

EQUITY RESEARCH

ABIONYX PHARMA ETUDE

ACHAT, OC de 8,1€
Potentiel: +441%

Un changement d'échelle

Le repositionnement réalisé à partir de 2019 commence à porter ses fruits avec des premiers résultats d'étude prometteurs et un portefeuille de projets qui s'étoffe pour la molécule CER-001 : choc septique, déficit LCAT, maladies ophtalmiques et plus récemment Covid-19. Le newsflow devrait continuer à porter le titre, ce qui nous conforte dans notre opinion Acheter. Notre objectif de cours de 8,1 € offre un potentiel de plus de 400%.

Si la société a été cotée en Bourse en 2015 sous le nom Cerenis Therapeutics, suite à une phase de réorganisation initiée en 2019 avec l'entrée de nouveaux actionnaires au capital, qui a conduit à l'évolution de l'équipe de direction (Emmanuel Huynh nommé en tant que Président et Cyrille Tupin en tant que Directeur Général), mais surtout au redémarrage des programmes de recherche dans de nouvelles indications : maladies rénales, choc septiques, domaine ophtalmique, etc. la dénomination sociale a été modifiée pour Abionyx Pharma.

Depuis 2019 les travaux de recherche ont ciblé des domaines où il n'existe pas à ce jour, ou peu, de solutions thérapeutiques, et sur la base de nouveaux protocoles (fréquence et doses de la molécule bien plus élevées que dans les précédentes études). Des premiers résultats prometteurs ont d'ores et déjà été communiqués dans les maladies rénales (statut médicament orphelin LCAT), dans les maladies oculaires, dans le choc septique (étude phase IIa en Italie financée par un consortium), et dans le domaine du Covid-19.

En décembre 2021, la société a annoncé son rapprochement avec Iris Pharma, un CRO reconnu dans le domaine ophta (8 M€ de CA en 2020), apportant un savoir-faire de plus de 30 ans dans le développement de médicaments et dispositifs médicaux, ce qui devrait permettre d'accélérer les développements d'Abionyx, et valide l'efficacité de la molécule CER-001 par un professionnel reconnu du secteur ophta, et laisse augurer de revenus significatifs dans ce domaine (horizon 2025-2026 selon nous). Pour financer l'accélération des travaux de recherche, une levée de fonds de 4,2 M€ par placement privé a été réalisée en décembre dernier permettant d'afficher une trésorerie de 7,9 m€ au 31/12/21 et de 5,9 M€ au 31/03/22.

Le changement d'actionnariat et de dirigeants, le repositionnement des programmes de recherche, les premiers résultats publiés, et le rapprochement avec Iris Pharma (opération payée en titres sur la base d'une valeur de 3,6 € par action en déc. 2021) ont permis de porter le titre au cours des dernières années : x2,9 en 2019, x2,5 en 2020 et x2,5 en 2021. Depuis le début de l'année 2022, le titre est en baisse de plus de -35%, ce qui offre selon nous un bon point d'entrée et nous conforte dans notre opinion Acheter. Objectif de cours de 8,1 € soit un potentiel de hausse de plus de 400%.

Key data

Prix actuel (€)	1,5
Secteur	Healthcare
Ticker	ABNX-FR
Nb d'actions (M)	31,257
Capitalisation boursière	46,8
Prochain événement	RN 2021 : 28/04/2022

Actionnaires (%)

Domundi (E. Huynh)	11,8
Cyrille Tupin	3,3
Luc Demarre	4,5
Sadok Belmokhtar	6,8
Free float	63,2

BPA (€)	12/22e	12/23e	12/24e
Estimation	-0,26	-0,37	-0,32
Changement de nos estimations (%)	0,57	0,51	0,46

Performance (%)	1D	1M	YTD
Evolution du cours	-5,4	-20,0	-38,8
Rel CAC Mid&Small	-5,4	-12,1	-27,8



TP ICAP Midcap Estimates	12/21	12/22e	12/23e	12/24e	Valuation Ratio	12/22e	12/23e	12/24e
Chiffre d'affaires (m €)	0,7	6,7	7,8	11,3	VE/Sales	7,1	6,2	4,3
ROC (m €)	-6,0	-7,8	-12,6	-12,1				
MOC (%)	-881,8	-117,2	-160,5	-106,5				
BPA (publié) (€)	-0,2	-0,3	-0,4	-0,3				
Dividende (€)	0,0	0,0	0,0	0,0				
Dividend Yield (%)	0,0	0,0	0,0	0,0				
FCF (m €)	-6,9	-8,9	-12,9	-12,2				

Consensus FactSet - Analystes: 1	12/22e	12/23e	12/24e
CA	8,2	9,4	na
ROC	-4,4	-6,8	na
RNpg	-4,7	-7,2	na

Analyst
Claire Deray - Sponsor Finance for TPICAP Midcap

UN CHANGEMENT D'ÉCHELLE	1
DESCRIPTION	3
SWOT ANALYSIS	3
OVERVIEW : UN REPOSITIONNEMENT RÉUSSI	4
UNE SOCIÉTÉ QUI CHANGE D'ÉCHELLE	9
APPROCHE DE LA VALORISATION	17
ANNEXES : DOMAINES DE RECHERCHE	23
FINANCIAL DATA	26

Description

Sur la base des actifs développés par Cerenis Therapeutics, notamment une molécule HDL recombinante (lipoprotéine de haute densité, communément appelé « bon cholestérol »), la société Abionyx Pharma a réorienté les programmes de recherche vers de nouvelles indications telles que les maladies rénales, certaines affections métaboliques et les maladies ophtalmiques (rapprochement avec Iris Pharma opéré fin 2021).

SWOT Analysis

Strengths

- Portefeuille de brevets
- CER-001, un bio produit parmi les plus avancés (HDL métabolique)
- Maîtrise des phases de production
- Situation financière saine

Opportunities

- Nouvelles indications pour CER-001
- Plateforme HDL comme vecteur d'administration d'autres molécules ou traitements
- Partenariat dans les PPAR

Weaknesses

- Un historique opérationnel et boursier compliqué
- Une équipe encore restreinte
- Des réorientations d'indication qui ne sont qu'à leur début (lancement phase IIa pour la plus avancée)

Threats

- Nouvel échec des travaux de R&D
- Impossibilité de nouer de nouveaux partenariats (recherche, développement produit, commercialisation, etc.)
- Nécessité de trouver des financements pour accélérer les programmes de recherche

Overview : un repositionnement réussi

Créée en 2005, et introduite en Bourse en 2015, la société Cerenis Therapeutics est devenue Abionyx Pharma en juin 2019. Grâce à des levées de fonds de plus de 170 M€ réalisées auprès d'investisseurs institutionnels : Sofinnova, HealthCap, Alta Partners, BPI France, TVM Life Science, Wyss pour les principaux ; et appel public à l'épargne (53,4 M€ levés au moment de l'introduction en Bourse à 12,7 € par action), la société Cerenis Therapeutics a pu mener des programmes de recherche qui ont permis :

- D'identifier et métaboliser un complexe comprenant la protéine naturelle des HDL, l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) et des phospholipides (dont une chargée négativement), aux propriétés prometteuses : molécule CER-001 ;
- De réaliser les tests nécessaires à une production de cette molécule (culture cellulaire en bio-réacteur, production externalisée) ;
- De prouver l'innocuité de cette molécule via des études poussées jusqu'en fin de phase III (pas ou peu d'effets secondaires connus) ;
- De déposer plusieurs brevets et familles brevets permettant de protéger la propriété intellectuelle de la société ;
- De découvrir d'autres molécules telles qu'un agoniste spécifique du récepteur delta activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) : molécule CER-002, un agoniste de récepteur P2Y13 : molécule CER-209 (maladie de Nash), ou encore un mimétique d'HDL à base de peptide analogue à l'apoA-I : molécule CER-522 (sténose valvulaire aortique).

Malgré les efforts déployés par les équipes du groupe, en France et aux Etats-Unis, et les propriétés prometteuses des produits développés, les études cliniques initiées dans plusieurs indications maladie, telles que le post Syndrome Coronarien Aigu (étude Carat), le cancer de l'œsophage (étude Target), ou encore des patients souffrant d'Hypercholestérolémie Primaire (maladie orpheline, étude TANGO) n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de certaines molécules.

Dès le début de 2017, suite aux premiers résultats défavorables des études cliniques (phase II de l'étude Carat), les dirigeants-fondateurs ont décidé de réduire significativement les investissements et de les réorienter vers de nouvelles indications (NAFLD et la NASH). Ils ont en parallèle adapté la structure du groupe : fermeture de la filiale américaine, changement de siège social, et effectifs divisés par deux (équipes portées à 7 personnes).

Après certaines déconvenues des nouveaux programmes de recherche dans les nouvelles indications ciblées (étude d'imagerie) et l'échec du rapprochement avec H4 Orphan Pharma (biotech centrée sur le développement de thérapies à destination des maladies pulmonaires), une nouvelle phase de réorganisation a été initiée courant 2019, avec l'arrivée de nouveaux actionnaires et le changement de l'équipe de management, passant notamment par un repositionnement et une relance des travaux de recherche.

Repositionnement initié en 2019

Nouveaux actionnaires, changement de l'équipe de direction et relance des développements

Pour financer son repositionnement, le groupe a réalisé plusieurs levées de fonds (1,0 M€ en 2019 à 0,32 € par action et 1,9 M€ en 2020 à 0,69 € par action) conduisant à l'entrée de nouveaux actionnaires à des évolutions dans l'équipe de direction (Emmanuel Hyunh nommé en tant que Président et Cyrille Tupin en tant que Directeur Général), au redémarrage des programmes de recherche sur de nouvelles bases, et ainsi au changement de dénomination sociale pour Abionyx Pharma.

La nouvelle direction a en effet réalisé une revue du portefeuille de produits et brevets issus de l'héritage Cerenis Therapeutics. Suite à ces travaux, il a été décidé dès 2019 de concentrer leurs travaux de recherche sur la molécule CER-001 (HDL mimétique) aux propriétés prometteuses, et sur la molécule CER-002 via cette fois de probables partenariats.

