	Phase Nationale de la demande PCT/EP2008/05202 5 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 22

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	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	Phase Nationale de la demande PCT/EP/2009/05028 0 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		Délivré	
			CANADA (DIV2)	12/01/2009		examen en cours	
			CANADA (DIV3)	12/01/2009		Délivré	
			USA	12/01/2009	10/12/2013	Délivré	
			USA (DIV)	12/01/2009	12/01/2016	Délivré	
			US (CONT)	12/01/2009		Délivré	
			US	12/01/2009		publiée	
			EUROPEEN	12/01/2009		Réponse lettre officielle	
			EUROPEEN DIV1	12/01/2009		Déposée	
			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 23

FAMILLE DE BREVET	TITULAIRES	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

11.2.4 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 « ABX196 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 24

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	
			Brésil	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 25

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 WO2009/060086	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 26

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*	WO 2014/067995	Europe	30/10/2013	11/10/2017	Abandonné	Méthode de preparation 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 Téchque	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		Abandonnée				
Chine	19/12/2018		Examen en cours				
Cuba	30/10/2013		28/12/2018	Délivré			
USA	30/10/2013			Examen en cours			
Russie	30/10/2013		24/07/2018	Délivré			
Inde	30/10/2013		03/12/2018	Délivré			
Israël	30/10/2013		25/03/2018	Délivré			
Japon	30/10/2013		12/05/2017	Délivré			
Mexique	30/10/2013			Accepté			
Argentine	30/10/2013			Examen en cours			

• Tableau 27

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	Phases nationales de la demande PCT WO 2018/05078 2	Europe	14/09/2016		Abandonné	Combinaison de ABX 196 dans le cancer
			PCT	14/09/2017		Engagé	
			EUROPE	14/09/2017		Examen en cours	
			SOUTH AFRICA	14/09/2017		Examen en cours	
			AUSTRALIA	14/09/2017		Examen en cours	
			BRAZIL	14/09/2017		Examen en cours	
			CANADA	14/09/2017		Examen en cours	
			SOUTH KOREA	14/09/2017		Examen en cours	
			CUBA	14/09/2017		Examen en cours	
			USA	14/09/2017		Examen en cours	
			RUSSIAN FEDERATION	14/09/2017		Examen en cours	
			INDIA	14/09/2017		Examen en cours	
			ISRAEL	14/09/2017		Examen en cours	
			JAPAN	14/09/2017		Examen en cours	
MEXICO	14/09/2017		Examen en cours				

Brevets de la plateforme « Stimulation Immunitaire » licenciés à ABIVAX

- Tableau 28 :

FAMILLE DE BREVET	DEPOSANT	PCT	PAYS	Date de dépôt	Date de délivrance	Etat du dossier	Protection
6"-amino-6"-deoxy-galactosylceramides	Brigham et al.	Phases nationales de la demande PCT WO 2004/094444	USA USA USA USA CANADA	21/07/06 24/11/09 02/08/11 20/05/13	12/01/10 02/08/11 21/05/13 06/02/14	Délivré Délivré Délivré Délivré Délivré	Protection des composés de la famille ABX114 et ABX196

11.2.5 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 29 :

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	Phase nationales PCT/WO/2017/211843	USA	07/06/2016		Sous examination	Utilisation et fabrication d'anticorps polyclonaux ciblant le virus EBOLA

11.2.6 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 « Modulation de la biogénèse d'ARN »	23	141	98
Plateforme « Stimulation Immunitaire »	5	102	21
Plateforme « Anticorps Polyclonaux »	1		1
TOTAL	29	243	120

11.2.7 Litiges

A ce jour, aucun litige portant sur des brevets (ou demandes de brevets) 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 Contrats de collaboration, recherche et développement, de licences et d'options de licence avec la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »

Contrat de licence exclusive avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier et l'Institut Curie

Le 4 décembre 2008, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier et l'Institut Curie ont accordé à ABIVAX 3 licences exclusives. Ces licences portent sur 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 3 accords de licence donnent accès à ABIVAX aux brevets et demandes de brevets détaillés dans les tableaux 20 à 22 présentés ci-dessus.

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 23 présenté ci-dessus.

En contrepartie des droits de licence qui lui sont concédés au titre de l'accord, ABIVAX doit verser au (x) concédant (s) :

- Des milestones à différentes étapes de développement clinique et règlementaire 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.

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 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 (voir *supra*).

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.

Contrat de collaboration de recherche avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier et l'Institut Curie

Concomitamment au contrat cadre de collaboration de recherche portant sur la 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 2019).

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 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.

Les travaux menés conjointement par ABIVAX, le CNRS, l'Université de Montpellier et l'Institut Curie ont aboutis aux brevets et demandes de brevets détaillés dans les tableaux 1 à 19 présentés ci-dessus.

Contrat de recherche et développement et d'option de licence avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Université de Montpellier et la société Theradiag

Le CNRS, l'Université de Montpellier et les sociétés ABIVAX et Theradiag ont mis en place un projet collaboratif dénommé « CARENA » en vigueur depuis le 8 février 2013 afin d'effectuer ensemble des programmes de recherche et développement dans les domaines de l'obésité, du VIH et du HTLV-1, en lien avec le financement obtenu via le projet « CARENA » de Bpifrance. 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. Ce contrat relatif au projet « CARENA » est en cours de prolongation jusqu'au 8 février 2021 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 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.

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 couvert par la licence
- 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.

11.3.2 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 donne accès à Abivax aux brevets détaillés dans le tableau 28 présenté 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 et 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 0,89% du capital non dilué de la Société).

Le contrat prendra fin à l'échéance du dernier brevet licencié 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.

11.4 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 décembre 2019	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 En attente de réception du certificat d'enregistrement	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 2019

Janvier 2019	<p>Abivax organise un événement KOL à Genève concernant son candidat thérapeutique ABX464 pour la rectocolite hémorragique</p> <p>Abivax publie dans la revue Nature Scientific Reports le mécanisme d'action exceptionnel d'ABX464, conjointement anti-inflammatoire et antiviral</p>
Février 2019	<p>Abivax présente les dernières données cliniques et de mécanisme d'action de sa molécule principale ABX464, à l'occasion de deux conférences à venir (Bermuda Principles - Impact on RNA Processing & Disease 2019 et European Life Sciences CEO Forum)</p>
Mars 2019	<p>Abivax sélectionnée pour une présentation orale d'ABX464 lors de la Conference Digestive Disease Week (DDW) aux Etats-Unis</p> <p>Abivax dévoile les bons résultats à 6 mois de son étude de maintenance de phase 2a avec ABX464 dans la rectocolite hémorragique, lors d'une présentation orale au Congrès annuel European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)</p>

Depuis le début de l'exercice 2019, après avoir apporté un éclairage approfondi sur le mécanisme d'action de la molécule ABX464 dans une publication scientifique de premier plan, la Société a donc dévoilé les résultats à 6 mois très positifs de l'étude de maintenance de phase 2a d'ABX464 dans la rectocolite hémorragique, dont les résultats complets à 12 mois devraient être connus d'ici la fin de l'année.

De plus, ABIVAX prépare activement le lancement de trois études cliniques complémentaires dans les maladies inflammatoires au cours du premier semestre 2019 :

- Une étude clinique de phase 2b dans la rectocolite hémorragique
- Une étude clinique de phase 2a dans la Maladie de Crohn
- Une étude clinique de phase 2a dans la polyarthrite rhumatoïde

A ce jour, l'intégralité des programmes est en cours d'exécution et devrait livrer progressivement ses résultats au cours de l'année 2020.

Enfin, ABIVAX est en cours de préparation d'une étude clinique de phase 1/2 d'ABX196 en oncologie aux Etats-Unis, dans le cancer hépatocellulaire en association avec les checkpoint inhibitors, dont l'initiation est prévue à la fin de premier semestre 2019 et dont les premiers résultats devraient être connus en fin d'année 2020.

12.2 Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

En 2019, la Société prévoit d'atteindre les objectifs suivants :

Plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN » :

- Publication des résultats complets après un an de traitement de l'étude de phase 2a de maintenance dans la rectocolite hémorragique au second semestre 2019
- Début d'une étude clinique de phase 2b portant sur l'ABX464 dans le traitement de la rectocolite hémorragique au premier semestre 2019
- Début d'une étude clinique de phase 2a portant sur l'ABX464 dans le traitement de la Maladie de Crohn au premier semestre 2019
- Début d'une étude clinique de phase 2a portant sur l'ABX464 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au premier semestre 2019
- Poursuite des travaux de caractérisation du mécanisme d'action anti-inflammatoire d'ABX464, tout au long de l'année 2019
- Début de la phase finale d'identification pour la molécule ciblant le VRS d'ici la fin du second semestre 2019

Plateforme « Stimulation Immunitaire » :

- Dépôt d'une demande de nouveau médicament expérimental auprès de la Food and Drug Administration américaine pour l'ABX196 au premier semestre 2019
- Début d'une étude clinique de phase 1/2 de preuve de concept portant sur l'ABX196 dans le traitement du cancer hépatocellulaire en association avec les checkpoint inhibitors au premier semestre 2019

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 21.3 « Acte constitutif et statuts » et à la section 16.3 « Conseil d'administration et 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 huit 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. Renouvelée par l'assemblée générale mixte en date du 15 juin 2018 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 2021.	Membre du comité d'audit
Monsieur Claude Bertrand	Administrateur	Oui	Nommé administrateur par l'assemblée générale en date du 11 mars 2014. Renouvelé par l'assemblée générale mixte en date du 15 juin 2018 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 2021.	Membre du comité d'audit
Monsieur Jean-Jacques Bertrand	Administrateur	Oui	Nommé administrateur par l'assemblée générale en date du 11 mars 2014. Renouvelé par l'assemblée générale mixte en date du 15 juin 2018 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 2021.	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 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. Renouvelée par l'assemblée générale mixte en date du 15 juin 2018 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 2021.	

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.

Lors de la réunion du conseil d'administration du 21 décembre 2018, le conseil a pris acte de la démission de Madame Dominique Costantini de ses fonctions d'administrateur de la Société. Le conseil n'a pas, à la date du présent document de référence, coopté d'administrateur en remplacement de Madame Dominique Costantini.

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.

A la date du présent document de référence, le conseil d'administration compte 8 membres dont 3 femmes. La Société veille particulièrement à l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du

conseil d'administration. La nomination d'une nouvelle administratrice en remplacement de Madame Dominique Costantini sera ainsi effectuée dans les mois à venir afin de se conformer aux dispositions de l'article L.225-18-1 du Code de commerce.

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 Corinna zur Bosen-Thomas: Clemensstr. 34, 80803 Muenchen, Allemagne
- 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
- 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	<p>Mandats de direction :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Directeur général et administrateur • Gérant <p>Mandats d'administrateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur • Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur 	<p>SOCIETES FRANCAISES</p> <p>Truffle Capital SAS</p> <p>Nakostech SARL</p> <p>Deinove SA</p> <p>Carmat SA</p> <p>Pharnext SAS</p> <p>Kephalios</p> <p>Epygon</p> <p>Myopowers</p> <p>Kardiozis</p>
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 conseil d'administration 	<p>Neovacs SA</p> <p>Viroxis SAS</p>

- Vice-Président

Mandats d'administrateur :

- Administrateur
- Administrateur

Monsieur Antonino Ligresti (représentant permanent de Santé Holding SRL)

Mandats de direction / d'administrateur :

- Administrateur unique

Monsieur Christian

- Administrateur

Pierret en tant que représentant de Truffle Capital

- Représentant permanent de Truffle Capital, Administrateur
- Administrateur

Madame Carol L. Brosgart

Mandats de direction / d'administrateur :

- Membre du comité de direction
- Membre du comité exécutif et membre du comité de direction du Groupe Hépatite B
- Administrateur et membre du comité scientifique
- Administrateur
- Président du conseil consultatif scientifique
- Administrateur
- Administrateur et membre conseil consultatif médical et scientifique

Brive Rugby SAS

Pierre Fabre SA

Pierre Fabre Participations SAS

Santé Holding SRL

GrDF SA

Deinove SA

Pharnext SA

SOCIETES ETRANGERES

National Viral Hepatitis Roundtable (Etats-Unis, Association à but non lucratif)

Forum for Collaborative Research, 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)

American Liver Foundation, Northern California (Etats-Unis, Association à but non lucratif)

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 	<p>Carbios SA</p> <p>Théraclion SA</p>
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) • 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>Vexim SA</p> <p>Theradiag SA</p> <p>Theradiag SA</p> <p>Theradiag SA</p> <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 	<p>Baxter Bioscience Corporation (Etats-Unis)</p> <p>Baxter International, Inc. (Etats-Unis) (cotée sur le New York Stock Exchange)</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 	<p>Cytheris, Inc</p> <p>Guerbet SA</p>

(Cotée sur Euronext Paris, compartiment B)

	• Administrateur	Fondation de la Recherche Médicale
Monsieur Antonino Ligresti	• Président du conseil d'administration et actionnaire de référence	Générale de Santé
Monsieur Christian Pierret en tant que représentant de Truffle Capital	• Président directeur général • Administrateur	SEV Holding Incubatrice Medical Devices SA
Madame Carol L. Brosgart	• Administrateur • Administrateur	Juvaris Tobira Therapeutics
Madame Corinna zur Bonsen-Thomas	• Membre du Conseil de surveillance	Baxter AG (Autriche)

La Société n'a pas conclu de contrats avec ses administrateurs ou son directeur général au cours de l'exercice 2018. Un contrat a été conclu entre la Société et le président du conseil d'administration au cours de l'année 2019 (cf. Section 19.2.2).