Parmi les champs applications possibles des molécules HDL, les dirigeants ont ciblé des domaines précis pour leurs nouveaux programmes de recherche, pour lesquels il n'existe pas ou peu de solutions thérapeutiques encore à l'heure actuelle, et sur la base de nouveaux protocoles (fréquence et dose de la molécule bien plus élevées que dans les précédentes études). Des chercheurs ont démontré que les HDL avaient un rôle anti-inflammatoire majeur et un impact sur la fonctionnalité du rein. Des effets importants ont été observés dans un modèle animal d'insuffisance rénale d'origine génétique. Plusieurs autres modèles ont montré que les HDL stimulaient le remodelage rénal, un facteur critique contribuant à la progression des pathologies. Sur la base de ces éléments, les dirigeants ont ainsi décidé de cibler des indications sévères dans les maladies du foie.

En parallèle, de manière à fournir les doses nécessaires aux futurs programmes de recherche, la production de la molécule CER-001 a été relancée dès 2020. Pour s'assurer de la disponibilité des produits, la décision a été prise de relocaliser le sourcing en France fin 2020. Abionyx a ainsi annoncé en mars 2021 un accord de partenariat avec Fareva / GTP Biologics, basée à Saint-Julien-en-Genevois, et V-Nano, basée à Toulouse qui sont des spécialistes en France de la bioproduction, pour la fourniture de la molécule CER-001.

Dès 2020, des premiers résultats prometteurs ont été communiqués dans les maladies rénales, puis en 2021 dans les maladies oculaires (mars 2021).

CER-001 à destination d'une maladie rénale très rare de la déficience en LCAT

Dans le cadre d'une étude préclinique, le Professeur Laura Calabresi, experte mondiale dans le domaine des HDL et professeur à l'Université de Milan, a apporté la preuve d'efficacité de CER-001 sur une maladie rénale rare : la déficience en LCAT (2018-2019, publication fin 2020). Suite à ces premiers résultats, la société a poursuivi ses travaux dans les maladies rénales, et a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) pour CER-001 dans une maladie rénale rare, sans traitement existant en janvier 2020 en France (Professeur Stanislas Faguer, néphrologue au CHU de Toulouse-Rangueil et membre du Centre de référence pour les maladies rénales rares) et en février 2020 en Italie.

Dès le mois novembre 2020 (résultats précliniques publiés dans la revue Metabolism le 15 décembre 2020), la société a publié les premiers résultats des tests réalisés avec cette molécule. Compte tenu de la gravité de leur maladie rénale, les patients inclus dans l'étude (France et Italie) étaient sur le point d'être dialysés (technique médicale d'épuration du sang lorsque les reins n'effectuent plus cette fonction). Or ils ne l'ont pas été durant leur traitement avec CER-001. Par ailleurs, le patient français avait également développé des dépôts lipidiques cornéens. Suite à l'administration du traitement avec CER-001 le flou visuel conséquence des dépôts cornéens a disparu.

Ces résultats ont été confirmés, pour le patient bénéficiant de l'ATU française, dans la revue Annals of Internal Medicine en mars 2021, puis pour le patient bénéficiant de l'ATU italienne dans la revue Journal of Internal Medicine en novembre 2021.

Les résultats des tests réalisés avec la molécule CER-001 ont ainsi confirmé :

- une excellente tolérance de la molécule de la part des patients (doses bien plus fréquentes et bien plus élevées que dans les précédentes études cliniques) ;
- un effet potentiellement modificateur de la progression d'une maladie rénale sévère qui pourrait offrir une option thérapeutique à des patients pour lesquels il n'existe pas de traitement ;
- une action systémique de la molécule, avec une probable action sur les dépôts lipidiques ophtalmiques.

Forts des premiers résultats, les dirigeants ont été confortés dans leurs choix stratégiques : focus sur CER-001 dans certaines affections rénales et ophtalmiques. Une première étude de phase IIa dans les maladies rénales a ainsi été lancée dès fin 2020 en Italie.

CER-001 à destination des patients septiques : Etude Racers, Phase IIa randomisée

La première indication ciblée dans les programmes de recherche de la société concerne les patients souffrant de lésions rénales conduisant à une Insuffisance Rénale Aigue (AKI Acute Kidney Injury) suite à un choc septique. Le choc septique correspond à une défaillance circulatoire aiguë se manifestant par une diminution brutale de la tension artérielle, provoquée par une infection bactérienne le plus fréquemment, mais parfois virale ou fongique (levures). Lors d'un choc septique, les organes vont être inégalement alimentés en sang, ce qui peut se traduire par le dysfonctionnement de certains de ces organes, notamment les reins qui sont par ailleurs très sollicités pour éliminer notamment les bactéries ou autres causes du choc septique. Suite à cet épisode septique certains patients ont des complications graves, dont des insuffisances rénales aiguës, ces derniers n'arrivant plus à éliminer les déchets métaboliques, ce qui peut conduire au décès des patients.

Sur la base des premiers résultats des ATU, le groupe a obtenu fin 2020 l'autorisation de la part des autorités réglementaires italiennes de lancer une étude clinique en partenariat avec l'Université de Bari, et le soutien de deux KOL (Key Opinion Leader ou leader d'opinion) : Professeur Loreto Gesualdo (Chef d'unité de néphrologie, de dialyse et de transplantation) et le Professeur Salvatore Grosso (Chef d'unité d'anesthésie et de réanimation).

L'étude RACERS de phase IIa (Randomisée - CER-001 - patients Septiques) a ainsi été lancée et cible des patients atteints de septicémie avec un haut risque de développer une lésion rénale aigue. L'étude portera sur une cohorte de 20 patients avec des essais sur les doses à délivrer pour optimiser les effets de la molécule. Les patients recevront 8 doses pendant 6 jours avec trois séries ascendantes (faibles, modérées et élevées), ou un placebo. L'objectif de l'étude est de vérifier la sécurité et la tolérance de la molécule pour les posologies ciblées, et de déterminer la dose optimale de CER-001 à administrer pour la prochaine étape de l'étude clinique (phase IIb). Le premier patient a été recruté en juin 2021 dans un centre spécialisé en Italie.

Cette étude est financée dans la totalité par le consortium CBVF (coût estimé de 5 à 10 M€). Le CBVF (Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, ou le Consortium italien pour les évaluations biologiques et pharmacologiques) offre un soutien scientifique, méthodologique et réglementaire aux entités et entreprises européennes désireuses d'innover dans les domaines pharmaceutique et biotechnologique. Abionyx conserve ainsi la totalité des droits de propriété intellectuelle sur les travaux de recherche qui seront réalisés. Dans le cadre de ce partenariat, les doses CER-001 seront mises à disposition gratuitement aux médecins prenant part à cette étude.

CER-001 à destination des maladies ophtalmiques

Dans le cadre des recherches menées sur les malades atteints d'une mutation du gène LCAT, le groupe avait obtenu des premiers résultats prometteurs dans le domaine ophtalmique pour un patient français dès fin 2020, avec une nette amélioration du flou visuel après quelques semaines de traitement. Les résultats ont suggéré les propriétés anti-inflammatoires et/ou d'augmentation du transport inverse de cholestérol du CER-001 pouvant améliorer la vision chez les patients avec un déficit d'activité de LCAT appelé généralement « fish eye » (ou œil de poisson).

Cette découverte, et les données précédentes montrant le rôle de l'apoA-I dans le développement de l'opacification de la cornée et des dépôts lipidiques cornéens, ont ouvert la voie à des études pre-cliniques testant le CER-001 à destination des maladies ophtalmiques.

2021 : tout s'accélère ...

Obtention du statut de médicaments orphelins pour la déficience en LCAT

- *Résultats de l'étude française publiés en mars 2021*

L'étude française qui a débuté en janvier 2020 par le Professeur Stanislas Faguer au CHU Toulouse, concerne un patient qui présentait de faibles taux circulants d'HDL et d'apoA-I et souffrait d'une maladie rénale rapidement évolutive. Le patient a reçu par voie intraveineuse une dose de 10mg/kg trois fois par semaine pendant 3 semaines, puis deux fois par semaine pendant 3 semaines et une fois par semaine pendant 3 semaines. Par la suite, la dose a été augmentée à 20mg/kg/semaine pendant 6 semaines pour atteindre la dose qui a stabilisé le Débit de Filtration Glomérulaire estimé du rein (DFGe). Le DFGe est un paramètre utilisé pour étudier l'état de fonctionnement du rein : un DFGe compris entre 90 et 60 ml/min/1,73 m² exprime l'existence d'une insuffisance rénale débutante ; un DFGe compris entre 60 et 30 ml/min/1,73 m² une insuffisance rénale modérée ; un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m² une insuffisance rénale sévère voire très sévère.

Au cours des 9 mois qui ont précédé l'étude, le DFGe du patient avait rapidement diminué de 41 à 19 ml/min/1,73m². Dans les mesures qui ont été prises au cours des 11 mois qui sont suivi l'introduction du traitement du CER-001 le DFGe n'a diminué que de 19 à 17 ml/min/1,73m².

Pendant la période de traitement (5,5 mois) puis de suivi, soit pendant un an, la fonction rénale du patient a été stabilisée, ce qui lui a évité la mise sous dialyse.

Le patient français avait également développé des dépôts lipidiques cornéens. Suite à l'administration du traitement avec CER-001 le flou visuel conséquence des dépôts cornéens a disparu. Cette amélioration des fonctions visuelles est toujours observée après un an de suivi.

Le patient n'ayant reçu aucun autre traitement au cours de la période, l'arrêt du déclin de la fonction rénale et l'amélioration des fonctions visuelles de ce dernier peuvent très probablement être attribués à l'administration de la molécule CER-001.

- *Désignation médicament orphelin en septembre 2021*

Suite à ces résultats plus que prometteurs, les dirigeants ont décidé de poursuivre les développements dans cette pathologie via l'obtention du statut de médicament orphelin pour la molécule CER-001 pour l'indication LCAT (maladie ultra-rare) à la fois comme maladie rénale mais également comme maladie ophtalmique.

Le projet a reçu l'avis favorable du Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en juillet 2021 pour une désignation médicament orphelin obtenue en septembre 2021, soit quelques mois seulement après les premiers résultats des patients traités sous ATU. Les dirigeants ont obtenu la désignation médicament orphelin pour la molécule CER-001 dans les deux domaines ciblés, à savoir l'indication rénale et l'indication ophta.

Au niveau européen, la désignation du statut de médicament orphelin permet notamment d'accéder à un processus de mise sur le marché accéléré (procédure centralisée), des soutiens techniques, des frais réglementaires réduits ou encore et à une protection de 10 ans sur le territoire européen dès l'obtention de l'AMM.

- *Résultats de l'étude italienne publiés en novembre 2021 dans la revue Journal of Internal medicine*

En février 2020, le Dr Laura Calabresi a obtenu une ATU pour un patient âgé de 49 ans présentant une mutation du gène LCAT et qui avait développé une glomérulothérapie agressive qui avait nécessité trois transplantations rénales distinctes en 20 ans.

Au moment du lancement de l'étude, le patient présentait un taux de cholestérol HDL très bas et des complexes lipoprotéiques anormalement élevés, appelés LpX, reconnus pour être toxiques pour le rein. Grâce à un traitement de 12 semaines (perfusions de la molécule CER-001), le profil lipoprotéique a été normalisé, avec la diminution des LpX anormaux au profit de lipoprotéines de taille normale. Les dépôts lipidiques ont été réduits au niveau du rein et la progression de la maladie a été stoppée.

Les éléments recueillis démontrent le potentiel de la molécule qui pourrait s'appliquer à d'autres maladies rénales, et ainsi constituer de nouvelles aires thérapeutiques.

Nouvelles indications dans l'ophta et rapprochement avec Iris Pharma

- *Octobre 2021 : publication résultat pré-clinique dans les uvéites*

Dans le cadre de l'ATU française dans le LCAT, la molécule CER-001, inoculée par voie intraveineuse, a permis d'éviter la mise sous dialyse des patients concernés, mais a aussi permis de faire disparaître le flou visuel de la patiente. Cette amélioration des fonctions visuelles était toujours observée après un an de suivi.

Conscients du rôle des lipides dans les pathologies oculaires, les dirigeants ont alors décidé de lancer une étude préclinique à destination du modèle ophtalmique. La molécule s'est avérée sûre et bien tolérée pour une administration au niveau de la surface oculaire (en gouttes), à l'intérieur de l'œil (injection dans le vitré), ou via intraveineuse.

La molécule a également montré son efficacité sur une uvéite (inflammation de l'œil) provoquée par injection dans le vitré de lipopolysaccharides (mesures de la concentration de protéines et de l'infiltration cellulaire dans l'humeur aqueuse). Sur la base de ces premiers résultats prometteurs, et avec le soutien de Praticiens de renom : Pr. Christophe Baudoin (Chef de service d'Ophtalmologie au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie de l'hôpital des Quinze-Vingts à Paris), Pr. Catherine Creuzot-Garcher (Professeur d'Ophtalmologie à Dijon, Chef du service d'ophtalmologie au CHU de Dijon, Professeur des Universités, co-responsable de l'équipe Œil, nutrition et signalisation cellulaire au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation de Dijon), et Dr. Niyazi Acar (responsable de l'équipe Oeil, nutrition et signalisation cellulaire au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation de Dijon) notamment, les dirigeants ont alors annoncé leur intention de lancer des programmes de recherche pour le développement d'une nouvelle classe médicament (HDL mimétique) à destination du domaine ophtalmique pour des pathologies qui créent des dépôts cornéens lipidiques, et un projet de rapprochement avec une société spécialisée dans ce secteur : Iris Pharma, la société qui a conduit les études précliniques dans l'uvéite.

- *Décembre 2021 : Rapprochement avec un CRO spécialisé dans le domaine ophta.*

Plus qu'un rapprochement, en décembre dernier, le groupe s'être porté acquéreur de 100% du capital d'Iris Pharma. Aux vues des résultats obtenues avec la molécule CER-001, les dirigeants et actionnaires d'Iris Pharma ont décidé de rejoindre le projet d'Abionyx en cédant leur société contre des titres (3,4% du capital) et une prime sur objectif possible à horizon 2024 (sur la base de condition de performance : résultats d'études cliniques), en titres également.

Iris Pharma est un CRO (Contract Research Organisation) français basé à Nice et spécialisé dans les études pré-cliniques et les études cliniques dans le domaine de l'ophtalmologie. Au cours de son histoire (32 ans) la société a participé à de nombreuses études qui lui ont permis de tester plus de 5 000 molécules qui ont conduit au lancement sur le marché d'environ 70 traitements et produits.

Iris Pharma offre des services d'études d'efficacité in vivo et de bio-analyse, applique les principes GLP (good laboratory Practice) dans le cadre d'étude pré-clinique, mène des études cliniques pour ses clients (phase I à IV, en Europe, Amérique du Nord, et Asie), réalise des études marketing et offre des services de consulting (support pour déterminer la meilleure indication pour une molécule ou un produit en développement).

La direction d'Iris Pharma est restée aux mains de Yann Quentric qui poursuivra l'activité de CRO historique de la société, et son fondateur le Docteur Pierre-Paul Elena va rejoindre les équipes Abionyx pour mener les projets de développement visés en tant que CSO (responsable des études cliniques). Cyril Tupin conserve la direction générale du nouvel ensemble, qui a changé d'échelle.

... confirmé par le newsflow de début 2022

Janvier et mars : test de la molécule CER-001 dans la lutte contre la Covid-19

Chez les patients atteints d'infections COVID-19 (lésion pulmonaire aiguë pouvant évoluer en détresse respiratoire aiguë), il a été observé une diminution des taux de cholestérol, LDL (Low Density Lipoproteins ou mauvais cholestérol) et de HDL (High Density Lipoproteins ou bon cholestérol). Les patients présentant un faible taux de HDL à l'admission à l'hôpital avaient un risque accru de développer une maladie grave par rapport aux patients présentant un taux de HDL élevé. Avec la guérison des infections à COVID-19, les taux de lipides sériques reviennent aux niveaux présents avant l'infection.

Le renforcement des taux d'HDL par injection de la molécule CER-001 pourrait être un des moyens d'aider les patients atteints de la Covid-19 à se rétablir, affection pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié disponible à l'heure actuelle. Le groupe a ainsi obtenu une Autorisation d'Accès Compassionnel (équivalent de l'ATU, Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) délivrée par l'Agence Nationale de la Santé du Médicament pour utiliser la bio-molécule d'HDL CER-001 dans le traitement de malades atteints de la Covid-19 et hospitalisés (communiqué société en janvier dernier).

Dans un article du journal biomedecines paru sur le site MDPI en mars, il est fait état par des professionnels de l'hôpital Bichat, des premières conclusions sur l'utilisation par perfusion de la biomolécule d'HDL CER-001 produite par la société dans le traitement d'un patient COVID-19 atteint d'une forme sévère (en soins intensifs) : l'évaluation des marqueurs inflammatoires et des cytokines ont montré une diminution significative pour la plupart d'entre eux lors de la perfusion d'HDL recombinant, suggérant que la perfusion d'HDL recombinante est faisable et est une stratégie thérapeutique potentielle à explorer pour les patients COVID-19.

Mars : désignation médicament orphelin pour l'indication LCAT par la FDA

Faisant suite au feu vert des autorités européennes obtenues en septembre 2021, les dirigeants ont annoncé avoir obtenu la désignation de la molécule CER-001 en tant que médicament orphelin dans l'indication du déficit en LCAT (maladie ultra-rare qui peut impliquer des affections rénales et oculaires graves) de la part de la FDA (autorité de régulation américaine) pour une indication ophtalmique (fish eye, dépôt lipidique au niveau de l'œil opacifiant la cornée et nécessitant à terme une transplantation) et une indication rénale (insuffisance rénale conduisant les patients à la dialyse voire une transplantation rénale) en mars dernier.

Au niveau américain, la désignation permet par ailleurs d'accéder à des crédits d'impôts dans le cadre d'essais cliniques, à une exemption des frais d'utilisation et à une exclusivité commerciale de 7 ans après approbation.

Avril : Premiers résultats de l'étude RACERS

Enfin, en avril, le groupe a publié les premiers résultats dans l'essai clinique de phase IIa, étude RACERS menée en Italie, à destination des patients atteints de septicémie à haut risque de développer une lésion rénale aiguë. Sur les dix premiers patients inclus dans l'étude, il a été démontré :

- i) une inversion rapide de la cascade cytokinique ;
- ii) une amélioration rapide des biomarqueurs de l'inflammation, et
- iii) aucun effet secondaire sévère (doses de 5, 10 et 20 mg/kg, deux fois par jour), empêchant le déclin des patients septiques vers une lésion rénale aiguë (bénéfice clinique démontré dès le troisième jour).

Si cette publication n'est qu'une étape dans cette étude de phase IIa, les premiers résultats sont de bons augures pour la poursuite du process : finalisation de l'inclusion des patients (20 patients ciblés par l'étude, 7 encore à inclure du fait du retard lié au Covid) et publication des résultats définitifs avant de passer aux phases suivantes.

Ces résultats sont très prometteurs, et s'ils sont confirmés, pourraient permettre de fournir une solution de traitement du sepsis, mais également pour d'autres maladies inflammatoires graves et aiguës.

Une société qui change d'échelle

Un pipeline de produits en développement qui s'étoffe

Poursuite des études dans le domaine rénal

- *AMM attendue dans les deux ans pour la molécule CER-001 dans la déficience en LCAT*

La désignation du statut de médicament orphelin obtenu en septembre 2021 en Europe et en mars 2022 aux Etats-Unis permet notamment d'accéder à un processus de mise sur le marché accéléré (procédure centralisée), des soutiens techniques, des frais réglementaires réduits ou encore et à une protection de 10 ans sur le territoire européen dès l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Cette classification devrait permettre d'accélérer les nouvelles AAC et les étapes de mises sur le marché.

Les dirigeants ont également indiqué avoir reçu plusieurs demandes d'AAC pour poursuivre les études de CER-001 dans l'indication LCAT (25 en Europe et aux Etats-Unis), ce qui combiné au statut de médicament orphelin et au caractère ultra-rare de cette maladie (probablement que quelques cas dans l'étude) devrait permettre d'obtenir rapidement le feu vert pour commercialiser la molécule CER-001 dans cette indication. Nous prévoyons des premiers revenus pour cette indication dès 2023 pour une AMM attendue en 2024 dans notre scénario.

- *Résultats de l'étude Racer dans le choc septique*

Si le premier patient a été recruté en juin 2021 l'afflux des malades du Covid-19 a perturbé le rythme d'inclusion des patients (services de réanimation débordés). Cependant le traitement visé dans l'étude étant administré sur quelques jours seulement, et les effets s'étant manifesté rapidement, les premiers résultats ont été publiés dès le mois d'avril pour les dix premiers patients.