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 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 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 Viroxix, 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 directrice juridique de Baxalta pour la gestion de ses affaires internationales et est, depuis 2017, directrice juridique de Definiens. Corinna zur Bosen-Thomas dispose également 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 autrichienne 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, la prise en charge médicale ainsi que pour la coopération avec l'enseignement et la recherche universitaire. 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 développement d'ABIVAX.
- **Monsieur Christian Pierret** était administrateur d'ABIVAX jusqu'au 22 janvier 2018. A compter de cette date, il est représentant permanent de Truffle Capital au conseil d'administration d'ABIVAX. 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 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 conseil 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, au comité de direction de la Table ronde nationale sur l'hépatite virale, au comité exécutif du Forum pour la recherche concertée et au comité de direction du Forum du Groupe de guérison du VHB. Elle a occupé plusieurs postes de direction, notamment Directrice Médicale au sein d'Alios (aujourd'hui J&J) et Vice-présidente Sénior et Directrice Médicale au Children's Hospital & Research Center à Oakland, en Californie. Elle a occupé plusieurs postes de direction au sein de Gilead Sciences (VP Recherches Cliniques, VP Affaires Médicales, VP Santé Publique et Stratégie) entre 1998 et 2009. Elle est également professeure clinicienne de médecine, de biostatistique et d'épidémiologie à la Division de la santé mondiale 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 2018	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 2018	Exercice 2017
Rémunérations versées au titre de l'exercice (cf. détail dans Tableau 2)	372 338 €	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	372 338 €	352 972 €

(1) Hartmut Ehrlich a reçu 150 000 BSPCE (dont une partie sous conditions d'atteinte d'objectifs) selon la décision du conseil d'administration du 20 novembre 2017 (se référer au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence). Le prix d'exercice de ces BSPCE 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 2017 et 2018 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Monsieur Philippe Pouletty – Président du conseil d’administration	Exercice 2018		Exercice 2017	
	Montants	Montants	Montants	Montants
	Dus (1)	versés (2)	dus (1)	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 2018		Exercice 2017	
	Montants	Montants	Montants	Montants
	Dus (1)	Versés (2)	dus (1)	versés (2)
Rémunération fixe	267 800 ¹	267 800 ¹	267 800 ¹	267 800 ¹
Rémunération variable annuelle ³	120 845	96 408 ²	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	8 130	8 130	7 172	7 172
Total	396 775 €	372 338 €	382 092 €	345 800 €

(1) au titre de l’exercice (2) au cours de l’exercice

¹ La rémunération annuelle de Monsieur Ehrlich pour l’exercice 2018 comprend une part fixe d’un montant de 267 800 euros brut annuel. Ce montant était identique en 2017.

² Monsieur Ehrlich perçoit outre la part fixe de sa rémunération, une rémunération variable. Le montant maximum brut de celle-ci au titre de l’exercice 2018 a été proposé par le comité des rémunérations du 15 mars 2018 et validé par le conseil d’administration du 15 mars 2018 à 47,5% de sa rémunération fixe sous réserve d’atteinte d’objectifs personnels et global établis par le conseil d’administration de la Société. Ces objectifs au titre de l’exercice 2018 ont été fixés par le conseil d’administration du 14 mai 2018. Ils comprenaient des objectifs financiers et de ressources humaines ainsi que des objectifs liés à l’atteinte de jalons pour le projet ABX464 (principalement la finalisation de l’étude 005 sur le HIV, la réussite de l’étude de phase 2a sur la rectocolite hémorragique et la soumission du protocole de la phase 2b) et le projet ABX196 (obtention IND concernant l’étude sur l’hépatocarcinome avancé). Ces objectifs ont été estimés réalisés à 95% par le comité des rémunérations du 28 janvier 2019 compte tenu notamment de l’avancée très positive de l’étude sur la rectocolite hémorragique. Sur proposition du comité des rémunérations, le conseil d’administration de la Société en date du 29 janvier 2019 a ainsi proposé à Monsieur Ehrlich une rémunération variable brute d’un montant de 120 844,77 euros pour l’année 2018. Cette rémunération variable sera versée en une seule fois sous réserve de l’approbation de l’assemblée générale 2019 statuant sur l’exercice 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 éléments perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

L'assemblée générale mixte en date du 15 juin 2018 a décidé d'allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, une somme annuelle, nette, maximale et globale de 150 000 € hors forfait social pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 à titre de jetons de présence. Le conseil d'administration du 12 mars 2019 a décidé de l'affectation des jetons de présence au titre de l'exercice 2018.

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2018	Montants versés au cours de l'exercice 2017
Madame Joy Amundson		
Jetons de présence	3 080 €	2 275 €
Autres éléments	Néant	Néant
Monsieur Claude Bertrand		
Jetons de présence	1 390 €	2 900 €
Autres éléments	Néant	Néant
Monsieur Jean-Jacques Bertrand		
Jetons de présence	6 015 €	6 250 €
Autres éléments	Néant	Néant
Madame Carol L. Brosgart (3)		
Jetons de présence	840 €	Néant
Autres éléments	(2)	Néant
Monsieur Christian Pierret (Truffle Capital) (3)		
Jetons de présence	5 552 €	6 650 €
Autres éléments	Néant	Néant
Monsieur Jean-Paul Prieels (3)		
Jetons de présence	Néant	2 870 €
Autres éléments	Néant	Néant
Monsieur Antonino Ligresti (Santé Holding SRL)		
Jetons de présence	4 655 €	560 €
Autres éléments	Néant	Néant
Madame Dominique Costantini (3)		
Jetons de présence	1 750 €	2 500 €
Autres éléments	Néant	Néant
Madame Corinna zur Bonsen-Thomas		
Jetons de présence	5 460 €	Néant
Autres éléments	Néant	(1)
Total	28 742 €	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) Carol L. Brosgart a reçu 16 400 titres BSA aux termes de la décision du conseil d'administration du 22 janvier 2018. Le prix d'achat de ces BSA est de 0,90 € par titre et le prix d'exercice de 8,05€, 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).
- (3) Le conseil du 13 juillet 2017 a pris acte de la démission de Jean Paul Prieels de ses fonctions d'administrateur. Antoine Pau était représentant permanent de Truffle Capital au conseil d'administration jusqu'au 22 janvier 2018, et a été remplacé par Christian Pierret à cette date. Carol L. Brosgart a été cooptée administrateur par le conseil d'administration en date du 22 janvier 2018 en remplacement de Christian Pierret. Le conseil d'administration a pris acte de la démission de Dominique Costantini de ses fonctions d'administrateur lors du conseil d'administration du 21 décembre 2018.

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

Néant.

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)	135 000	0,01€
Total		135 000	

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	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	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
Nombre total d'options, BCE et BSA attribués / d'actions souscrites ou achetées	161 904	69 959
Prix moyen pondéré	8,23 €	0,01€

BCE 2014-4	-	69 950
BCE 2016-1	-	9
BCE 2018-1	22 000	-
BCE 2018-2	67 374	-
BCE 2018-3	33 687	-
BCE 2018-4	16 843	-
BCE 2019-5	22 000	

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.							

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 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 2019

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 **principe de comparabilité** (benchmark) est respecté par le conseil d'administration et le comité des recrutements et des rémunérations. 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 2018, les dirigeants mandataires sociaux exécutifs sont :

- Monsieur Philippe Pouletty, Président du conseil d'administration
- 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 12 mars 2019 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 2019 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 2019.

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 2019.

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 2019.

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 50,0% de sa rémunération fixe pour l'année 2019, ce pourcentage a été proposé par le comité des rémunérations du 6 mars 2019 et validé par le conseil d'administration du 12 mars 2019).

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 anti-inflammatoire, antivirale ou anti-cancéreuse notamment en matière de progression des études cliniques, sur l'atteinte d'objectifs liés à la conclusion de partenariats externes et sur l'atteinte d'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, Monsieur Hartmut Ehrlich n'a reçu aucune rémunération conditionnelle versée sous forme d'options d'achat ou de souscription d'actions au cours de l'exercice 2018. Des attributions de valeurs mobilières donnant accès au capital pourraient cependant être envisagées au bénéfice de Monsieur Hartmut Ehrlich pour l'exercice 2019.

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 Eléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2018

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 2019 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2018 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 2018, 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 120 845 euros qui fera l'objet d'une ratification par l'assemblée générale 2019. Il a également bénéficié d'avantages en nature pour un montant total de 8 130 € (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 2018 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, Jean-Jacques Bertrand, Carol L. Brosgart 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 2018, le conseil d'administration de la Société s'est réuni dix fois et le taux de présence des membres du conseil d'administration s'est élevé à 72%.

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'actionariat 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 de 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 conseille dans ses 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
- 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 :

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

- **Prof. Christoph Huber, M.D., Ph.D.**, Ancien Directeur département d'hématologie-oncologie de l'Université de Mayence, co-fondateur et membre du conseil d'administration de BioNtech, Mayence, France
- **Jean-Paul Prieels, Ph.D.**, ancien Vice-Président de la R&D de GSK Biologics, à Rixensart, France
- **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. Jürgen Rockstroh, M.D.**, Professeur de Médecine et Directeur du Centre de Clinique Ambulatoire, Université de Bonn, France
- **Prof. Jamal Tazi, Ph.D.**, 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. Luc Teyton M.D., Ph.D.**, Département d'immunologie du Scripps Research Institute, à La Jolla, États-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 24 avril 2019 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 Le contrôle interne de l'information comptable et financière

Depuis sa création, la Société a mis en place des mesures ayant pour objectif de limiter le risque relatif au traitement de l'information comptable et financière. ABIVAX entend poursuivre le contrôle rigoureux de ses informations financières dans le but de délivrer les données les plus fiables à ses actionnaires.

La Société considère que les risques sous-jacents à l'information comptable et financière sont aujourd'hui fortement limités par les nombreuses dispositions déjà mises en place :

- De part leurs formations, les différents salariés du pôle Finance sont sensibilisés à l'importance du contrôle interne des informations comptables et financières et sont réactifs concernant les recommandations du commissaire aux comptes et du comité d'audit.
- Une préparation rigoureuse du budget, gérée par le contrôleur de gestion, offre une vision réaliste de la prévision des dépenses en fonction de chaque pôle d'activité de la Société. Le budget réalisé grâce aux informations délivrées par les opérationnels et validé chaque année par le conseil d'administration, permet un contrôle rigoureux et précis de l'activité financière et opérationnelle de la Société. Ce budget est ensuite suivi trimestriellement avec un reporting précis des dépenses réalisées.
- La gestion de la paye est sous-traitée au cabinet d'expertise comptable de la Société.
- La Société est assistée par ce cabinet d'expertise comptable indépendant dans ses opérations comptables quotidiennes. Les déclarations fiscales et sociales de la Société et les paiements qui en découlent sont intégralement réalisés avec le support et sous le contrôle et la responsabilité de ce cabinet indépendant.
- Lors des clôtures semestrielles et annuelles, la Société fait appel à des experts indépendants pour l'évaluation des postes comptables complexes, offrant une garantie quant à la véracité des informations délivrées aux actionnaires.
- Chaque clôture des comptes, semestrielle ou annuelle, fait l'objet d'une revue exhaustive par le commissaire aux comptes de la Société de l'information comptable et financière, assurant l'intégrité d'ABIVAX concernant le contrôle de ses informations. La Société est en communication constante avec son commissaire aux comptes, permettant un suivi régulier et à jour des différents principes comptables sous la loi française.
- Du fait de son activité et de ses différents projets, la Société fait l'objet d'audits financiers non réglementés de façon régulière, une à deux fois par an. Ces audits ne font que confirmer le contrôle rigoureux mis en place par ABIVAX concernant l'exactitude de son information comptable et financière.

16.6 Rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise

Se référer à la section 26.3 du présent document de référence.

16.7 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 du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

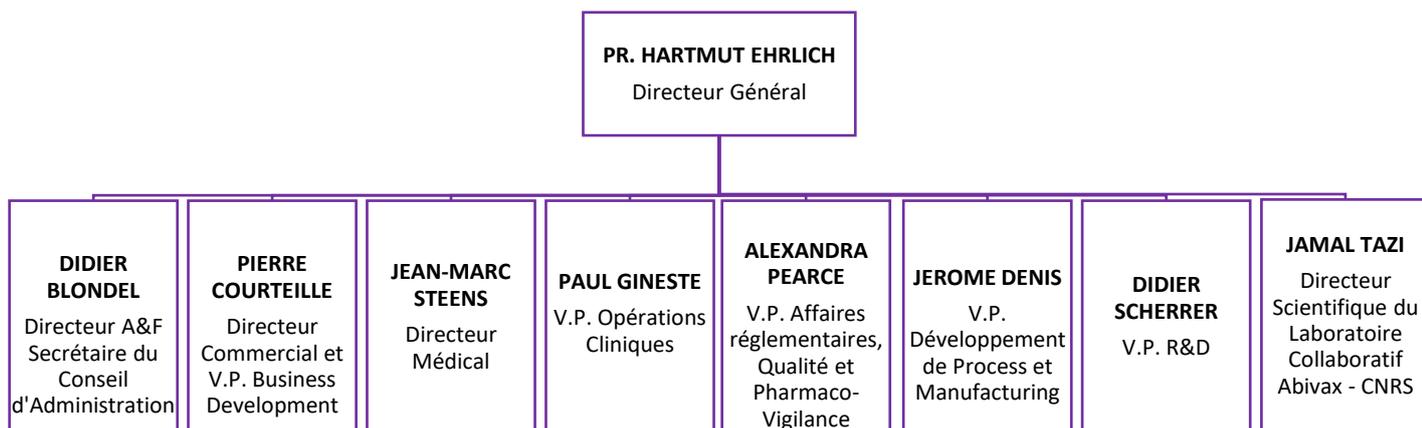
Le Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux d'ABIVAX comprend le rapport sur le gouvernement d'entreprise.

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 26 salariés.

Effectifs à date	Mars-19
Cadres	22
Non Cadres	3
Mandataire social	1
Total Positions	26

Effectifs par site	Mars-19
Paris	12
Montpellier	14

17.1.3 Représentation du personnel

Caroline Jossé, directrice qualité est représentante du personnel depuis le 30 juin 2015.

17.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Il est détaillé 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 8,63% du capital social de la Société en cas d'exercice intégral des BCE dont ces salariés sont titulaires au 31 mars 2019, sur une base du capital pleinement diluée (c'est-à-dire en tenant compte en sus des 10 218 888 actions émises par la Société, de l'exercice de l'intégralité des BCE et BSA donnant à leurs titulaires le droit de souscrire à 1 546 712 actions de la Société, de l'exercice des 820 000 BSA détenus par Kepler Cheuvreux et des 388 350 potentielles actions liées à l'émission de l'emprunt Kreos). Le détail des BCE et BSA figure à l'article 21.1.5 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription ».

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 2019

Le tableau ci-dessous synthétise l'actionnariat de la Société au 31 mars 2019 :

Actionnaires	Nombre d'actions (capital non dilué)	% du capital (non dilué)	% des droits de vote (non dilué)	% des droits de vote (dilué)
Holding Incubatrice	128 800	1,26%	1,70%	1,44%
Truffle Capital	4 869 594	47,65%	63,14%	53,45%
Direction	227 562	2,23%	1,54%	5,61%
Conseil d'administration	446 011	4,36%	2,94%	5,12%
Salariés	9	0,00%	0,00%	0,66%
Consultants*	19 987	0,20%	0,13%	0,83%
Autres**	869 008	8,50%	6,65%	12,67%
Actions auto-détenues	24 952	0,24%	0,00%	0,00%
Flottant	3 632 965	35,55%	23,91%	20,24%
Total	10 218 888	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, Kepler Cheuvreux (sur la base de la déclaration de franchissement de seuil du 12 septembre 2018), 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, Kepler Cheuvreux est le seul actionnaire détenant directement ou indirectement plus de 5% du capital social de la Société non représenté au conseil d'administration.

18.1.3 Opérations récentes sur le capital de la Société

Au cours de l'exercice 2018, différentes opérations sur le capital sont intervenues :

- 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.
- Le 13 juin 2018, une action de la Société a été souscrite par exercice d'1 BCE 2016-1 et 69 950 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 700 BCE 2014-4.
- Le 23 juillet 2018, le Directeur Général a souscrit à 95 000 actions par exercice de 950 BCE-2014-2.
- Le 4 décembre 2018, 5 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 5 BCE 2016-1.
- Le 18 décembre 2018, une action de la Société a été souscrite par exercice d'1 BCE 2016-1.
- Par ailleurs, en juillet et en septembre 2018, trois 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 90 000 actions nouvelles de la Société.

Au cours de l'exercice 2019 :

- Le 16 janvier 2019, 100 actions de la Société ont été souscrites par exercice d'1 BCE 2014-6.
- Le 17 janvier 2019, 19 600 actions de la Société ont été souscrites par exercice de 196 BCE 2014-6.

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 2016, 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018 :

Actionnaires	Au 31/12/2016				Au 31/12/2017				Au 31/12/2018			
	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)	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%	515 200	3,15%	257 600	2,60%	515 200	3,20%	128 800	1,26%	257 600	1,70%
Total fonds détenus par Truffle Capital	6 518 312	67,18%	12 667 369	77,44%	5 980 226	60,38%	11 756 413	73,40%	4 869 594	47,74%	9 593 421	63,22%
Autres*	343 000	3,54%	611 200	3,74%	187 883	1,90%	315 258	1,96%	868 916	8,52%	1 010 609	6,66%
Direction	0	0%	0	0%	6 500	0,07%	6 500	0,04%	227 562	2,23%	233 462	1,54%
Conseil d'administration	0	0%	0	0%	446 011	4,50%	446 011	2,77%	446 011	4,37%	446 011	2,94%
Salariés	0	0%	0	0%	2 500	0,03%	2 500	0,02%	9	<0,01%	9	<0,01%
Consultants**	36 400	0,38%	67 600	0,41%	53 527	0,54%	59 427	0,37%	288	<0,01%	575	<0,01%
Flottant	2 496 877	25,73%	2 496 877	15,26%	2 935 932	29,64%	2 935 932	18,24%	3 634 039	35,63%	3 634 039	23,95%
Actions auto-détenues	49 900	0,51%	0	0%	34 050	0,34%	0	0%	23 970	0,24%	0	0%
Total	9 702 089	100%	16 358 246	100%	9 904 229	100,00%	16 095 513	100,00%	10 199 189	100%	15 175 726	100%

*Autres : regroupe les actionnaires minoritaires historiques ou titulaires de BSA/BCE, Kepler Cheuvreux (sur la base de la déclaration de franchissement de seuil du 12 septembre 2018), 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 4 869 594 actions représentant 47,65% du capital social et 63,14% des droits de vote de la Société sur une base non diluée au 31 mars 2019 (37,53% du capital social et 53,45% des droits de vote sur une base pleinement diluée).

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 cinq 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 nantissements 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 1 110 632 actions de la Société sur le marché au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 représentant 8,56% du capital social sur une base pleinement diluée.

18.7 Franchissement de seuils

Le 21 juin 2018, 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 50% du capital social à la baisse le 15 juin 2018 en déclarant détenir 4 869 594 actions représentant 48,97% du capital social de la Société et 60,12% des droits de vote de la Société.

Le 22 juin 2018, la Société a reçu une notification de Kepler Cheuvreux, indiquant avoir franchi le seuil de 5% du capital social et des droits de vote à la hausse le 15 juin 2018 en déclarant détenir 950 000 actions représentant 9,55% du capital social de la Société et 5,95% des droits de vote de la Société.

Le 12 septembre 2018, la Société a reçu une notification de Kepler Cheuvreux, indiquant avoir franchi le seuil de 5% des droits de vote à la baisse le 6 septembre 2018 en déclarant détenir 708 634 actions représentant 7,07% du capital social de la Société et 4,71% 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 2018.

Période	HAUT	BAS
1er trimestre 2018.....	€ 9,87	€ 7,31
2ème trimestre 2018.....	€ 7,90	€ 6,48
3ème trimestre 2018.....	€ 8,26	€ 6,51
4ème trimestre 2018.....	€ 12,16	€ 5,20

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 2018

Sans objet.

19.2.2 Conventions en cours à la date d'enregistrement du document de référence

Une convention de cession de droits de propriété intellectuelle a été conclue entre ABIVAX et Monsieur Philippe Pouletty en date du 14 mars 2019. Cette convention a pour objet de transférer à ABIVAX tous les droits de propriété intellectuelle détenus par Monsieur Philippe Pouletty sur certains brevets dont il est co-inventeur. En rémunération de ce transfert, ABIVAX s'est engagée à rendre immédiatement exerçables l'ensemble des BCE-2014-1 détenus par Monsieur Philippe Pouletty.

19.3 Rapports spéciaux du commissaire aux comptes établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2018



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 2018)

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'attachait 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. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

*PricewaterhouseCoopers Audit, 63, rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine Cedex
Téléphone: +33 (0)1 56 57 58 59, Fax: +33 (0)1 56 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 de Versailles. Société par Actions Simplifiée au capital de 2 510 460 €. Siège social : 63 rue de Villiers 92200 Neuilly-sur-Seine. RCS Nanterre 672 005 483. TVA n° FR 76 672 005 483. Siret 672 005 483 00362. Code APE 6920 Z. Bureaux : Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Nice, Poitiers, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés et conclus depuis la clôture

- Acquisition de droits de propriété intellectuelle

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés et conclus depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Personne concernée : Dr.Philippe Pouletty (Président du conseil d'administration)

Nature et objet : Convention de cession de droits de propriété intellectuelle

Modalités : Une convention de cession de droits de propriété intellectuelle a été conclue entre ABIVAX et Monsieur Philippe Pouletty en date du 14 mars 2019. Cette convention a pour objet de transférer à ABIVAX tous les droits de propriété intellectuelle détenus par Monsieur Philippe Pouletty sur certains brevets dont il est co-inventeur. En rémunération de ce transfert, ABIVAX s'est engagée à rendre immédiatement exerçables l'ensemble des BCE-2014-1 détenus par Monsieur Philippe Pouletty.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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 26 avril 2019

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 2018

ACTIF en milliers d'euros	Note	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Actif immobilisé				
Immobilisations incorporelles	3	32 005	32 005	0
Immobilisations corporelles	3	151	202	-51
Installations techniques, matériels		103	147	-44
Autres immobilisations corporelles		48	55	-7
Immobilisations financières	3	915	731	184
Total		33 071	32 939	132
Actif circulant				
Créances, Divers	4	2 632	0	2 632
Impôts	4	5 142	3 647	1 495
Valeurs mobilières de placement		5 006	15 151	-10145
Disponibilités	5	7 996	1 881	6 115
Charges constatées d'avance	4	201	186	15
Acomptes versés sur commandes		0	12	-12
Total		20 977	20 876	101
Total Général		54 048	53 815	233
PASSIF en milliers d'euros		31/12/2017	31/12/2017	Variation
Capitaux propres				
Capital	6	102	99	3
Primes d'émission, de fusion, d'apport	6	91 040	90 392	648
Report à nouveau	6	-46 575	-35 352	-11 223
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)		-15 823	-11 223	-4 600
Total		28 744	43 916	-15 172
Autres fonds propres				
Avances conditionnées	8	5 910	4 264	1 646
Total		5 910	4 264	1 646
Provisions				
Provisions pour risques et charges	7	0	27	-27
Total		0	27	-27
Dettes				
Emprunts long terme		10 900	0	10 900
Intérêts sur emprunts		0	92	-92
Autres dettes financières	8	0	170	-170
Fournisseurs et comptes rattachés	9	6 654	4 219	2 435
Dettes fiscales et sociales	9	1 819	1 102	717
Autres Dettes		19	22	-3
Total		19 392	5 604	13 788
Ecart de conversion passif		1	4	-3
Total Général		54 048	53 815	233

Compte de résultat

Éléments du Compte de Résultat				
en milliers d'euros				
	Note	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Produits d'exploitation		815	357	458
Production vendue				
Subventions d'exploitation	8	796	347	449
Autres produits		18	9	9
Charges d'exploitation		19 923	14 507	5 416
Achats de matières premières et approvisionnements		68	16	52
Autres achats et charges externes	3	15 308	10 456	4 852
Impôts et taxes		65	104	-39
Salaires et charges sociales		4 298	3 782	516
Amortissements et provisions	3	99	93	6
Autres charges		86	55	31
Résultat d'exploitation		-19 108	-14 150	-4 958
Produits financiers		79	116	-37
Charges financières liées à l'emprunt Kreos		469		
Autres charges financières		70	39	31
Résultat Financier		-460	77	-537
Résultat Courant		-19 568	-14 073	-5 495
Résultat exceptionnel		-23	159	-182
Résultat fiscal exceptionnel		-202	0	-202
Impôts sur les bénéfices (CIR)	11	3 970	-2 692	-1 278
Résultat de l'exercice		-15 823	-11 222	-4 601

Tableau des flux de trésorerie

en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Flux de trésorerie liés à l'exploitation			
Résultat d'exploitation	-19 108	-14 150	-4 958
+ Amortissements provisions (à l'exclusion des provisions sur actif circulant)	71	93	-22
- Variation des créances d'exploitation	12	724	-712
+ Variation des dettes d'exploitation	2 435	1 647	788
= Flux net de trésorerie d'exploitation	-16 590	-11 686	-4 904
- Frais financiers liés à l'emprunt Kreos	-369		-369
- Frais financiers liés aux pertes de change	-14	-8	-6
+ Produits financiers	79	116	-37
+ Produits exceptionnelles liées à l'activité	27		27
- Charges exceptionnelles liées à l'activité		-1	1
- Variation des autres créances liées à l'activité	1 879	2 979	-1 100
+ Variation des autres dettes liées à l'activité	385	152	233
= Flux Net de trésorerie généré par l'activité (A)	-14 603	-8 449	-6 154
Flux de trésorerie lié à l'investissement			
- Acquisitions d'immobilisations	-763	-979	216
+ Cessions d'immobilisations	587	1 014	-427
+ Réduction d'immobilisations financières	12	40	-28
+/- Variation des dettes et créances relatives aux investissements	-89	-180	91
= Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)	-254	-105	-149
Flux de trésorerie lié au financement			
+ Augmentation de capital en numéraire et versements par les associés	652	628	24
+ Emissions d'emprunts et avances remboursables encaissées	10 346	2 056	8 290
- Remboursements d'emprunts et avances remboursables	-170	-85	-85
+/- Variation des dettes et créances relatives aux opérations de financement	-	-	-
= Flux Net de trésorerie lié aux opérations de financement (C)	10 828	2 599	8 229
Variation de trésorerie (A+B+C)	-4 030	-5 955	1 925
+ Trésorerie d'ouverture	17 032	22 987	-5 955
= Trésorerie de clôture	13 002	17 032	-4 030

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 10 900 K€ liés à l'emprunt Kreos est de 2 102 K€.