L'étude visant au total 20 patients, les résultats définitifs de l'étude devraient être communiqués à l'automne. Aux vues des résultats publiés sur les 10 premiers patients, le groupe devrait très rapidement enclencher la phase IIb de l'étude, soit avant fin 2022. Comme pour la phase IIa (totalement financée par un consortium italien), il est selon nous probable que le groupe s'associe à un ou plusieurs partenaires pour poursuivre les études dans ce domaine.

Compte tenu de la durée des essais cliniques (phase IIb et phase III, 2023-2024) puis des étapes réglementaires (2025), la commercialisation de la molécule CER-001 à destination du choc septique pourrait être envisagé à horizon 2026 selon nous.

De nouvelles ambitions dans l'ophta.

L'acquisition d'Iris Pharma apporte au groupe une équipe de 60 personnes (moins de 10 personnes chez Abionyx) qui dispose d'un savoir-faire de plus de 30 ans dans le développement de médicaments et dispositifs médicaux à destination des pathologies ophtalmiques. Cette expertise devrait permettre d'accélérer les développements d'Abionyx dans le domaine de l'ophta., mais surtout elle valide l'efficacité de la molécule CER-001 dans ces nouvelles indications par un professionnel reconnu du secteur (plus de 400 clients), ce qui devrait très probablement faciliter la pénétration du marché une fois les AMM obtenues.

Grâce à cette opération, les dirigeants ambitionnent de développer un portefeuille de bioproduits HDL first in class dans le domaine de l'ophta., et ciblent 3 nouveaux bio-médicaments candidats pouvant entrer en phase clinique et 14 indications en ophtalmologie tels que : uvéite, sécheresse oculaire, la DMLA, les affections ophtalmiques liées au diabète, etc., et qui touchent de nombreuses personnes dans le monde.

Au-delà des indications ciblées, les travaux vont s'orienter vers l'utilisation de la molécule CER-001 sous forme injectable (intra vitré ou dans le nerf optique), sous forme de gouttes ou sous forme systémique (médicaments). Mais également en « combo », ie comme vecteur d'administration d'autres principes actifs (réputés comme peu solubles ou lipophiles) grâce aux propriétés de la molécule d'HDL.

Si les principaux axes de développement ont d'ores et déjà été identifiés, l'expertise du Docteur Pierre-Paul Elena et le support des équipes Iris Pharma, vont être clés pour sélectionner et arbitrer les programmes à mener à terme, ou tout au moins à prioriser, permettant selon nous de déboucher rapidement sur des lancements de produits sur le marché.

Par rapport à d'autres secteurs de la santé les temps et les coûts de développements dans le domaine de l'ophta sont réduits : la toxicité par exemple est mesurée à 28 jours vs plusieurs mois pour d'autres catégories de médicaments, les cohortes sont également plus réduites.

Dans ce segment spécifique, compte tenu du track-record de la molécule CER-001 d'Abionyx combiné au savoir-faire d'Iris Pharma, nous estimons que le groupe pourrait estimer qu'un premier produit dans l'ophta. pourrait être lancé dès fin 2024-début 2025, et les suivants en 2025-2026, avec un budget de l'ordre de 10 M€ par produit.

Le groupe a d'ores et déjà communiqué sur des recherches en cours dans le domaine de l'uvéite (phase préclinique et phase I réalisées) pour la molécule CER-001, mais d'autres indications sont en phase préclinique, dans les atteintes de la cornée, mais également en association avec d'autres molécules grâce aux propriétés de « transport » de cette molécule d'HDL.

Avancées prometteuses pour les malades du Covid-19

- *AAC annoncé en janvier*

Les dirigeants ont annoncé en janvier dernier avoir reçu une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC, équivalent de l'ATUn, Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) délivrée par l'Agence Nationale de la Santé du Médicament pour utiliser la biomolécule d'HDL CER-001 dans le traitement de malades atteints de la Covid-19 et hospitalisés.

Il a été observé une diminution des taux de cholestérol, LDL (Low Density Lipoproteins ou mauvais cholestérol) et de HDL (High Density Lipoproteins ou bon cholestérol) chez les patients atteints d'infections COVID-19 (lésion pulmonaire aiguë pouvant évoluer en détresse respiratoire aiguë). Les patients présentant un faible taux de HDL à l'admission à l'hôpital avaient un risque accru de développer une maladie grave par rapport aux patients présentant un taux de HDL élevé. Avec la guérison des infections à COVID-19, les taux de lipides sériques reviennent aux niveaux présents avant l'infection.

Le renforcement des taux d'HDL par injection de la molécule CER-001 pourrait être un des moyens d'aider les patients atteints de la Covid-19 à se rétablir, affection pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié disponible à l'heure actuelle.

- *Premiers résultats publiés en mars*

Dans la conclusion de l'article du journal Biomedecines paru en mars 2022, il est précisé que les données montrent pour la première fois que la supplémentation intraveineuse en HDL est réalisable dans des conditions inflammatoires aiguës telles que COVID-19, avec une tendance pour limiter l'inflammation. Ce rapport de cas encourage à effectuer une étude randomisée contre placebo pour évaluer la contribution des bio-HDL chez les patients atteints de COVID-19 sévère.

Les AAC dans le domaine du Covid-19 interviennent dans le domaine de la réanimation, domaine dans lequel la société mène déjà l'étude RACERS en Italie. La connaissance du domaine de réanimation est clairement un atout dans la conduite de ces AAC, qui pourraient déboucher sur une étude plus large (qui sera probablement menée en partenariat), mais surtout apporter l'espoir d'un traitement de cette affection qui touche le monde entier. Cependant, il est encore un peu tôt selon pour intégrer de tels développements dans notre modélisation.

D'autres indications possibles

- *Pour la molécule CER-001 : utilisation des propriétés de transporteur naturel de molécules dans l'organisme et possible indications dans d'autres maladies rénales*

En tant que transporteurs naturels les HDL ciblent spécifiquement les récepteurs cellulaires, de sorte qu'ils peuvent être utilisés comme vecteurs pour augmenter l'efficacité des médicaments et minimiser les effets secondaires. Les HDL endogènes ont fait l'objet de nombreuses recherches sur leur utilisation comme vecteurs de délivrance de principes actifs tels que des molécules anticancéreuses, des antigènes peptidiques ou non, des acides nucléiques (micro-ARN, ARN interférents, oligonucléotides anti-sens, etc.), des marqueurs (fluorescents ou radioactifs) et autres (vitamines, antioxydants).

TARGET, l'étude clinique initiée fin 2017, évaluant le potentiel du CER-001 pour visualiser les tumeurs chez les patients cancéreux, a par exemple permis de valider l'utilisation des nanoparticules HDL pour l'administration de médicaments ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Les dirigeants étudient ainsi la possibilité d'utiliser la molécule CER-001 comme vecteur d'administration de traitements. Ceci pourrait concerner des domaines d'application aussi variés que la vaccination, les maladies infectieuses, les maladies métaboliques et l'oncologie dont l'immuno-oncologie et la chimiothérapie.

Compte tenu des effets obtenus sur les lipides cornéens du patient français, et des problématiques associées à l'administration de certaines molécules dans le domaine ophtalmique, CER-001 pourrait être utilisé en association avec d'autres principes actifs et ainsi participer à la mise au point de nouveaux traitements en ophtalmologie, en partenariat avec des spécialistes du secteur.

La publication de mars 2021 mentionne par ailleurs que les effets de CER-001 sur le déclin de la fonction rénale devraient être évalués dans les maladies protéinuriques plus courantes (présence de protéines le plus souvent des albumines dans les urines), notamment la néphropathie diabétique (atteinte rénale due au diabète et une hypertension artérielle) ou la glomérulonéphrite extra-membraneuse (épaississement de la membrane basale glomérulaire qui peut notamment conduire à une insuffisance rénale), deux maladies caractérisées par une réduction de l'activité locale de LCAT, des dépôts lipidiques glomérulaires, et des processus inflammatoires, ou d'autres néphropathies (maladies du rein) associées à des dépôts lipidiques. La société étudie ainsi d'autres pistes de recherche pour sa molécule CER-001 au sein des maladies rénales.

- *Pour la molécule CER-002 : PPAR δ*

CER 002 a été développé à partir de nouvelles entités chimiques qui sont des agonistes spécifiques du PPAR δ humain, une cible thérapeutique à multiples facettes. Il a été sélectionné pour le développement clinique parmi une série de petites molécules disponibles dans le cadre d'un accord de licence avec Nippon Chemiphar Co., Ltd. Abionyx a acquis les droits pour l'Europe et l'Amérique du Nord en 2005, tandis que Nippon Chemiphar a conservé les droits pour l'Asie (licencing possible pour les droits asiatiques).

La phase I de l'étude clinique a montré :

- La maîtrise de la synthèse chimique et de la fabrication aux normes cGMP ;
- L'efficacité pharmacologique chez l'Homme ainsi qu'une bonne tolérance et innocuité ;
- Une meilleure efficacité pour CER-002 par rapport à d'autres PPAR delta agonistes précédemment développés.

La société est désormais prête à lancer la phase II de ses programmes de recherche basés sur la molécule CER-002, mais en orientant les travaux vers de nouvelles indications : les maladies rénales (Use of patent déposés permettant de protéger les recherches dans ce domaine), comme par exemple la dyslipidémie (dysfonctionnement du métabolisme lipidique entraînant des taux de graisses dans l'organisme anormalement élevés) ou les inflammations rénales, en menant les travaux en partenariat. En effet, la société ne lancera pas seule un développement dans les PPAR.

La relance des développements et des programmes de recherche a légèrement pesé sur les résultats de la société au cours des deux derniers exercices, mais les pertes dégagées et les investissements consentis sont restées maîtrisés permettant au groupe d'afficher une bonne santé financière

Une situation saine

Creusement des pertes opérationnelle en 2021 liée à la relance des programmes de recherche

Face aux premiers résultats non concluants des études cliniques début 2017, les dépenses en R&D et les frais administratifs et commerciaux ont été significativement réduits permettant de limiter les pertes opérationnelles à -6,6 M€ en 2017 et -7,2 M€ en 2018 (dont 1,4 M€ de provisions liées aux restructurations), comparées à -24 M€ en 2016 ou -15,5 M€ en 2015 (accélération des investissements suite aux fonds levés grâce à l'introduction en Bourse).

Une deuxième vague de réorganisation menée par la nouvelle équipe de direction (arrêt de certains développements, réduction des effectifs) a permis de réduire de nouveau les pertes opérationnelles à -2,4 M€ en 2019. En 2020, le redémarrage des programmes de recherche (molécule CER-001 notamment) s'est accompagné d'une hausse des frais de R&D, ce qui a en grande partie été compensé par une nouvelle réduction des frais administratifs et commerciaux, permettant de contenir les pertes opérationnelles à -3 M€.

En 2021, le groupe a enregistré un CA de près de 700 K€ grâce à la consolidation d'Iris Pharma sur le mois de décembre et dans une moindre mesure des premières ventes de la molécules CER-001 dans le cadre des AAC (27 K€). Cependant, du fait de la diversification des indications ciblées d'une part et de la relance de la production de lots de molécules CER-001 d'autre part, les pertes opérationnelles se sont creusées à -5,8 M€. A noter que hors effet des plans d'attributions d'actions gratuites (impact de -0,8 M€ au compte de résultat) les frais administratifs et commerciaux ont été quasi stables. Par ailleurs, compte tenu de la hausse des dépenses de R&D (5,6 M€ vs 2,3 M€ en 2020) le groupe devrait bénéficier d'une hausse du Crédit d'Impôts Recherche : 1,8 M€ visé au titre de l'exercice 2021, vs 0,6 M€ pour 2020.

Compte de résultat synthétique

M€	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,7
Frais administratifs et commerciaux	-2,6	-2,8	-7,0	-1,2	-2,3	-1,8	-1,2	-2,2
Frais de R&D hors CIR	-4,3	-14,7	-20,6	-6,2	-4,9	-2,4	-2,3	-5,6
CIR	1,2	2,1	3,6	1,3	1,2	1,7	0,6	1,8
EBTDA	-5,7	-15,4	-24,0	-6,1	-5,8	-2,5	-2,9	-5,8
Amortissement et provisions	-0,3	-0,1	0,0	-0,6	-1,4	0,0	0,0	-0,1
EBIT	-6,1	-15,5	-24,0	-6,6	-7,2	-2,5	-3,0	-6,0
Résultat financier	-0,5	-1,2	-0,8	1,7	0,7	4,4	1,2	0,1
RNPG	-6,6	-16,6	-24,9	-5,0	-6,5	1,8	-1,9	-5,8
RNPG corrigé*	-6,6	-16,6	-24,9	-5,0	-5,0	-3,0	-3,1	-5,8

* Corrigé des frais de réorganisation en 2019 et de l'abandon des créances BPI en 2019 et 2020

Source : Société

Les produits financiers comptabilisés en 2019 et 2020, respectivement 4,9 M€ et 1,1 M€, issus principalement de l'abandon de créances de la BPI : avance remboursable octroyée en 2010 pour les travaux de recherche dans le traitement des maladies cardiovasculaires pour les produits comptabilisés en 2019 (molécules CER-001 constat d'échec technique du projet), et avance remboursable octroyée en 2012 pour les travaux de recherche dans le domaine de la fibrose du foie (NAFLD et NASH, molécule CER-209 constat d'échec technique du projet).

Retraités des éléments exceptionnels en historique, la perte nette dégagée par le groupe s'est élevée à -5,8 M€ en 2011, après -3 M€ en 2019 et -3,1 M€ en 2020, conduisant au recours à des financements extérieurs, essentiellement par recours à des augmentations de capital.

Des levées de fonds régulières qui ont permis de préserver la santé financière du groupe

Grâce à la bonne maîtrise des pertes opérationnelles, à l'absence de Capex (frais de recherche totalement passés en charges opérationnelles) et aux fonds levés via augmentations de capital, la société a toujours affiché une bonne santé financière.

En 2019 et 2020, le groupe a réalisé plusieurs levées de fonds (1,0 M€ en 2019 à 0,32 € par action et 1,9 M€ en 2020 à 0,69 € par action) conduisant à l'entrée de nouveaux actionnaires (Domundi représenté par Emmanuel Huynh, Luc Demarre et Christian Chavy), le renforcement de la participation de Cyrille Tupin dans le capital, mais également la sortie d'actionnaires historiques (Sofinnova, Health Cap, Alta Partners).

En 2021, le groupe s'est porté acquéreur d'Iris Pharma en fin d'année (intégré dans le bilan de fin d'année mais pas dans le compte de résultat), valorisée à 5 M€ auquel il faut rajouter une reprise de dette soit une valeur d'entreprise estimée à 7 M€ (hors dette locative intégrée dans les comptes en IFRS pour près de 2,7 M€). Le paiement a été réalisé en titre, sur la base d'un prix de 3,6 € par action Abionyx (près de 2,5x le dernier cours de clôture avant l'annonce), conduisant à la création de 1 388 888 titres Abionyx (comparé à 24 644 664 titres avant l'opération), soit d'un peu moins de 6% de titres.

Pour accompagner les projets dans l'ophta, début décembre 2021 une levée de fonds de 4,2 M€ a été menée par placement privé (en partie souscrite par les investisseurs historiques), sur la base du prix de transaction d'Iris Pharma, soit 3,6 € par action, limitant ainsi la dilution pour les actionnaires existants, création de 1 169 445 titres additionnels.

Au cours du dernier exercice, les principaux actionnaires d'Iris Pharma, Pierre-Paul Elena (fondateur) et Yann Quentric (dirigeant de la société) sont ainsi entrés au capital d'Abionyx à hauteur de respectivement 1,3% et 2,2%. Par ailleurs un franchissement de seuil a été déclaré : Sadok Belmoktar, avec 6,8% du capital.

Au cours des 3 dernières années la quasi-totalité de l'actionnariat a été renouvelé. Seul un des fondateurs, et ex-dirigeant, Jean-Louis Dasseux reste encore au capital, avec une participation de 4,7% (nombre de titres inchangé mais participation diluée par les différentes levées de fonds).

Evolution de l'actionnariat au cours des dernières années

	31/12/18		31/12/19		31/12/20		31/12/21	
	Nb de titres	% du capital						
Domundi (E. Huynh)	-	-	2 218 750	10,1%	2 986 865	12,1%	3 195 198	11,4%
Cyrille Tupin	147 806	0,8%	460 306	2,1%	837 117	3,4%	906 561	3,2%
Jean-Louis Dasseux	1 286 781	6,8%	1 286 781	5,9%	1 286 781	5,2%	1 286 781	4,6%
Sofinnova	1 535 605	8,1%	-	-	-	-	-	-
HealthCap	943 037	5,0%	943 037	4,3%	943 037	3,8%	943 037	3,4%
Alta Partners	824 701	4,4%	824 701	3,8%	824 701	3,3%	824 701	3,0%
BPI France	1 630 451	8,6%	1 630 451	7,4%	1 630 451	6,6%	1 630 451	5,8%
TVM Life Science	1 213 439	6,4%	1 213 439	5,5%	1 213 439	4,9%	1 213 439	4,3%
Luc Demarre	-	-	468 750	2,1%	896 286	3,6%	1 104 619	4,0%
Christian Chavy	-	-	-	-	173 913	0,7%	207 246	0,7%
Sadok Belmoktar	-	-	-	-	-	-	1 859 098	6,7%
Pierre-Paul Elena	-	-	-	-	-	-	347 222	1,2%
Yann Quentris	-	-	-	-	-	-	586 110	2,1%
Autres	11 279 993	59,5%	12 900 801	58,8%	13 850 074	56,2%	13 809 811	49,5%
Total	18 947 016		21 947 016		24 642 664		27 914 274	

Source : Société

En termes de financements, la société a obtenu en 2020 le remboursement des CIR 2018 et 2019 pour 1,7 M€, et a bénéficié de l'abandon de créance (0,9 M€). En 2021, les levées de fonds n'ont permis de compenser qu'en partie les besoins de cash. Par ailleurs l'intégration de la trésorerie d'Iris Pharma a conduit à enregistrer une entrée de cash de 1,5 M€ A fin décembre 2021, la trésorerie disponible ressortait ainsi à 7,9 M€ vs 9,2 M€ à fin 2020, et la trésorerie nette à respectivement 3 M€ (dette issue de la consolidation d'Iris Pharma, dont 2,7 M€ de dette locative) et 9,1 M€.

Tableau de flux de trésorerie et évolution de la situation nette

M€	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Cash flow	-4,9	-14,9	-18,5	-8,2	-5,7	-2,6	-2,7	-4,9
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,2
Variation du BFR	1,6	1,2	-0,7	-0,9	-0,3	-1,3	2,1	-1,7
FCF	-3,3	-13,7	-19,2	-9,1	-6,0	-4,0	-0,7	-6,9
Produits de cession	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements financiers	0,0	-0,2	0,0	-0,2	0,0	0,0	0,0	1,5
Dividendes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow disponible	-3,3	-13,9	-19,2	-9,3	-6,0	-4,0	-0,8	-5,4
Variation de la dette	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	-0,2	-0,2	0,0
Variation de capital	0,0	49,0	0,9	0,2	1,2	1,0	1,8	4,0
Variation de la trésorerie	-3,3	35,1	-18,3	-8,4	-4,8	-3,1	0,8	-1,4
Trésorerie disponible	7,8	43,0	24,7	16,3	11,5	8,3	9,2	7,9
Trésorerie nette	2,9	36,9	17,6	10,0	6,0	7,1	9,1	3,0

Source : Société

Des perspectives prometteuses

Trois ans seulement après avoir repositionné le programme de recherche, et sur la base de deux des molécules en portefeuille, le pipeline de projets en phase d'étude s'est déjà significativement étoffé. Aux vues des résultats des premières études précliniques, et des potentielles autres indications à cibler, le pipeline pourrait continuer à s'étoffer, alimentant les newsflow à venir.

Par ailleurs, compte tenu des choix stratégiques (statut médicament orphelin, rapprochement avec un CRO dans le domaine ophta., etc.), l'horizon de lancement des premiers produits sur le marché s'est rapproché, et la société a changé d'échelle.

En contrepartie cela va, selon nous, impliquer une nouvelle accélération des dépenses en matière de R&D et de sourcing de produits, ce qui devrait dans un premier temps peser sur les performances opérationnelles de la société et nécessiter le recours à des financements extérieurs.