NOTE 1 : LA SOCIETE

ABIVAX est une société innovante de biotechnologie qui mobilise la « machinerie » immunitaire naturelle de l'organisme pour traiter les patients atteints de maladies inflammatoires, d'infections virales ou encore de cancer. Entreprise de biotechnologie en phase clinique, ABIVAX utilise ses trois plateformes pour découvrir et optimiser des candidats médicaments afin de traiter les maladies inflammatoires de l'intestin, le VIH ou encore le cancer du foie. Les produits anti-inflammatoires, antiviraux et les immunothérapies développés par ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

1. **Une plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN »⁶**, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré outre l'ABX464, une chimiothèque de plus de deux mille petites molécules agissant sur les phases de maturation de l'ARN, afin de bloquer précisément les mécanismes de reproduction des virus, grâce à des modes d'action nouveaux. ABX464 est la molécule phare issue de cette plateforme. Ciblant le virus du VIH, cette molécule a montré une action sur le processus d'épissage de l'ARN, générant en complément un effet anti-inflammatoire. Cette plateforme a également généré différentes molécules ciblant des virus comme le Virus Respiratoire Syncytial, la Dengue ou la grippe Influenza avec des premières molécules actives identifiées.
2. **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »** fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (Etats-Unis). Cette plateforme s'intéresse à des composés agonistes des «iNKT» qui stimulent la réponse immunitaire au niveau humoral et cellulaire. Ces composés ont des applications cliniques en oncologie et dans les maladies infectieuses. Le produit cible issu de cette plateforme, ABX196, a démontré son innocuité dans une étude de phase 1 sur des volontaires sains. Dans un développement préclinique, ABX196 a montré sa capacité à faire évoluer les tumeurs non répondantes au traitement par 'checkpoint inhibitors' en tumeurs répondantes. ABIVAX n'ayant pas vocation à être présente en immuno-oncologie, elle vise à développer cette molécule sur le cancer du foie ou hépatocarcinome avancé avec le support d'un partenaire externe après les premiers résultats cliniques d'efficacité obtenus.
3. **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »** 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 inflammatoires, les maladies infectieuses et les antiviraux. La Société dispose d'un comité scientifique de renommée internationale et 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.

⁶ Dénommée « plateforme Antivirale » dans le Document de référence 2018

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 2018 ont été arrêtés le 12 mars 2019 par le Conseil d'Administration et seront soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale des actionnaires convoquée le 7 juin 2019.

Ces comptes sont composés d'un bilan dont le total est de 54 048 K€, d'un compte de résultat faisant apparaître une perte de -15 823 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 2018 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 Société considère qu'avec ses ressources disponibles, auxquelles viendront s'ajouter les subventions et avances remboursables BPI (estimées à 1 464 K€ pour l'étape clé 2 de RNP-VIR), le Crédit d'Impôt Recherche (estimé à 4 052 K€ en 2018), l'obtention de la deuxième tranche de l'emprunt Kreos Capital (Celle-ci a fait l'objet d'un amendement en janvier 2019 avec un tirage potentiel jusqu'à mi juillet 2019, sous condition de l'accord du comité d'éthique et de régulation du premier pays pour le lancement de la phase 2b sur la rectocolite hémorragique) et la ligne de financement en fonds propres souscrite auprès de Kepler Cheuvreux (820 000 titres disponibles), elle est en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au premier trimestre 2020.

- 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.

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.

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 modulation de la biogénèse d'ARN ou anciennement « antivirale » et auparavant « 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. Une potentielle provision pour dépréciation sur le mali technique ne pourra être reprise compte tenu de la nature du mali technique.

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 fond commercial n'est pas amorti car la durée pendant laquelle la Société pourra bénéficier d'avantages économiques est indéterminée. En effet, ce fond 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.

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 Witycell 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 2018 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 2018 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.

Faits marquants de l'exercice

Résultats impressionnants dans l'étude d'induction de phase 2a sur la rectocolite hémorragique

ABIVAX a dévoilé des résultats impressionnants dans son étude d'induction de phase 2a sur la rectocolite hémorragique avec son candidat médicament ABX464. Une phase de maintenance de 12 mois est actuellement en cours et a été prolongée de 12 mois supplémentaires par les autorités compétentes en décembre 2018.

Les résultats préliminaires de l'étude de phase 2a ou ABX464-101 ont démontré une augmentation significative de la réponse et de la rémission clinique des patients atteints par la rectocolite hémorragique. Ces données confirment le fort potentiel anti-inflammatoire observé sur les modèles *in vivo* et *in vitro* lors d'études précliniques.

ABIVAX publie des résultats positifs pour son étude de phase 2a ABX464-005 sur l'infection par le VIH

ABIVAX a publié des résultats positifs pour son étude de phase 2a ABX464-005 sur l'infection par le VIH. L'administration prolongée d'ABX464 s'est avérée sûre et bien tolérée.

Pour la première fois, une diminution de l'ADN du VIH a été observée dans le tissu rectal et une diminution de la charge d'ADN du VIH dans le sang a également été observée. La Société prévoit de lancer une phase 2b sous réserve d'un financement extérieur.

Abivax présente les données sur le mécanisme d'action d'ABX464 à la 22^{ème} Conférence Internationale sur le Sida

En juillet 2018, la Société a présenté les dernières données relatives au mécanisme d'action de son candidat médicament le plus avancé, ABX464 dans le cadre du VIH et des maladies inflammatoires. Ces dernières découvertes permettent d'expliquer pourquoi la liaison d'ABX464 au CBC (Cap Binding Complex) déclenche à la fois des propriétés antivirales et anti-inflammatoires. En effet, ABX464, en liant le complexe CBC 80/20, améliore l'épissage pré-ARNm engendrant la génération de nouvelles espèces d'ARN dérivés du VIH et une augmentation de l'expression de l'anti-inflammatoire miR124. C'est de ce postulat qu'ABX464 est clairement défini comme un candidat médicament simultanément antiviral et anti-inflammatoire.

Réception en août 2018 du paiement de l'étape clé 1 de Bpifrance à hauteur de 831 K€ pour le programme RNP-VIR

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 pour le projet RNP-VIR, 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 subventions et d'avances remboursables, et 1,9 M€ de subventions avec retour à l'Etat pour le CNRS. Le programme est piloté par le Commissariat Général à l'Investissement (CGI) et opéré par Bpifrance.

Ce financement, basé sur l'atteinte d'objectifs, permet à ABIVAX d'accélérer la montée en puissance et l'optimisation de sa plateforme modulation de la biogénèse d'ARN. Le deuxième paiement de l'étape clé 1 de 831 K€ a été reçu en août 2018. Ce versement est composé de 485 K€ de subventions et 346 K€ d'avances remboursables.

Mise en place d'un emprunt structuré avec Kreos Capital

ABIVAX a annoncé le 25 juillet 2018 avoir signé un financement par emprunt structuré de 20 millions d'euros avec Kreos Capital.

Ce financement de 20 millions d'euros comprend deux tranches de 10 millions d'euros chacune (avec 8 millions d'euros d'obligations et 2 millions d'euros d'obligations convertibles) : une première tranche versée immédiatement à l'été 2018 (partie obligation en juillet partie convertible en août), qui prolonge la trésorerie jusqu'au 4ème trimestre 2019. La seconde tranche, tranche B, a fait l'objet d'un amendement en janvier 2019 avec un tirage potentiel prévu mi juillet 2019, sous condition de l'accord du comité d'éthique et des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 2b sur la rectocolite hémorragique dans au moins un pays. Cette tranche B devrait assurer les besoins en financement de la Société jusqu'au premier trimestre 2020. Le paiement de la première tranche a été effectivement reçu par ABIVAX au cours de l'été 2018.

Dans le cadre du financement par emprunt, Kreos pourra également recevoir des bons de souscriptions d'action (« BSA ») ABIVAX, pour une valorisation maximale allant jusqu'à 1,6 million d'euros. Dans ce contexte, deux tranches de 0,8 million d'euros pourront être exercées en même temps que les obligations.

Les conditions de remboursement de l'emprunt Kreos sont les suivantes : chaque tranche porte un intérêt annuel de 8% plus 3 mois Euribor avec une valeur plancher à 8% et une valeur plafond à 9%, le remboursement du capital est différé d'un an pour la tranche A. Pour celle-ci, les intérêts sont remboursés en 54 mensualités (4 ans et demi) et le capital en 42 mensualités (3 ans et demi).

Autres éléments significatifs postérieurs à la clôture

Abivax dévoile les résultats à 6 mois impressionnants de son étude de maintenance de phase 2a avec ABX464 dans la rectocolite hémorragique

ABIVAX a dévoilé le 8 mars 2019 des résultats à 6 mois impressionnants de son étude de maintenance de phase 2a avec ABX464 dans la rectocolite hémorragique. Cette présentation a été effectuée lors du Congrès annuel ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation). Ces résultats ont mis en évidence la durabilité de l'efficacité d'une prise orale quotidienne de 50mg d'ABX464 dans le cadre d'un traitement de maintenance.

Ces résultats ont mis en évidence que le score partiel de Mayo continue de s'améliorer pour 92% des patients traités depuis l'étude d'induction ABX464-101. Enfin, la tolérance à long terme d'une dose quotidienne de 50mg d'ABX464 demeure très bonne.

Dans ce contexte, ABIVAX a, dès à présent, initié une étude de phase 2b dans la rectocolite hémorragique.

Avenant à l'emprunt Kreos

Le 31 janvier 2019, un amendement au contrat liant la Société à Kreos Capital a été signé. Il a pour effets d'étendre la période de tirage de la tranche B du 1^{er} janvier 2019 au 15 juillet 2019 et de modifier la condition d'émission de l'emprunt. Celle-ci est à présent l'accord du comité d'éthique et des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 2b sur la rectocolite hémorragique dans au moins un pays. Cette condition levée, l'émission de l'emprunt est conditionnée au bon-vouloir de la Société.

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			11
Immobilisations incorporelles	32 756	0	0	32 756
• Installations techniques, matériel et outillage industriels	357	26	6	377
• Matériel de bureau et informatique, mobilier	111	23	0	134
Immobilisations corporelles	468	49	6	511
Autres titres immobilisés (actions propres)	385	495	700	180
Prêts et autres immobilisations financières	438	804	507	735
Immobilisations financières	823	1 299	1 207	915
Actif immobilisé	34 047	1 348	1 213	34 181

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	31/12/2018
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, 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€. Les premières opérations sur le titre de l’action d’ABIVAX via ce contrat ont été réalisées entre le 26 et le 29 juin 2015.

La Société détient, au 31 décembre 2018 et via ce contrat de liquidité, 23 970 actions propres soit moins de 10% de son capital, pour un coût d’acquisition de 180 K€.