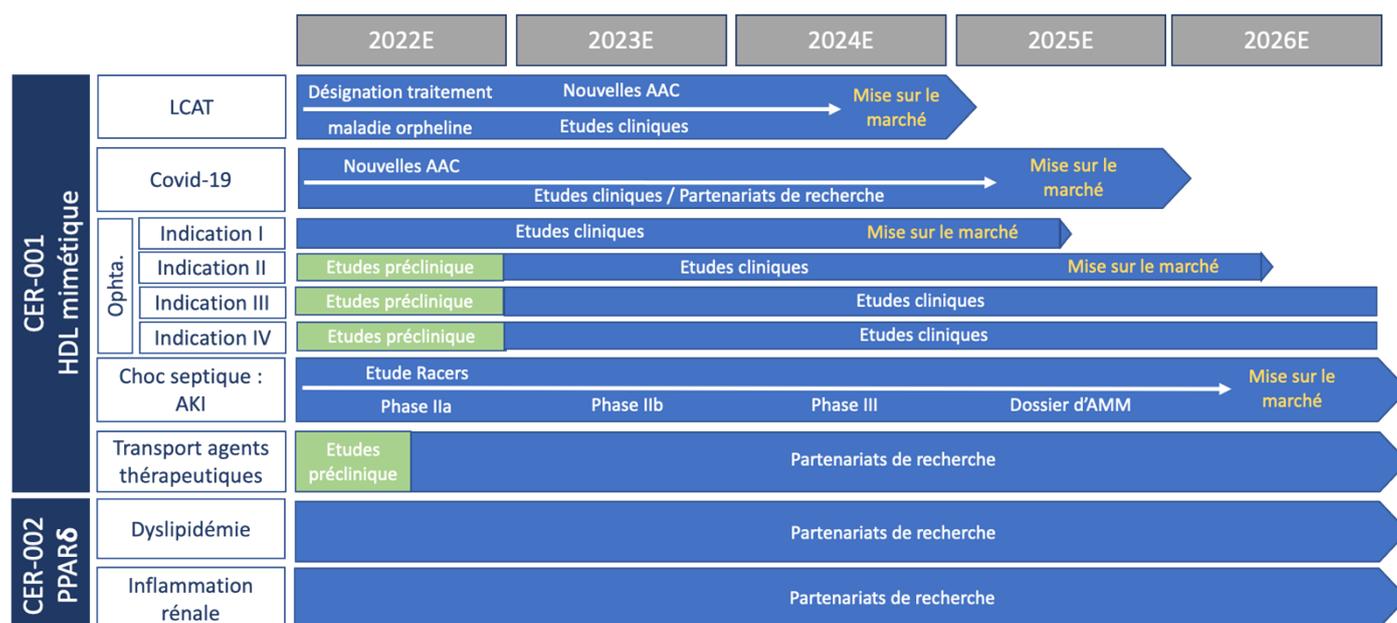
Un pipeline qui s'étoffe et des potentielles mises sur le marché qui se rapprochent

Grâce à l'obtention du statut de médicament orphelin dans la déficience en LCAT, la première mise sur le marché d'un produit pourrait avoir lieu d'ici deux ans. Dans le domaine de l'ophta, grâce au savoir-faire d'Iris Pharma et les spécificités liées à cette spécialité (temps de développement réduits), la société devrait également pouvoir accélérer, et lancer un premier produit sur le marché d'ici fin 2024 selon nous, puis un séquençement rapide des lancements dans les autres indications ciblées.

Dans les autres domaines, les développements sont moins avancés ce qui ne devrait pas permettre à la société de lancer un produit en phase de commercialisation avant plusieurs années selon nous (2025 pour le choc septique).

Enfin, la société travaille dans d'autres domaines (AAC dans le traitement du Covid-19 par exemple) mais encore à des stades trop précoces pour pouvoir être considérés comme faisant partie du pipeline de produits qui seront développés dans les 4 à 5 ans.

Prévisions du pipeline de projets



Source : TPICAP Midcap

Newsflow attendu à court terme

Au-delà des perspectives long-terme, nous estimons que le news flow court terme devrait rester soutenu, avec notamment pour 2022 :

- Les résultats de la phase IIa de l'étude Racers (annoncé pour l'automne), et le lancement de la phase IIb ;
- De nouvelles ATU/AAC dans le domaine du LCAT et la publication des résultats associés ;
- De nouvelles ATU/AAC dans le domaine du Covid-19 et la publication des résultats associés ;
- Des précisions quant à la priorisation des indications ciblées dans le domaine de l'ophta, les lancements des études, et des premiers résultats pour certaines ;
- La probable détermination d'axes de recherche dans de nouvelles indications notamment sous forme de partenariats à la fois pour la molécule CER-001 (en tant que transporteur d'agents thérapeutiques actifs par exemple) mais également pour la molécule CER-002 ;
- Les publications qui intégreront Iris Pharma dans le périmètre opérationnel du groupe (CA et résultats notamment).

Une physionomie qui va changer avec l'intégration de l'activité d'Iris Pharma

En termes de présentation du compte de résultats, Iris Pharma étant consolidée sur 12 mois en 2022, le CA CRO devrait être porté à 6,5 M€ en année pleine (retraité des intra-groupe). Pour les années suivantes, nous avons intégré une croissance de 3 à 5% par an pour les revenus CRO.

Pour les autres activités nous avons prévu :

- des revenus dans le domaine de la mutation du gène LCAT (quelques centaines de patients diagnostiqués aux Etats-Unis et en Europe) : 190 K€ estimé pour 2022, 1,1 M€ pour 2023 et 3,8 M€ en 2024 ;
- des revenus issus des projets dans le domaine de l'ophta : nous avons intégré le lancement d'un premier produit fin 2024 permettant de générer les premiers revenus dans cette nouvelle aire thérapeutique (500 K€ estimé) ;
- aucun revenu issu de l'étude sur le choc septique : compte tenu du financement par le consortium de l'étude Racers, la société apporte sa contribution en fournissant gratuitement la molécule CET-001 pour les patients qui sont inclus dans l'étude. Pour les prochaines phases d'étude, qui seront probablement réalisées également en partenariat il est encore trop tôt pour en définir les modalités, nous n'avons donc pas intégré de revenus issus de CER-001 à destination des chocs septiques dans nos prévisions ;
- aucun revenu issu des AAC ou des futures études sur le Covid-19. La encore, le groupe devrait très probablement recourir à des partenariats dans cette indication, dont il est difficile d'anticiper les termes et conditions à date ;
- aucun revenu pour les autres indications où les dirigeants visent à établir des programmes de recherche ou des contrats de licensing de la technologie. Des revenus pourraient être enregistrés rapidement, cependant comme à ce stade, aucun accord de ce type n'a encore été conclu, il est difficile d'intégrer ces éléments dans notre modélisation. C'est pourquoi nous n'avons pas prévu de chiffre d'affaires lié à ces nouvelles indications.

Au global, notre prévision de CA pour 2022 ressort à 6,7 M€, comparé à 0,7 M€ pour 2021 publié ou 6,4 M€ en pro forma (ie inclus l'activité CRO d'Iris Pharma nette du CA intragroupe). Les années suivantes, la société devrait bénéficier des revenus attendus de la mise au point puis de la commercialisation du traitement à destination de la maladie orpheline de déficience en LCAT, et du démarrage des ventes dans le segment de l'ophtalmologie.

Prévisions de CA par activité / indication

M€	2020	2021	2021 pf	2022E	2023E	2024E
CRO	-	0,6	6,3	6,5	6,7	7,0
Var	-	-	-	-	3,0%	5,0%
LCAT	-	0,03	0,03	0,19	1,1	3,8
Var.	-	-	-	-	x6,0	x3,4
Ophta	-	-	-	-	-	0,5
Var.	-	-	-	-	-	-
Autres	-	-	-	-	-	-
Total CA	0,0	0,68	6,4	6,7	7,8	11,3
Variation	-	Ns	Ns	Ns	17%	45%

Source : TPICAP Midcap

En termes de résultats, la consolidation en année pleine d'Iris Pharma d'une part et la génération de CA dans les indications LCAT et ophta d'autre part va conduire à modifier la physionomie du compte de résultat du groupe, avec la génération d'une marge brute notamment.

Dans le métier de CRO, l'ensemble des charges sont passées dans les coûts des produits vendus, et le CIR est enregistré dans la ligne R&D, conduisant dans les comptes 2021 pro forma à un ratio de marge brute/CA relativement faible (moins de 7% du CA), et à une baisse des frais de R&D par rapport aux comptes publiés (2,9 M€ vs 3,8 M€). Par ailleurs, en 2021, dans l'optique de la consolidation d'Iris Pharma dans les comptes du groupe (passage en IFRS des comptes de la filiale), certains ajustements ont été menés tels que la méthode de reconnaissance du CA, la valeur de certains stocks ou encore des conventions d'apporteurs d'affaires conduisant à enregistrer des charges non récurrentes, et pesant ainsi sur les résultats, d'où un EBITDA pro forma à -6,7 M€ vs -5,8 M€ en publié.

En prévisionnel, au niveau de la marge brute, nous avons intégré une légère progression du ration MB/CA pour l'activité iCRO dans les années à venir (portée à 9% à horizon 2024 dans notre scénario), une marge brute de 75% pour l'indication LCAT et de 90% pour l'indication ophta (traitement moins concentré en molécule CER001, cf hypothèses dans la partie valorisation), conduisant à un effet mix-positif sur le niveau de MB/CA : près de 35% attendu pour 2024.

Nous intégrons par ailleurs une accélération des dépenses de R&D à partir de 2022, notamment pour les projets ophta et le nouveau projet Covid-19, ce qui ne sera pas compensé au cours de la période par les revenus issus de la commercialisation des produits. A court terme les pertes opérationnelles du groupe devraient donc se creuser : -7,8 M€ attendu pour 2022 et des pertes à -12,6 M€ pour 2023, puis la croissance des revenus devrait probablement permettre une réduction des pertes à partir de 2024.