Le solde du compte espèces chez le prestataire est de 426 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				1000
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	1 014	1 014
Plus ou Moins-values réalisées			252	
Solde au 31 décembre 2017	34 050	11	385	337
Achats	65 211	7,59	495	-495
Ventes	75 291	7,76	585	585
Plus ou Moins-values réalisées			-116	
Solde au 31 décembre 2018	23 970	8	180	426

*Valeurs moyennes, pour 2018 par exemple : 8 € = 180K€/23 970 titres

Le cours de l’action au 31 décembre 2018 est de 11,84 €. La valeur boursière au 31 décembre 2018 des titres auto-détenus s’établit donc à 284 K€

Une provision pour dépréciation de 91 K€ avait été constatée au 31 décembre 2017 concernant les titres auto-détenus. La provision a donc été reprise. Cette reprise a été comptabilisée en produits exceptionnels.

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	211	68	5	274
• Matériel de bureau et informatique, mobilier	56	30	0	86
Immobilisations corporelles	266	98	5	359
Immobilisations financières				
Actif immobilisé	277	98	5	370

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	831		91	740
Répartition des dotations et reprises :				
Exceptionnelles		0	91	

NOTE 4 – CREANCES

Le total des créances et divers à la clôture de l'exercice s'élève à 8 710 K€, 7 638 K€ hors frais émission et sortie liés à l'emprunt Kreos. Le classement détaillé par échéance des créances hors frais d'émission et sortie liés à l'emprunt Kreos s'établit comme suit :

en milliers d'euros	Montant brut	Échéances à moins d'un an	Échéances à plus d'un an
Créances de l'actif immobilisé :			
Autres immobilisations financières	735		735
Créances de l'actif circulant :			
Subventions, avances remboursables	1 464	1 464	
Débiteurs divers	96	96	
Créances sur actif circulant	1 560	1 560	0
Impôts sur les bénéfices	4 181	4 181	
Taxe sur la Valeur Ajoutée	961	961	
Impôts	5 142	5 142	0
Charges constatées d'avance	201	201	
Total	7 638	6 903	735

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. A ce montant vient s'ajouter la valeur comptable du contrat de liquidité au 31 décembre 2018 (180 K€) qui donne un montant total de 915 K€ au poste immobilisations financières.

Les créances de l'actif circulant sont principalement composées de :

en milliers d'euros	Montant
Subventions/Avances Remboursables à recevoir	1 464
Frais d'émission et de sortie Kreos	1 072
Débiteurs divers	96
Créances, Divers	2 632
Solde sur CIR 2014 à recevoir (intérêts moratoires inclus)	122
CIR estimé au 31/12/2018	4 051
CICE estimé au 31/12/2018	8
TVA déductible et crédits de TVA	961
Impôts	5 142
Charges constatées d'avances	201
Total	7 975

Les charges constatées d'avance se détaillent de la façon suivante :

en milliers d'euros	Montant
Locations de matériel et de bureaux	74
Autres charges d'exploitation	106
Assurances générales et sur essais cliniques	21
Total	201

Charges à répartir : Frais d'émission et de sortie liés à l'emprunt avec Kreos Capital

Les frais d'émission des emprunts obligataires en juillet 2018 ont été comptabilisés en charges à répartir et sont rapportés au compte de résultat au même rythme que celui de constatation des intérêts.

Le total des frais est de 306 K€. Le solde à répartir au 31 décembre 2018 est de 272 K€, suite à la constatation en charges de 34 K€ correspondant aux frais pour la période de juillet à décembre 2018.

Les primes de remboursement rattachées aux emprunts obligataires émis en 2018 au profit de Kreos Capital ont été comptabilisées à l'actif pour leur montant total de 900 K€ et sont reprises au résultat financier au même rythme que les intérêts de l'emprunt. Le montant imputé au compte de résultat en 2018 est de 100 K€. Le montant restant à imputer figure au bilan pour 800 K€ au 31 décembre 2018.

Produits à recevoir

en milliers d'euros	Montant
Subventions et avances remboursables à recevoir	1 464
Débiteurs divers/Remboursement assurances	96
Total	1 560

NOTE 5 – DISPONIBILITES

Les valeurs mobilières de placement se décomposent :

en milliers d'euros	31/12/2018	Disponibilité immédiate	Disponibilité sous un mois
Comptes à terme	5 000	0	5 000
SICAV/OPCVM	6	6	
Disponibilités	7 996	7 996	
Total	13 002	8 002	5 000

La trésorerie financière nette déduction faite des dettes financières de 10 900 K€ liés à l'emprunt Kreos est de 2 102 K€.

NOTE 6 – CAPITAUX PROPRES

En milliers d'euros	Nombre d'actions émises	Capital	Primes	BCE/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 BSA/BCE	74 800	1				1
Emission de BSA/BCE				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/BCE	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/BCE	142 140	1	19			20
Emission de BSA				21		21
Equity line Kepler Cheuvreux	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
Augmentation de capital par exercice de BCE/BSA	204 960	2				2
Equity line Kepler Cheuvreux	90 000	1	629			630
Frais d'émission			-10			-10
Emission de BSA				30		30
Perte 2018					-15 823	-15 823
Au 31 décembre 2018	10 199 189	102	90 758	283	-62 398	28 744

Composition du capital social

L'exercice de 1 BCE-2016-1 en date du 14 février 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01 € pour le porter de 99 042,29 € à 99 042,30 €.

L'exercice de 400 BCE-2014-2 en date du 20 mars 2018 donnant lieu à la création de 40 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 400 € pour le porter de 99 042,30 € à 99 442,30 €. L'exercice de 1 BCE 2016-1 en date du 20 mars 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01 € pour le porter de 99 442,30 € à 99 442,31 €.

L'exercice de 699.5 BCE-2014-4 en date du 13 juin 2018 donnant lieu à la création de 69 950 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 699,50 € pour le porter de 99 442,31 € à 100 141,81 €. L'exercice de 1 BCE-2016-1 en date du 13 juin 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01 € pour le porter de 100 141,81 € à 100 141,82 €.

L'exercice de 950 BCE-2014-2 en date du 23 juillet 2018 donnant lieu à la création de 95 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 950 € pour le porter de 100 141,82 € à 101 091,82 €.

L'exercice de 5 BCE 2016-1 en date du 4 décembre 2018 donnant lieu à la création de 5 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,05€ pour le porter de 101 091,82 € à 101 091,87 €.

L'exercice de 1 BCE 2014-6 en date du 12 décembre 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01€ pour le porter de 101 091,87 € à 101 091,88 €. L'exercice de 1 BCE 2016-1 en date du 18 décembre 2018 donnant lieu à la création de 1 action de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 0,01€ pour le porter de 101 091,88 € à 101 091,89 €.

L'exercice de 90 000 bons par KEPLER CHEUVREUX au cours du second semestre 2018 donnant lieu à la création de 90 000 actions de la Société a entraîné une augmentation du capital social de 900 euros pour le porter de 101 091,89 € à 101 991,89 €.

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 Medical Devices	128 800	1,26%
Truffle Capital	4 869 594	47,74%
Direction	227 562	2,23%
Conseil d'administration	446 011	4,37%
Salariés	9	0,00%
Consultants**	288	0,00%
Autres*	868 916	8,52%
Auto contrôle	23 970	0,24%
Flottant	3 634 039	35,63%
Total	10 199 189	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 2018)

	Émis	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	1750	0	1 000	100 000
BCE-2014-3	1 389	1 389	763	626	0	0
BCE-2014-4	984	984	799,5	0	184,5	18 450
BCE-2014-5	197	197	28	169	0	0
BCE-2014-6	525	525	1	0	524	52 400
BCE-2014-7	1 650	1 650	0	1 650	0	0
BCE-2015-9	202 122	202 122	0	202 122	0	0
BCE-2016-1	84 000	84 000	2 509	7 500	73 991	73 991
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
BCE-2018-1	22 000	22 000	0	0	22 000	22 000
BCE-2018-2	67 374	67 374	0	0	67 374	67 374
BCE-2018-3	33 687	33 687	0	0	33 687	33 687
BCE-2018-4	16 843	16 843	0	0	16 843	16 843
BCE-2018-5	22 000	22 000	0	0	22 000	22 000
Total BCE	911 454	911 454	5 851	212 067	693 537	1 134 928
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
BSA-2018-1	49 200	32 800	0	0	32 800	32 800
BSA-2018-2	32 800	0	0	0	0	0
Total BSA	404 076	183 238	1 460	329	181 449	431 384
Total BCE+BSA	1 315 530	1 094 692	7 311	212 396	874 986	1 566 312

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 1 566 312 actions, générant une dilution de 13,3% du capital émis au 31 décembre 2018. Ces instruments dilutifs sont exerçables à un prix préférentiel, 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 2018, et dans l'hypothèse où tous les instruments dilutifs valides à la même date seraient exercés, les capitaux propres par action au 31 décembre 2018 sont de 2,82 € pour 10 199 189 actions. Après dilution (soit avec 1 566 312 actions supplémentaires), ils seraient de 2,44 € pour 11 765 501 actions.

NOTE 7 – PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

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
Indemnités fournisseurs				
Provisions pour impôts	27		27	0
Provision pour restructuration				
Total Provisions pour risques et charges	27	0	27	0
Répartition des dotations et reprises :				
Exploitation		0		
Financières				
Exceptionnelles			27	

Suite à la comptabilisation des conséquences du contrôle fiscal, la provision antérieurement constituée pour impôts a été reprise sur l'exercice.

NOTE 8 – AVANCES CONDITIONNEES ET SUBVENTIONS

Avances remboursables accordées par des organismes publics

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 K€) et a intégralement remboursé en 2018 ce montant.

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 avec le composé ABX464, d'un montant total de 3,8 M€ d'avances conditionnées assimilées à des fonds propres. Les aides sont débloquées au fur et à mesure de l'avancée du projet. Sauf échec du programme, le remboursement de l'avance reçue est réparti sur 5 ans à compter du 30 juin 2023. 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 d'avances remboursables d'un montant global maximum de 6,3 M€ en vue d'approfondir les méthodes de découverte de nouvelles molécules visant au traitement de maladies infectieuses virales par le développement de la plateforme « Modulation de la biogénèse d'ARN ». Le remboursement de ces fonds est réparti sur cinq années à compter de 2022.

Le contrat d'aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie concernant le projet Ebola accordé le 2 juin 2017 est constitué d'avances remboursables (conditionné au succès) d'un montant global maximum de 390 K€ pour ABIVAX sur une durée de deux ans.

Les tableaux, ci-après, exprimés en milliers d'euros fournissent le détail de la variation de ces aides situées aux passifs entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018 :

Situation au 31 décembre 2018 :

en milliers d'euros	Solde au 31/12/2017	Avances reçues	Avances à percevoir	Avances remboursées	intérêts sur année	Solde au 31/12/2018	Dont Avances	Dont intérêts
CARENA	2 300				31	2 331	2 187	144
Adjuvants vaccinaux	170			170		0		
EBOLA	300					300	300	
RNP-VIR	1 756	346	1 153		25	3 280	3 255	25
Total	4 526	346	1 153	170		5 911	5 742	169

Tableau de remboursement des avances remboursables BPI

en milliers d'euros	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
CARENA (Avances Remboursables)					-300	-500	-750	-1100	-1747
RNP-VIR (Avances Remboursables)				-1 644	-1 644	-1 644	-1 644		
Ebola	-20	-50	-70	-90	-105	-55			
Total BPI	-20	-50	-70	-1 734	-2 049	-2 199	-2 394	-1 100	-1 747

Détail des aides par projet

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. L'aide a été intégralement perçue et intégralement remboursé en 2018.

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 2018, 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 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 annuel de 1,66% et d'autre part des versements complémentaires.

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 seraient 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 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€, 1,20% 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 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 2018, le montant perçu par la Société s'élève à 2 102 K€. Il reste à percevoir 4 196 K€ dont 1 153 K€ aux titres des dépenses réalisées en 2018. Ce montant attendu en 2019 est enregistré dans les comptes de la Société au 31 décembre 2018.

Les retours financiers dus à Bpifrance au titre des avances remboursables du projet RNP-VIR comprennent, d'une part le remboursement du nominal des avances remboursables actualisé au taux annuel de 0,95% et d'autre part des versements complémentaires sous réserve.

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.

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 2018, 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. Il reste à percevoir 90 K€.

L'échéancier forfaitaire de remboursement, lié à la réussite du projet, est le suivant :

en milliers d'euros	
2019	20
2020	50
2021	70
2022	90
2023	105
2024	55
TOTAL	390 K€

Le montant minimum à rembourser en cas d'échec du projet est de 180 k€

Subventions accordées par des organismes publics :

a- Projet CaReNA

Le contrat avec Bpifrance prévoyait un versement maximum de 1 397 K€ soit un taux de subvention de 45%. Au 31 décembre 2018, la Société a déjà perçu un montant total de 1 187 K€. Il reste à percevoir un montant de 210 K€.

b- Projet RNP-VIR

Le contrat avec Bpifrance prévoit un versement maximum de 2 112 K€ soit un taux de subvention de 50%. Au 31 décembre 2018, la Société a déjà perçu un montant de 832 K€. Il reste à percevoir un montant de 1 280 K€ dont 311 K€ au titre des dépenses 2018. Ce montant attendu en 2019 est enregistré dans les comptes de la Société au 31 décembre 2018.

NOTE 9 – DETTES

Le total des dettes à la clôture de l'exercice s'élève à 19 392 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 (*) (**)	10 900	1 057	9 843	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 654	6 654		
Dettes fiscales et sociales	1 819	1 819		
Autres dettes (***)	19	19		
Total	19 392	9 549	9 843	0
(*) Emprunts souscrits en cours d'exercice	10 000			
(**) 900 K€ relatifs aux frais de terminaison de l'emprunt souscrit auprès de Kreos Capital	900			
(***) Dont envers les groupes et associés	0			

Charges à payer

en milliers d'euros	Montant
Fournisseurs - Fact. Non Parvenues	3 480
Prov P/Congés Payés	163
Personnel - Charges à payer	673
Prov Chg Soc/Cp	73
Autres Chg Soc à payer	296
Etat - Autres charges à payer	54
CAP contrôle fiscal et autres	336
Taxe Apprentissage à payer	19
Formation Continue à payer	22
Taxe effort construction	37
Jetons de présence	19
Total	5 172

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 15 894 K€ pour l'année 2018 contre 10 846 K€ pour l'année 2017. 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 10 999 K€ pour l'année 2018 contre 6 318 K€ pour l'année 2017.

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 s'il n'y a pas de contestation pour un montant total de 122 K€ au 31 décembre 2018. Sur ce montant, la somme de 58 K€ a été restituée en février 2019.

Ces opérations n'ont pas d'impact sur les comptes annuels 2018.

Le montant du Crédit d'impôt recherche pour l'année 2017 était de 2 632 K€. Son remboursement, à hauteur de 2 563 K€, a été obtenu au cours du second semestre 2018.

L'activité de recherche et développement de la Société au cours de l'année civile 2018 a permis de calculer un crédit d'impôt recherche de 4 052 K€.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi correspondant aux rémunérations éligibles de l'année civile 2017 a été constaté en autres créances pour un montant de 12 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 en août 2018.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi pour l'année civile 2018 est de 7 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 bénéfices » correspond au produit du crédit impôt recherche.

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose la Société s'établissent à 106 017 K€ au 31 décembre 2018.

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 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.

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	359
Engagement de crédit-bail mobilier	
Autres engagements donnés	13 576
<i>dont commandes fermes</i>	13 576
Total	13 935
Dont concernant :	
Les dirigeants	67

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 clés 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 « Modulation de la biogénèse d'ARN : ABX464 », 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 le Virus Respiratoire Syncytial, la Dengue ou le virus de la Grippe.

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. 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.

En 2013, ABIVAX avait établi un partenariat avec le Centre d'Ingénierie en Génétique et Biotechnologie (CIGB) de Cuba, avec lequel elle avait codéveloppé l'ABX203, candidat médicament contre l'Hépatite B Chronique, dont le développement est suspendu depuis 2016. L'ensemble des accords historiquement conclus par ABIVAX avec les organismes cubains des sciences de la vie ont été résiliés de façon amiable et sans coût financier de sortie d'accord, ni aucun engagement ultérieur pour ABIVAX en 2018.

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 13 576 K€ au 31 décembre 2018.

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 2018, sous réserve de justifier le montant de dépenses prévues, sont les suivantes.

en milliers d'euros	
Avance remboursable RNP-VIR	4 196
Avance remboursable CARENA	1 643
Subvention RNP-VIR	1 280
Subvention CARENA	210
Total	7 328

Engagement retraite

Le montant des engagements pris en matière de pensions, compléments de retraite et indemnités assimilées sont de 359 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

Au 31 décembre 2018, l'effectif moyen de la Société est de 24,08 salariés (contre 24,25 personnes au 31 décembre 2017).

	31/12/2018	31/12/2017
Cadres	21,08	21
Non Cadres	2	2,25
Mandataire social	1	1
Total	24,08	24,25

Effectifs moyen par site

	31/12/2018	31/12/2017
Paris	12,83	13,17
Montpellier	11,25	11,08
Total	24,08	24,25

NOTE 15 – HONORAIRES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Audit		
Commissariat aux comptes, certification des comptes individuels		
Emetteur*	78	61
Filiales intégrées globalement		
Services autres que la certification des comptes**		
Emetteur	10	28
Filiales intégrées globalement		
Sous-total	88	89
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	88	89

* Sur ces 78 K€, seuls 64 K€ correspondent aux travaux effectivement réalisés pour l'exercice clos au 31 décembre 2018. Les 14 K€ supplémentaires correspondent à une régularisation des honoraires provisionnés au 31 décembre 2017. ** Ces services consistent en l'établissement de rapports pour le projet RNP-VIR et pour l'émission de BCE.

20.1.2 Comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour les exercices clos le 31 décembre 2017, 31 décembre 2016, 31 décembre 2015

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 2017 ainsi que le rapport du commissaire aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 161 à 197 du Document de Référence n° R. 18-038 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 27 avril 2018.
- Les comptes sociaux d'ABIVAX pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 ainsi que le rapport du commissaire aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 176 à 205 du 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 du commissaire 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.

20.2 Vérification des informations financières historiques annuelles

20.2.1 Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux d'ABIVAX établis selon les normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018



Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

(Exercice clos le 31 décembre 2018)

A l'Assemblée Générale de la société **ABIVAX**
5, rue de la Baume
75008 Paris

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos statuts, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société ABIVAX relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

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.

PricewaterhouseCoopers Audit, 63, rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine Cedex
Téléphone: +33 (0)1 56 57 58 59, Fax: +33 (0)1 56 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 de Versailles. Société par Actions Simplifiée au capital de 2 610 480 €. Siège social : 63 rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine. RCS Nanterre 672 006 463. TUA n° 531 75 672 006 463. Siret 672 006 463 00952. Code APE 6920 Z. Bureaux : 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 2018 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 2 de l'annexe aux comptes annuels, la direction a donc arrêté ses comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 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 2018.

Valorisation des mali techniques suite à l'absorption des entités Wittycell, Zophis et Splicos

Risque identifié

Au 31 décembre 2018, les malis techniques s'élèvent à 32,7 millions d'euros.

Comme mentionné dans la note 2 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 ainsi que les 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 2,5 millions d'euros au cours du second semestre 2018 pour les dépenses de l'année 2017. La société a anticipé qu'elle recevra 4 millions d'euros pour l'année 2018.

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.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-4 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du Conseil d'Administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

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 des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaire aux comptes de la société ABIVAX par vos statuts constitutifs du 4 décembre 2013.

Au 31 décembre 2018, le cabinet PricewaterhouseCoopers Audit était dans la 6^{ème} année de sa mission sans interruption, dont 4 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 au comité d'audit un rapport 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.

ABIVAX

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels
Exercice clos le 31 décembre 2018 - Page 7

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 26 avril 2019

Le commissaire aux comptes
PricewaterhouseCoopers Audit



Thierry Charron

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 2018

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 2014	Exercice clos le 31 décembre 2015	Exercice clos le 31 décembre 2016	Exercice clos le 31 décembre 2017	Exercice clos le 31 décembre 2018
1. SITUATION FINANCIÈRE EN FIN D'EXERCICE:					
a) Capital social	69 150,00	96 969,00	97 020,89	99 042,29	101 991,89
b) Nombre d'actions émises.	29 150	9 696 889,00	5 200,00	202 140	294 960
c) Nombre d'obligations convertibles en actions.	Aucune OCA	Aucune OCA	Aucune OCA	Aucune OCA	277 393
II. RÉSULTAT GLOBAL DES OPÉRATIONS EFFECTIVES:					
a) Chiffre d'affaires hors taxe.	14 488,00	NEANT	NEANT	NEANT	NEANT
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	-5 070 511,65	-18 255 705,00	-18 236 300,00	-14 149 986,49	-19 108 300,52
c) Impôts sur les bénéfices	778 732,00	2 834 015,00	3 518 771,00	2 691 529,00	3 970 419,00
d) Bénéfices après impôt, amortissements et provisions	-5 080 225,05	-15 954 354,00	-14 307 513,00	-11 222 635,42	-15 823 072,59
e) Montant des bénéfices distribués (1),	Aucune distribution				

Nature des indications	Exercice clos le 31 décembre 2014	Exercice clos le 31 décembre 2015	Exercice clos le 31 décembre 2016	Exercice clos le 31 décembre 2017	Exercice clos le 31 décembre 2018
II. RÉSULTAT DES OPÉRATIONS RÉDUIT À UNE SEULE ACTION (2):					
a) Bénéfice après impôt, mais avant amortissements et provisions	-62,06 €	-1,07 €	-1,52 €	-1,16 €	-1,48€
b) Bénéfice après impôt, amortissements et provisions	-73,47 €	-1,64 €	-1,47 €	-1,13 €	-1,55€
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	Montant des dettes au 31 décembre 2018
Provision factures non parvenues	545 K€	1 059 K€	332 K€	662 K€	3 480 K€
Factures non échues	424 K€	1 072 K€	1 412 K€	2 682 K€	2 501 K€
Factures échues de 1 à 30 jours	34 K€	224 K€	288 K€	451 K€*	590 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€*	83 K€*
Total	1 050 K€	2 808 K€	2 571 K€	4 219 K€	6 654 K€

*Au 31 décembre 2018, le nombre de factures échues étaient de 108 et au 31 décembre 2017 de 159.

20.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage

La Société a fait l'objet d'un contrôle fiscal en 2018 portant sur la période 01/01/2015 au 31/12/2016 et sur les crédits impôts recherche déposés en 2015, 2016 et 2017. Ce contrôle a eu pour conséquence un impact global non significatif de rectifications effectuées par l'administration fiscale française (-214 k€). Le montant est détaillé au chapitre 9.2.4 de ce présent document. Un accord préliminaire a été obtenu entre Abivax et le gouvernement français sur la conclusion de ce contrôle fiscal, néanmoins l'accord officiel étant en cours de finalisation par les autorités concernées, il pourra faire l'objet de nouvelles décisions pouvant impacter la Société positivement ou négativement.

A l'exception de ce litige, la Société n'a été impliquée au cours de l'exercice 2018 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.

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 Evénements 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 2019, le capital social s'élève à cent deux mille cent quatre-vingt-huit euros et quatre-vingt-huit centimes (102 188,88 €).

Il est divisé en dix millions deux cent dix-huit mille huit cent quatre-vingt-huit (10 218 888) actions d'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 titre non représentatif 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 a consenti un nantissement sur le fonds de commerce exploité par la Société au profit de Kreos Capital V (UK) Ltd.

Outre le nantissement mentionné ci-dessus, la Société n'a consenti aucun autre 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 2018, la Société détenait 23.970 de ses propres actions, soit 0,24% du capital social, acquises 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 15 juin 2018 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
- Soit acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe
- Soit annuler tout ou partie des titres ainsi rachetés
- Soit 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 € 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)
- 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

Au 31 mars 2019, 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	Caduc	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	175 000	76 300	79 950	2 800	19 700	0	0	0	0	0	2,509	0	0	0	0	0
Bénéficiaires (nombre d'actions pouvant être souscrites)																	
Philippe Pouletty	275 000																
Hartmut Ehrlich		100 000												150 000			
Autres				18 450		32 800						73 991	67 374		101 061	67 374	67 374
Nombre cumulé de BCE annulés ou caduques	0	0	626	0	169	0	1650	33 687	67 374	33 687	67 374	7 500	0	0	0	0	0
BCE à la date du présent document de référence	2 750	1 000	0	184	0	328	0	0	0	0	0	73 991	67 374	150 000	101 061	67 374	67 374
BCE exerçables au 31/03/2019*	2 750	1 000	0	184	0	328	0	0	0	0	0	43 161	51 934	100 000	84 218	61 760	61 760

Catégorie	BCE- 2018-1	BCE- 2018-2	BCE 2018-3	BCE- 2018-4	BCE- 2018-5
Date d'expiration	15/03/ 2028	21/05/ 2028	20/11/ 2028	14/05/ 2028	14/05/ 2028
Prix de souscription ou d'achat	0	0	0	0	0
Prix d'exercice par action	8,96	8,96	7,33	7,33	7,33
Modalités d'exercice	Note (12)	Réalisation d'objectifs Note (13)	Réalisation d'objectifs Note (14)	Réalisation d'objectifs Note (15)	Note (16)
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0
Bénéficiaires (nombre d'actions pouvant être souscrites)					
Philippe Pouletty					
Hartmut Ehrlich					
Autres	22 000	67 374	33 687	16 843	22 000
Nombre cumulé de BCE annulés ou caduques	0	0	0	0	0
BCE à la date du présent document de référence	22 000	67 374	33 687	16 843	22 000
BCE exerçables au 31/03/2019*	5 500	33 686	25 266	12 632	0

() Selon les conditions d'exercice prévues dans les notes ci-après et en prenant pour hypothèse que les objectifs ont été atteints.*

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 2b ou un essai clinique de phase 3, 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 3 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 2b ou un essai clinique de phase 3, 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 3 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 :

$X = 16.843 \text{ BCE-2017-4 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/24)}$,

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 :

$X = 8.421 \text{ BCE-2017-5 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 20 novembre 2017/24)}$,

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 2b ou un essai clinique de phase 3, 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 3 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 2b ou d'un essai clinique de phase 3 (IND, signature du consentement éclairé du premier patient) en 2020.