Prévisions de résultat

M€	2017	2018	2019	2020	2021	2021 pf	2022E	2023E	2024E
CA	0,0	0,2	0,0	0,0	0,7	6,4	6,7	7,8	11,3
Coûts des produits vendus	-	-	-	-	-0,4	-5,9	-6,0	-6,4	-7,4
Marge Brute	-	-	-	-	0,3	0,4	0,7	1,4	3,9
% du CA	-	-	-	-	38,4%	6,8%	9,9%	18,5%	34,7%
Frais administratifs et commerciaux	-1,2	-2,3	-1,8	-1,2	-2,2	-3,8	-4,0	-5,0	-5,5
Frais de R&D	-4,9	-3,7	-0,7	-1,7	-3,8	-2,9	-4,0	-8,5	-10,0
EBITDA	-6,1	-5,8	-2,5	-2,9	-5,8	-6,7	-7,3	-12,1	-11,6
Amortissement et provisions	-0,6	-1,4	0,0	0,0	-0,1	-	-0,5	-0,5	-0,5
EBIT	-6,6	-7,2	-2,5	-3,0	-6,0	-	-7,8	-12,6	-12,1
Résultat financier	1,7	0,7	4,4	1,2	0,1	-	0,0	0,0	0,0
RNPG	-5,0	-6,5	1,8	-1,9	-5,8	-	-8,2	-12,8	-12,4
RNPG corrigé*	-5,0	-5,0	-3,0	-3,1	-5,8	-	-8,2	-12,8	-12,4

* Corrigé des frais de réorganisation en 2019 et de l'abandon des créances BPI en 2019 et 2020

Source : TPICAP Midcap

Prévisions en matière de cash burn

Compte tenu du financement des étapes précliniques, de programmes de recherche (LCAT, ophta, rein, etc.), ou encore de la relance de la production de la molécule CER-001 (livraison S1 2022, probable nouvelles commandes à venir), même si certaines études cliniques pourraient être réalisées en partenariat (étude Racer par exemple), et si la société devrait continuer à bénéficier du crédit d'impôts recherche (1,8 m€ en 2021), nous estimons, sur la base de notre scénario actuel un FCF négatif de l'ordre de 10-12 M€ par an au cours des prochaines années.

Aux vues de la situation financière actuelle, grâce à la levée de fonds réalisée fin 2021, la société a selon nous les moyens de financer ses développements sur le début de l'exercice 2022, ce qui devrait lui permettre de s'appuyer sur les résultats de la phase IIa de l'étude Racers, ou encore la présentation de la stratégie de développement dans l'ophta, pour lever de nouveau des fonds et accélérer les programmes de recherche les années suivantes.

Compte tenu de nos hypothèses en matière de revenus, de dépenses opérationnelles, nous estimons les besoins de financement de la société à environ 25 à 30 M€ au cours des trois prochaines années. En intégrant un financement uniquement par augmentation de capital (possibles subventions ou financement extérieur des recherches comme pour l'étude Racers), sur la base du cours actuel pour 2022 puis sur la base du prix par action proposé au moment de la reprise d'Iris Pharma (soit 3,6 € par action, un minimum selon nous une fois la stratégie de développement dans l'ophta dévoilée et les projets lancés), cela conduirait à la création d'environ 10,2 millions de titres soit 41% du nombre de titres affiché fin 2021 (inclus prime d'objectif Iris Pharma payé en titres en 2024).

Tableau de flux de trésorerie prévisionnel et évolution de la situation nette

M€	2017	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Cash flow	-8,2	-5,7	-2,6	-2,7	-4,9	-7,7	-12,3	-11,9
Capex	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Variation du BFR	-0,9	-0,3	-1,3	2,1	-1,7	-1,2	-0,5	-0,2
FCF	-9,1	-6,0	-4,0	-0,7	-6,9	-8,9	-12,9	-12,2
Produits de cession	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements financiers	-0,2	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0
Dividendes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow disponible	-9,3	-6,0	-4,0	-0,8	-5,4	-8,9	-12,9	-12,2
Variation de la dette	0,8	0,0	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de capital	0,2	1,2	1,0	1,8	4,0	5,0	12,0	12,0
Variation de la trésorerie	-8,4	-4,8	-3,1	0,8	-1,4	-3,9	-0,9	-0,2
Trésorerie disponible	16,3	11,5	8,3	9,2	7,9	4,0	3,1	2,9
Trésorerie nette	10,0	6,0	7,1	9,1	3,0	-1,0	-1,9	-2,1

Source : TPICAP Midcap

Approche de la valorisation

Valorisation par indication ciblée

Même s'il est fort probable que la société établisse de nouveaux partenariats de recherche pour avancer les développements dans certaines indications ciblées, et/ou puisse céder des licences pour l'exploitation de ses molécules, à ce stade il est encore selon nous trop tôt pour valoriser de tels éléments. Nous avons donc basé notre approche de valorisation sur les domaines où la société est le plus avancé à date, à savoir l'utilisation de CER-001 pour des patients souffrant d'une mutation du gène LCAT, pour les patients admis en réanimation pour cause de choc septique, et dans le domaine opha (deux indications intégrées dans notre approche de valorisation à ce stade).

CER-001 et Mutation du gène LCAT

La mutation du gène LCAT est une pathologie rare, voire ultra rare car elle ne concerne à ce jour une trentaine de famille (Source : Institut de Cardiologie de Montréal) soit 215 cas décrits dans le monde entier (Europe, Japon et Canada pour la grande majorité). La prévalence de cette maladie orpheline (aucun traitement disponible) est probablement plus élevée (inférieure à 1/1 000 000 à ce jour), mais compte tenu de l'état de la recherche dans ce domaine, les dépistages sont peu fréquents et la communication sur les nouveaux cas peu documentée. En effet, parmi les 25 requêtes reçues par la société depuis la publication des résultats de ses recherches, plusieurs patients n'étaient pas référencés.

Les résultats prometteurs obtenus avec les patient français et italiens, pourtant à des stades avancés d'atteinte des capacités de filtration du rein, sont plutôt de bon augure sur l'efficacité de la molécule dans ce type de pathologie. L'objectif est de proposer le traitement à d'autres malades, y compris ceux qui ne sont pas encore à un stade qui nécessiterait d'être mis sous dialyse à court terme, de manière à enrayer dès que possible le processus de dégradation des fonctions rénales, et l'évolution des autres pathologies probablement liée à cette mutation comme les dépôts lipidiques cornéens.

Si l'on se réfère au coût des traitements de certaines maladies orphelines, une série d'injections en CER-001 pourrait être facturée plusieurs centaines de milliers d'euros. En France par exemple, parmi les derniers traitements mis sur le marché avec cette appellation maladie rare : le Spinraza (Nusinersen, société Biogen) qui concerne une affection musculaire grave (l'amyotrophie spinale ou SMA), est remboursé depuis septembre 2018 : 88 300 € pour une seule injection, soit 530 K€ pour la première année de traitement, et 265 K€/an les années suivantes. Pour la même indication, le Zolgensma (Novartis) qui a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché courant 2019 et qui ne nécessite cette fois qu'une injection, coûte lui 1,9 M€ (tarif de commercialisation aux Etats-Unis), devenant un des traitements les plus chers au monde. Le plus souvent le coût des traitements des maladies rares est pris en charge par les systèmes de santé (publics ou privés) ou par des associations/fondations.

Même si la mutation du gène LCAT concerne à date peu de patients dans le monde (cible thérapeutique limitée), compte tenu des prix potentiels de commercialisation des injections, les revenus générés par le traitement pourraient être significatifs à l'échelle de la société. Mais surtout la mise au point d'un tel traitement mettrait sans nul doute en lumière le champ d'action inédit de la molécule CER-001 ce qui pourrait faciliter/accélérer les partenariats de recherche dans d'autres indications avec des prévalences plus élevées.

D'après les résultats des premières ATU, la molécule paraît être efficace rapidement (traitement de moins de 6 mois) et durablement (à un an) sur des malades pourtant à un stade très avancé de dégradation des fonctions rénales, et le traitement paraît bien toléré à doses élevées (tests de toxicité passé en phase III dans les précédentes études mais sur des protocoles à plus faibles doses). Nous considérons que les travaux de recherche ont une forte probabilité pour passer avec succès les phases II et III des études cliniques.

Pour établir le potentiel de revenus issus de la commercialisation de CER-001 pour le traitement de la mutation du gène LCAT, nous avons établi notre modélisation sur plusieurs hypothèses :

- Une poursuite des travaux de recherche sur la base d'ATU/AAC et discussion avec autorités pour AMM sous le statut traitement à destination d'une maladie orpheline (frais d'enregistrement réduits) et lancement commercial fin 2024 ;
- Un prix du traitement au moment de la mise sur le marché en 2024 à 250 K€ par patient pour la première année de traitement (discount pendant les phases de recherche, peut être gratuit, par prudence pas de revenus intégrés dans nos prévisions de CA pour le groupe) et 125 K€ par an les années suivantes ;
- Partenariat pour les études et financement extérieurs (subventions dans le cadre d'une maladie orpheline) compensant les charges opérationnelles liées aux programmes de recherche ;
- Vingt à trente patients traités chaque année en rythme de croisière (davantage de diagnostic au niveau mondial et faible risque de produit concurrent du fait de la prévalence).

Tableau de flux prévisionnel pour CER-001 dans le domaine des LCAT

M€	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Nb nouveaux patients	3	5	10	20	22	25	25
Patients suivis	3	6	10	19	37	56	75
Prix traitement année 1 (K€)	63	125	250	250	250	250	250
Prix traitement années suivantes (K€)		125	125	125	125	125	125
CA par an	0,2	1,1	3,8	7,4	10,2	13,2	15,6
MB	0,2	0,8	2,9	5,6	7,6	9,9	11,7
% CA		75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%
Impôts					-0,8	-2,5	-3,9
FCF	0,2	0,8	2,9	5,6	6,9	7,4	7,9
FCF actualisé	0,2	0,7	2,2	3,7	3,9	3,7	3,4
Valeur terminale	59						
Valeur terminale actualisée	22						
Somme des FCF actualisés	18						
Wacc	15%						
Taux de croissance à l'infini	1,5%						
Valeur estimée traitement LCAT	40						

Source : TPICAP Midcap

La valeur estimée de la molécule CER-001 dans le domaine des LCAT est ainsi estimée, d'après notre modélisation à 40 M€.

CER-001 et chocs septiques

Le terme sepsis couvre un spectre large de présentations cliniques hétérogènes et de pronostic variable mais dotées de mécanismes physiopathologiques communs. Le sepsis est généralement classé en trois catégories de sévérité croissante en fonction des défaillances d'organes : sepsis, sepsis sévère et choc septique.

Une publication basée sur la collecte de bases de données de plusieurs pays de 1979 à 2015 (Fleischmann C, JRespir Crit Care Med. 2015), et d'éléments issus d'études réalisées dans le domaine du sepsis, a établi une incidence de 288 cas de sepsis traités dans les hôpitaux pour 100 000 personnes et une incidence de 148 pour les sepsis sévères (dont chocs septiques). La publication montre une augmentation de l'incidence avec le temps (hausse de la population à risque et meilleur diagnostique). Au cours des dix dernières années observées la prévalence était de 437 patients traités pour sepsis sur 100 000, et de 270 pour sepsis sévère. Par ailleurs au cours de la période le taux de mortalité observé dans les hôpitaux s'est élevé à 17% dans la catégorie sepsis et à 26% pour les sepsis sévères (encore plus élevé dans le cas des chocs septiques). Les données n'étant pas disponibles dans les pays en voie de développement, la prévalence au niveau mondial est difficile à établir précisément mais avec une extrapolation des données étudiées, le nombre de personnes en sepsis chaque année à l'échelle mondiale est estimé à 31,5 millions, et à 19,4 millions pour les sepsis sévères.