Note (12):

- A hauteur de la totalité des BCE-2018-1, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 15 mars 2018 sur une durée totale de quarante-huit (48) mois, soit un nombre X de BCE-2018-1 calculé selon la règle suivante, étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ses BCE-2018-1 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution :
 $X = 100\% \text{ des BCE-2018-1 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 15 mars 2018/48)}$.

Note (13):

- A hauteur de 33.686 BCE-2018-2, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 21 mai 2018, sur une durée totale de quarante-huit (48) mois, soit un nombre X de BCE-2018-2 calculé selon la règle suivante, étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ses BCE-2018-2 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution :

$X = 33.686 \text{ BCE-2018-2 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 21 mai 2018 / 48)}$

- A hauteur de 33.686 BCE-2018-2, dans les conditions visées ci-après :
 - A hauteur de 8422 BCE-2018-2 en cas d'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine d'une Investigational New Drug (IND) Application de l'ABX196 avant le 30 juin 2019,
 - A hauteur de 8422 BCE-2018-2 en cas d'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine d'une Investigational New Drug (IND) Application de l'ABX464 avant le 31 décembre 2019,
 - A hauteur de 8421 BCE-2018-2 en cas d'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine d'une étude clinique phase 3 pour l'ABX464 avant le 30 juin 2021
 - A hauteur de 8421 BCE-2018-2 en cas d'acceptation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine d'un New Drug Application (NDA) Filing pour l'ABX464 avant le 30 juin 2024.

Note (14):

- A hauteur de 8.422 BCE-2018-3 exerçables à compter du 14 mai 2018,
- A hauteur de 8.421 BCE-2018-3, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 14 mai 2018 sur une durée totale de vingt-quatre (24) mois, soit un nombre X de BCE-2018-3 calculé selon la règle suivante :

$X = 8.421 \text{ BCE-2018-3 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 14 mai 2018/24)}$,

étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ces BCE-2018-3 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution,

- A hauteur de 16.844 BCE-2018-3 dans les conditions visées ci-après :

- A hauteur de 5.615 BCE-2018-3 en cas de résultats favorables de l'étude de preuve de concept ABX464 pour la colite ulcéreuse 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 2b ou un essai clinique de phase 3, avec une IND aux Etats-Unis avant le 31 décembre 2018,
- A hauteur de 5.615 BCE-2018-3 en cas de FSI (First Subject in, i.e. signature du consentement éclairé du premier patient) pour la phase 3 de l'étude sur le VIH avant le 31 décembre 2019,
- A hauteur de 5.614 BCE-2018-3 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 2b ou d'un essai clinique de phase 3 (IND, signature du consentement éclairé du premier patient) en 2020.

Note (15):

- A hauteur de 4.211 BCE-2018-4 exerçables à compter du 14 mai 2018,
- A hauteur de 4.211 BCE-2018-4, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 14 mai 2018 sur une durée totale de vingt-quatre (24) mois, soit un nombre X de BCE-2018-4 calculé selon la règle suivante :

$X=4.211 \text{ BCE-2018-4 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 14 mai 2018/24)},$

étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ces BCE-2018-4 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution,

- A hauteur de 8.421 BCE-2018-4 dans les conditions visées ci-après :
 - A hauteur de 2.807 BCE-2018-4 en cas de résultats favorables de l'étude de preuve de concept ABX464 pour la colite ulcéreuse 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 2b ou un essai clinique de phase 3, avec une IND aux Etats-Unis avant le 31 décembre 2018,
 - A hauteur de 2.807 BCE-2018-4 en cas de FSI (First Subject in, i.e. signature du consentement éclairé du premier patient) pour la phase 3 de l'étude sur le VIH avant le 31 décembre 2019,
 - A hauteur de 2.807 BCE-2018-4 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 2b ou d'un essai clinique de phase 3 (IND, signature du consentement éclairé du premier patient) en 2020.

Note (16):

- A hauteur de la totalité des BCE-2018-5, au prorata du nombre de mois écoulés à compter du 14 mai 2018, sur une durée totale

de quarante-huit (48) mois, soit un nombre X de BCE-2018-5 calculé selon la règle suivante, étant précisé que le Bénéficiaire ne pourra exercer ses BCE-2018-5 qu'à l'issue d'une durée d'un (1) an à compter de leur attribution :

$X = 100\%$ des BCE-2018-5 attribués multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 14 mai 2018 / 48).

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	BSA-2018-2
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	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	14/05/2018
Date décisions du Directeur Général												
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées(*) :												
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				
Corinna zur Bonsen-Thomas										16 400		

Carol L. Brosgart										16 400	
Autres	0	0	16 400	84 160	78 700	0	5 200		32 800	16 400	0

(*) 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	BSA-2018-2
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	14/05/2018
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	14/05/2028
	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	0,73
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	6,60
Modalités d'exercice	Réalisation d'objectifs		Réalisation d'objectifs Note (17)	Réalisation d'objectifs Note (18)	Réalisation d'objectifs Note (19)			Réalisation d'objectifs Note (20)	Réalisation d'objectifs Note (21)	Note (22)	Note (23)	Note (24)
Nombre d'actions souscrites	39 400	44 800	6 400	47 340	0	5 200	2 900	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSA ou BCE annulés ou caduques	0	229	264	0	0	0	0	0	49 200	0	16 400	0
BSA à la date du présent document de référence	0	0	844	842	787	0	52	96 924	32 800	16 400	32 800	32 800
BSA potentiellement exerçables au 31/03/2019*	0	0	844	842	787	0	52	96 924	26 650	10 933	32 800	0

(*) Selon les conditions d'exercice prévues dans les notes ci-après et en prenant pour hypothèse que les objectifs ont été atteints.

Note (17): 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 (18): 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 (19): Exerçables par leur bénéficiaire selon les conditions d'exercice fixées par le conseil d'administration du 8 septembre 2014.

Note (20): 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 (21): 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 (22) : 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 (23) : 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.

Note (24) : les BSA-2018-2 pourront être exercés dans les conditions suivantes : 1/3 des BSA-2018-2 à compter du 14 mai 2018, 1/3 des BSA-2018-2 à compter du 14 novembre 2018 et 1/3 des BSA-2018-2 à compter du 14 mai 2019.

Synthèse des instruments dilutifs au 31 mars 2019

Catégorie	BSA	BCE
Nombre total des BSA/BCE émis	404 076	910 929
Nombre total des BSA/BCE souscrits	183 238	910 929
Nombre total de BSA/BCE annulés ou caducs	98 893	212 067
Nombre total de BSA/BCE exercés	1 460	5 850
Nombre total de BSA/BCE restants	181 449	693 013
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur la base des BSA/BCE restants*	431 384	1 115 328
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur la base des BSA/BCE exerçables**	419 767	906 167

(*) 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 31/03/2019 dans les conditions décrites précédemment et en prenant pour hypothèse que les objectifs ont été atteints.

Il existe par ailleurs :

- Une Equity Line mise en place avec Kepler Cheuvreux (se référer au paragraphe 10.5 du présent document de référence) dans le cadre de laquelle un montant maximum de 820 000 actions complémentaires pourrait être émises, et
- Un financement mis en place avec le groupe Kreos (se référer au paragraphe 10.5 du présent document de référence) dans le cadre duquel la Société a émis 100 957 BSA 2018-Kreos-A et 2,000,000 d'obligations convertibles, susceptibles de donner lieu à l'émission de respectivement 110,957 et 277,393 actions ordinaires de la Société.

La dilution totale susceptible de résulter de l'exercice de l'intégralité des instruments financiers donnant accès au capital, qui donnent droit à 2 755 062 actions de la Société correspond à une dilution potentielle de 21,2% sur une base pleinement diluée, soit 12 973 950 actions au total.

21.1.6 Capital autorisé non émis

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 15 juin 2018 en statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous.

Assemblée générale du 15 juin 2018

Autorisation de procéder à la réduction du capital par annulation des actions auto détenues par la Société (douzième résolution).	15/06/2018	18 mois - 15/12/2019		Dans la limite de 10% du capital social par an
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 (treizième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		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 (quatorzième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		50 000 € (1)
Délégation de compétence consentie au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (quinzième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		50 000 € (1)
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 (seizième résolution).	15/06/2018	18 mois - 15/12/2019		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) (dix-septième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020	CA du 9 juillet 2018 (émission au profit de Kreos d'un maximum de 16 000 000 obligations, 4 000 000 obligations convertibles et 800 000 BSA)	20 000 € 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 (dix-huitième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		Dans la limite de 10% du capital social par an
Autorisation d'une augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (dix-neuvième résolution).	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		15% de l'émission initiale
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 (vingtième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		50 000 € et dans la limite de 10% du capital social par an (1)
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 (vingt-et-unième résolution)	15/06/2018	26 mois - 15/08/2020		50 000 € (1)
Autorisation à donner au conseil de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (vingt-troisième résolution)	15/06/2018	38 mois - 15/08/2021		dans la limite de 5% du capital social existant au moment de l'attribution (2)
Emission de bons de souscription d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (vingt-quatrième résolution).	15/06/2018	18 mois - 15/12/2019		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 (vingt-cinquième résolution)	15/06/2018	38 mois - 15/08/2021		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 (vingt-sixième résolution).	15/06/2018	18 mois - 15/12/2019		N/A

(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	99.442,30	1	9.944.231	0,01 €	99.442,31	0,01 €
13/06/2018	Exercice BCE 2014-4	99.442,31	69.950	10.014.181	0,01 €	100.141,81	0,01 €
13/06/2018	Exercice BCE 2016-1	100.141,81	1	10.014.182	0,01 €	100.141,82	0,01 €
03/07/2018	Exercice BSA Kepler	100.141,82	10.000	10.024.182	0,01 €	100.241,82	0,01 €
23/07/2018	Exercice BCE 2014-2	100.241,82	95.000	10.119.182	0,01 €	101.191,82	0,01 €
04/09/2018	Exercice BSA Kepler	101.191,82	50.000	10.169.182	0,01 €	101.691,82	0,01 €
07/09/2018	Exercice BSA Kepler	101.691,82	30.000	10.199.182	0,01 €	101.991,82	0,01 €
04/12/2018	Exercice BCE 2016-1	101.991,82	5	10.199.187	0,01 €	101.991,87	0,01 €
18/12/2018	Exercice BCE 2016-1	101.991,87	1	10.199.188	0,01 €	101.991,88	0,01 €
16/01/2019	Exercice BCE 2014-6	101.991,88	100	10.199.288	0,01 €	101.992,88	0,01 €
17/01/2019	Exercice BCE 2014-6	101.991,89	19.600	10.218.888	0,01 €	102.188,88	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 restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. 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.

À 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-propiétaire 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-propiétaire 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 principaux de prestations de services et de mandat avec des « Clinical Research Organisation » (CRO) et des laboratoires centralisés

Contrats de développement clinique sur l'ABX464

Rectocolite hémorragique

ABX464-101 était une étude clinique de preuve de concept de phase 2a visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une dose quotidienne d'ABX464 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 a été sous-traitée à Orion Santé SARL. Un contrat cadre (« Master Services Agreement ») a été conclu en 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 conclu en août 2017 pour la durée de l'essai. Cet essai a été finalisé en septembre 2018.

ABX464-102 est une étude de suivi de 12 mois menée en ouvert sur des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant bénéficié de l'administration d'ABX464 dans l'étude ABX464-101. Cette étude a été prolongée pour 12 mois supplémentaires par les autorités compétentes en décembre 2018. La conduite opérationnelle de cette étude est sous-traitée à Orion Santé SARL. Un contrat d'application (« Work Order ») a été conclu en janvier 2018 pour la durée de l'essai.

ABX464-103 est une étude d'induction de phase 2b menée en double aveugle sur des patients atteints de rectocolite hémorragique. 3 doses (25, 50 et 100mg/jour) seront administrées ainsi qu'un placebo. La durée prévisionnelle de cette étude est de 16 semaines. La conduite opérationnelle de cette étude est sous-traitée à IQVIA. Un contrat cadre (« Master Services Agreement »), effectif depuis décembre 2018, a été signé à cet effet pour une durée de 5 ans avec tacite reconduction annuelle. Un contrat d'application (« Work Order ») a été conclu en mars 2019 pour la durée de l'essai.

Polyarthrite rhumatoïde

ABX464-301 est une étude d'induction de phase 2a menée en double aveugle sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. 2 doses (50 et 100mg/jour) seront administrées ainsi qu'un placebo. La durée prévisionnelle de cette étude est de 3 mois. La conduite opérationnelle de cette étude est sous-traitée à Orion Santé SARL. Une lettre d'engagement a été signée en janvier 2019 et un contrat d'application (« Work Order ») est en cours de signature.

Contrat de recherche expérimentale avec des laboratoires

La plateforme « modulation de la biogénèse d'ARN » a l'origine de l'ABX464 a généré une chimiothèque de plus de deux mille petites molécules agissant sur les phases de maturation de l'ARN, afin de bloquer précisément les mécanismes de reproduction des virus, grâce à des modes d'action nouveaux. En plus d'ABX464 et dans le cadre du projet RNP-VIR conjoint avec Bpifrance, cette plateforme a généré différentes molécules ciblant des virus comme le Virus Respiratoire Syncytial, la Dengue ou la grippe Influenza avec des premières molécules actives identifiées. Au sein du projet RNP-VIR, la collaboration entre ABIVAX et EVOTEC matérialisée par un contrat cadre (« Master Services Agreement ») mis en place en septembre 2017 vise à accélérer de manière efficace la découverte et le développement préliminaire de petites molécules. ABIVAX identifie les cibles et assure l'identification initiale de candidats médicaments ; 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. A ce jour, l'identification de 5 hits par criblage phénotypique pour la Dengue et le VRS, et l'identification des RNPs spécifiques impliqués dans la réplication virale du VRS démontrent de l'avancée prometteuse du projet. Les droits commerciaux de candidats médicaments issus de cette collaboration seront détenus exclusivement par ABIVAX.

22.3 Contrat de cession de marque

Une convention de cession de droits de propriété intellectuelle a été conclue entre ABIVAX et Monsieur Philippe Pouletty en date du 14 mars 2019. Cette convention a pour objet de transférer à ABIVAX tous les droits de propriété intellectuelle détenus par Monsieur Philippe Pouletty sur certains brevets dont il est co-inventeur. En rémunération de ce transfert, ABIVAX s'est engagée à rendre immédiatement exerçables l'ensemble des BCE-2014-1 détenus par Monsieur Philippe Pouletty.

22.4 Contrats d'aide Bpifrance (subventions et/ou avances remboursables)

22.4.1 Contrat Bpifrance « CARENA »

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 nom du 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, ainsi qu'au CNRS et à l'Université de Montpellier.

Le projet CARENA vise à développer le programme thérapeutique anti VIH-Sida avec le composé ABX464 jusqu'en étude de phase 2b (se référer au paragraphe 6.2.2 du présent document), ainsi qu'un test compagnon mis en place par THERADIAG parallèlement au développement clinique. Au-delà du programme anti VIH-Sida, le projet CARENA étendra ses investigations pharmacologiques à un autre rétrovirus susceptible d'être combattu par la même approche : HTLV-1.

Le programme initial prévoyait de développer un programme anti-obésité visant à identifier et développer jusqu'en étude clinique de phase 2a 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 micro ARN 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. L'amendement au contrat initial signé le 28 avril 2015 a fait acte du déplacement des aides liées au projet obésité sur le projet VIH-Sida et a proposé un nouveau calendrier des différentes étapes clés et de l'échéancier de remboursement.

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 2 507 K€ dont 1 397 K€³⁴ pour ABIVAX (soit un taux de subvention de 45% des dépenses programmées)
- Des avances remboursables d'un montant global maximum de 4 758 K€ dont 3 830 K€³⁵ 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.

Echéancier des subventions : versements réalisés (EC1, EC2) et versements maximaux attendus (EC3, EC4)

en milliers d'euros	Premier versement	EC1	EC2	EC3**	EC4**	Total
ABIVAX	634	410	143	0	210	1 397
THERADIAG	97	50	0	0	105	252
CNRS	312	250	96	0	199	858
TOTAL	1 043	710	239	0	514	2 507

³⁴ Le montant de subventions perçu en EC1 a été de 410 K€ contre un montant maximum initialement prévu de 428 K€ en raison de dépenses réalisées inférieures au budget initial prévu. La différence a été reportée sur EC2 dans le cadre du réaménagement du projet accepté par Bpifrance le 18 février 2015.

³⁵ Le montant d'avances remboursables perçu en EC1 a été de 1 008 K€ contre un montant maximum initialement prévu de 1 364 K€ en raison de dépenses réalisées inférieures au budget initial prévu. La différence a été reportée sur EC2.

* Solde (15% minimum du montant total prévisionnel des subventions) ** Montants maximaux théoriques à recevoir selon les dépenses réalisées à l'étape clé et l'atteinte de jalons techniques. Les montants non perçus aux différentes étapes sont décalés à la dernière étape et seront perçus par la Société sous réserve d'un montant de dépenses réalisés suffisants.

Echéancier des avances remboursables : versements réalisés (EC1, EC2) et versements théoriques maximaux attendus (EC3, EC4)

en milliers d'euros	Premier versement	EC1	EC2	EC3**	EC4**	Total
ABIVAX	1 150	1 008	29	264	1 379*	3 830
THERADIAG	176	0	227	232	294*	929
CNRS	0	0	0	0	0	0
TOTAL	1 326	1 008	256	496	1 673	4 759

* Solde (15% minimum du montant total prévisionnel des avances remboursables) ** Montants maximaux théoriques à recevoir selon les dépenses réalisées à l'étape clé et l'atteinte de jalons techniques. Les montants non perçus aux différentes étapes sont décalés à la dernière étape et seront perçus par la Société sous réserve d'un montant de dépenses réalisés suffisants

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 annuel de 1,66% et d'autre part des versements complémentaires. Dans le cadre du contrat bénéficiaire d'avance remboursable, la Société s'est engagée à rembourser un montant indicatif total de 4 397 k€ selon l'échéancier forfaitaire prévisionnel suivant lié à la réussite du projet :

Au plus tard le 30 juin 2023	300 K€
Au plus tard le 30 juin 2024	500 K€
Au plus tard le 30 juin 2025	750 K€
Au plus tard le 30 juin 2026	1 100 K€
Au plus tard le 30 juin 2027	1 747 K€
TOTAL	4 397 K€

Ce montant correspond au montant maximum d'avances remboursables prévues initialement par le contrat et aux calculs des intérêts selon le calendrier initial. 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 dernière échéance et dès lors qu'elle aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 50 M€, 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 6,8 M€. La période totale incluant les remboursements forfaitaires et complémentaires est limitée à 15 ans.

22.4.2 Contrat Bpifrance « 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'université de Montpellier.

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 4 044 K€ dont 2 112 k€ pour ABIVAX (soit un taux de subvention de 50% des dépenses programmées)
- Des avances remboursables d'un montant global maximum de 6 298 K€ pour ABIVAX (soit un taux d'avance remboursable de 50% des dépenses programmées).

Echéancier initial des versements maximaux des subventions par étape clé :

en milliers d'euros	Premier versement	EC1 2018	EC2 2019	EC3 2020	EC4 2021	EC5 2022	Total
ABIVAX	347	523	414	414	96	318*	2 112
CNRS**	721	534	228	159	0	290*	1 932
TOTAL	1 068	1 057	642	573	96	608	4 044

T0 = 02/01/2017 T-EC1 = T-EC0 + 12M etc... *15% minimum du montant total des subventions ** Subventions avec Retours à l'Etat

Echéancier initial des versements maximaux des avances remboursables par étape clé :

en milliers d'euros	Premier versement	EC1 2018	EC2 2019	EC3 2020	EC4 2021	EC5 2022 *	Total
ABIVAX	1 756	1 123	1 153	1 154	167	945	6 298

*15% minimum du montant total des subventions

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 31/03/2019 selon les évolutions du projet.

Echéancier versements reçus et estimés au 31 mars 2019 des subventions et avance remboursables par étape clé:

en milliers d'euros	Premier versement	EC1 2018	EC2* 2019	EC3** 2020	EC4** 2021	EC5** 2022	Total
Subventions	347	485	311	414	96	459	2 112
Avances remboursables	1 756	346	1 153	1 154	167	1 722	6 298
TOTAL	2 103	831	1 464	1 568	263	2 181	8 410

*évalué au 31 mars 2019 ** Montants maximaux théoriques à recevoir selon les dépenses réalisées à l'étape clé et l'atteinte de jalons techniques. Les montants non perçus aux différentes étapes sont décalés à la dernière étape et seront perçus par la Société sous réserve d'un montant de dépenses réalisés suffisants. Le dernier versement de subvention (avances remboursables) sera en théorie au minimum égal à 15% du montant total des subventions (avances remboursables)

Les retours financiers dus à Bpifrance au titre des avances remboursables du projet RNP-VIR comprennent, d'une part, le remboursement du nominal des avances remboursables actualisé au taux annuel de 0,95% et, d'autre part, des versements complémentaires sous réserve.

Dans le cadre du contrat bénéficiaire d'avance remboursable, la Société s'est engagée à rembourser un montant indicatif total de 6 576 k€ selon l'échéancier forfaitaire prévisionnel suivant lié à la réussite du projet.

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 réalisés 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 années consécutives après la dernière échéance et dès lors qu'elle aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 25 M€, 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 5,5 M€. La période totale incluant les remboursements forfaitaires et complémentaires est limitée à 15 ans.

22.4.3 Aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie Projet EBOLA

Le contrat d'aide conjointe Bpifrance et Région Occitanie accordé le 2 juin 2017 est constitué d'avances remboursables au profit d'ABIVAX d'un montant global maximum de 390 K€ conditionné au succès du programme (respectivement 130 K€ de la Région Languedoc Roussillon Midi Pyrénées et 260 K€ de Bpifrance). Compte tenu d'imprévus rencontrés lors du programme, Bpifrance a décalé la date de perception de la deuxième partie de l'aide et l'échéancier de remboursement.

Echéancier versements maximaux des avances remboursables :

en milliers d'euros	2017	2019
ABIVAX	300	90

L'échéancier forfaitaire indicatif de remboursement, lié à la réussite du projet, est le suivant :

en milliers d'euros	
2019	20
2020	50
2021	70
2022	90
2023	105
2024	55
TOTAL	390 K€

Le montant minimum à rembourser en cas d'échec du projet est de 180 k€

22.5 Autres contrats financiers

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 1 595 K€ dans le cadre d'un préfinancement du Crédit d'Impôt Recherche 2014 avec le fonds commun de titrisation Predirec Innovation 2020 représenté par Neftys-Acofi Gestion. Du fait des garanties du préfinanceur, il existait encore des montants à recouvrer qui seront restitués s'il n'y a pas de contestation pour un montant total de 122 K€ au 31 décembre 2018. Sur ce montant, la somme de 58 k€ a été restituée en février 2019.

Financement Kreos

Ce contrat est détaillé au chapitre 10.5

Equity Line ou ligne de financement en fonds propres Kepler Cheuvreux

Ce contrat est détaillé au chapitre 10.5

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	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Section 20.1
5	Comptes établis en normes IFRS	Section 20.1.
6	Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS	Section 20.2.
7	Comptes annuels	Section 20.1.
8	Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels	Section 20.2

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	Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats ainsi que de la situation financière de la Société, notamment de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires	Chapitres 9, 10 et 20
3	Affectation des résultats	Paragraphe 20.1.1
4	Dépenses non déductibles fiscalement	Paragraphe 20.1.1
5	Rappel des dividendes distribués	Paragraphe 20.4.1
6	Indicateurs clefs de performance de nature financière et de nature non financière, y compris les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	Chapitre 3, Chapitre 17 et Section 8.2
7	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	Chapitre 4
8	Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique	Chapitre 4
9	Procédure de contrôle interne et gestion des risques relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	Section 16.5
10	Information sur les délais de paiement des fournisseurs	Section 20.5
11	Activité en matière de recherche et développement	Section 9.2 et Chapitre 11
12	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Chapitres 6 et 12

13	Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	Section 20.8
14	Participation des salariés au capital à la clôture de l'exercice	Section 17.3
15	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
16	Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité, incluant les conséquences sur le changement climatique et de l'usage des biens et services produits, ainsi que des engagements sociétaux en faveur du développement durable, de l'économie circulaire, de la lutte contre le gaspillage alimentaire et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités	Chapitre 17 et Section 8.2
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	Ajustement des titres donnant accès au capital	Paragraphe 21.1.5
21	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Paragraphe 21.1.7
22	Evolution du titre – Risque de variation de cours	Section 18.8
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 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	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
13	Rémunérations individuelles versées aux mandataires sociaux par la Société, les sociétés contrôlées et la société contrôlante au titre de l'exercice écoulé	Sections 15.1 à 15.5
14	Engagements pris par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux à raison de la prise / cessation / changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci (y compris engagements de retraite)	Sections 15.1, 15.2 et 15.4
15	Attribution gratuite d'actions, options et bons de souscription d'actions	Section 15.3 et Paragraphe 21.1.5
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 2019	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	Paragraphe 21.1.6
21	Participation des actionnaires à l'assemblée générale	Paragraphe 21.3.5
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 21.2.3
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