Une étude canadienne a été menée de juillet 1999 à mars 2002, et portant sur 4 845 patients admis en soins intensifs pour une suspicion de sepsis (Kevin B, 2005, Intensive care Med). Sur le total, il a été enregistré 1 227 décès sur la durée du suivi (683 j) soit 25% des patients. Parmi les 4 845 patients, 2 522 ont été classés dans la catégorie choc septique (soit plus de la moitié). Sur ces 2 522 patients en choc septique la mortalité s'est élevée au total à 31% (778 personnes) dont la très grande majorité (640 personnes) dans les 28 jours qui ont suivi l'hospitalisation.

Malgré les importantes avancées réalisées dans la compréhension des mécanismes immuno-pathologiques du sepsis aucune intervention thérapeutique n'a pour le moment abouti de manière efficace, conduisant à une mortalité globale du choc septique à plus de 30%. Ces mauvais résultats sont souvent consécutifs à un échec de prise en charge précoce par un traitement agressif (dans les 6 heures suivant le diagnostic suspecté). Une fois que l'acidose lactique et l'acidose métabolique décompensée sont installées, en particulier en association avec une insuffisance multiviscérale, le choc septique est fréquemment irréversible et fatal. C'est pourquoi très souvent le pronostic des patients en choc septique est très réservé dans les 48h00 qui suivent leur admission en réanimation.

Compte tenu de la gravité du choc septique et de la survenance des décès à des stades précoces, les effets de l'administration de la molécule CER-001 aux patients inclus dans l'étude ont été rapidement mesurables, permettant de publier dès avril 2022 les résultats sur les 10 premiers patients alors même que le premier patient n'a été inclus dans l'étude qu'en juin 2021 et que la crise sanitaire du Covid-19 a ralenti le rythme d'inclusion des patients suivants.

Ces premiers résultats répondent aux attentes initiales à savoir : i) une inversion rapide de la cascade cytokinique, réponse inflammatoire violente, inadaptée et nocive du système immunitaire face à un agent pathogène et qui conduit à des atteintes, parfois très graves aux fonctions rénales du patient ; ii) une amélioration rapide des biomarqueurs de l'inflammation ; iii) aucun effet secondaire sévère quelle que soit la dose administrée (safety confirmée).

Les enjeux de l'étude portent également sur la réponse des patients, selon la dose de CER-001 qui leur a été administrée (détermination du bon dosage et comparé aux patients qui n'ont pas bénéficié de la molécule.

Enfin, la survie à 28 jours des patients concernés pourrait être un élément d'attention. Cependant avec une cohorte de seulement 20 patients, il est fort probable qu'aucune conclusion ne puisse être tirée sur ce critère.

Pour établir le potentiel de revenus issus de la commercialisation de CER-001 en cas de choc septique, nous avons établi notre modélisation sur plusieurs hypothèses :

- Une poursuite des travaux de recherche : publication des résultats de la phase IIa à l'automne 2022 et lancement de la Phase IIb (80 à 120 personnes pour une cohorte 200 à 250 en cas de plusieurs cohortes), et lancement de la Phase III en 2024 (cohorte de 600 à 1 000 patients), étapes réglementaires pour l'AMM en 2025 et lancement commercial en 2026 ;
- Un prix du traitement 10 000 € par patient au moment de la mise sur le marché en 2025 (discount pendant les phases de recherche, peut être gratuité, par prudence pas de revenus intégrés dans nos prévisions de CA pour le groupe), à comparer au coût d'un patient en réanimation (plusieurs milliers d'euros par jour) ;
- Sur la base d'une prévalence de 270 sepsis sévères pour 100 000 habitants, et sur la base de la population actuelle en Amérique du Nord et en Europe, cela représente un potentiel de plus de 3 millions de patients par an. Avec 55 000 patients visés à terme chaque année dans notre modélisation, cela représente donc moins de 2% des sepsis sévères dans les zones concernées pour un traitement des patients qui pourrait être un game changer dans le domaine ;
- Phase IIa financée par le consortium italien ; coût de la phase IIb estimé à 10 M€ et coût de la phase III à 30-40 M€ (taux de survie à 28 jours permettant des résultats rapides). La société pourrait comme pour la Phase IIa mettre en place des partenariats et/ou obtenir des financements extérieurs (subventions et CIR), ce qu'il est difficile d'estimer à date, de même que les modalités de tels partenariats, ce qui n'est donc pas intégré dans la modélisation.

Tableau de flux prévisionnel pour CER-001 dans le domaine du choc septique

M€	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nb patients	20	100	500	500	5 000	25 000	35 000	55 000
Prix traitement (K€)	4	7,5	7,5	7,5	10,0	10,0	10,0	10,0
CA par an	0,1	0,8	3,8	3,8	50,0	250,0	350,0	550,0
MB	0,1	0,5	2,6	2,6	35,0	175,0	245,0	385,0
% CA		70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%
Frais opérationnels				-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Frais de R&D		-15,0	-15,0	-15,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts					-3,5	-17,5	-24,5	-38,5
FCF	0,1	-14,5	-12,4	-12,9	31,1	157,1	220,1	346,1
FCF actualisé	0,1	-12,6	-9,4	-8,5	17,8	78,1	95,1	130,1
Valeur terminale	2 602							
Valeur terminale actualisée	851							
Somme des FCF actualisés	291							
Wacc	15%							
Taux de croissance à l'infini	1,5%							
Valeur estimée traitement Sepsis	1 141							

Source : TPICAP Midcap

Sur la base de nos hypothèses, la valeur de la molécule CER-001 dans le domaine du choc septique s'élève à 1 141 M€. Compte tenu du nombre important de patients admis en réanimation chaque année pour cause de sepsis, du taux de mortalité élevé pour les sepsis sévères, et des suites médicales lourdes pour les patients en particulier en matière d'insuffisances rénales, la découverte d'une molécule qui pourrait réduire les effets du choc sepsis voire qui pourrait améliorer le taux de survie présente un potentiel conséquent, et ce même avec des hypothèses plus conservatrices.

Tableau de sensibilité de la valorisation CER-001 dans le domaine du choc septique

		Nb patients						
		25 000	35 000	45 000	55 000	65 000	75 000	85 000
Prix du traitement (K€)	2,5	271	316	360	405	449	494	539
	5	383	472	561	650	740	829	918
	7,5	494	628	762	896	1 030	1 164	1 297
	10	606	784	963	1 141	1 320	1 498	1 677
	12,5	717	940	1 164	1 387	1 610	1 833	2 056
	15	829	1 097	1 364	1 632	1 900	2 168	2 436
	17,5	940	1 253	1 565	1 878	2 190	2 503	2 815
	20	1 052	1 409	1 766	2 123	2 480	2 837	3 194

Source : TPICAP Midcap

Dans le domaine ophtalmique

Si les indications qui seront ciblées en priorité n'ont pas encore été communiquées mise à part l'uvéïte, aux vues de pathologies concernées par des problématiques de dépôts lipidiques (DMLA, affections des personnes diabétiques, etc.), et des traitements existants (très imparfaits car avec des effets secondaires lourds pour certains), nous estimons que la population concernée par les traitements qui pourraient être mis au point par le groupe pourrait être très conséquente, et la pénétration du marché rapide. Cependant à ce stade, par principe de prudence, nous avons considéré que si le groupe investissait en parallèle dans 4 médicaments à destination du segment ophtalmo (hors combo, c'est-à-dire transporteur d'autres agents thérapeutiques) seuls deux allaient déboucher sur un lancement commercial. Pour valoriser ces deux indications, nous avons établi notre modélisation sur plusieurs hypothèses :

- des travaux de recherche : coût global de 10 M€ par médicament supportés sur 4 ans et financés entièrement par la société, avec une AMM et lancement commercial fin 2024 pour le produit 1 (uvéïte) et 2025 pour le produit 2 ;
- un prix du traitement à 100 € par patient dès la mise sur le marché l'uvéïte et de 600 € par an par patient (traitement tous les 2 mois et à vie) dans le cas de l'indication 2 ;
- une croissance rapide du nombre de patients grâce aux effets combinés de l'efficacité de la molécule, de la taille des marchés adressés, du prix relatif du traitement, et de la connaissance du marché d'Iris Pharma ;
- un ratio de MB/CA élevé, à 90%, du fait de la faible dose de molécule CER-001 nécessaire pour les traitements dans l'ophta.

Tableau de flux prévisionnel pour CER-001 dans l'uvéïte

M€	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nb patients	0	0	5 000	50 000	250 000	750 000	1 500 000	3 000 000
Prix traitement (€)	0	0	100	100	100	100	100	100
CA par an	0,0	0,0	0,5	5,0	25,0	75,0	150,0	300,0
MB	0,0	0,0	0,5	4,5	22,5	67,5	135,0	270,0
% CA			90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%
Frais opérationnels			-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Frais de R&D	-2,0	-5,0	-2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts			0,3	-0,4	-2,2	-6,7	-13,5	-27,0
FCF	-2,0	-5,0	-2,6	4,0	19,8	60,3	121,1	242,6
FCF actualisé	-2,0	-4,3	-1,9	2,6	11,3	30,0	52,3	91,2
Valeur terminale	1 824							
Valeur terminale actualisée	596							
Somme des FCF actualisés	179							
Wacc	15%							
Taux de croissance à l'infini	1,5%							
Valeur estimée traitement Optha 1	775							

Source : TPICAP Midcap

Tableau de flux prévisionnel pour CER-001 dans l'ophta (2)

M€	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Nb patients	0	0	0	5 000	25 000	100 000	200 000	350 000	525 000
Prix traitement (€)	0	0	0	600	600	600	600	600	600
CA par an	0,0	0,0	0,0	3,0	15,0	60,0	120,0	210,0	315,0
MB	0,0	0,0	0,0	2,7	13,5	54,0	108,0	189,0	283,5
% CA			90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%	90,0%
Frais opérationnels			-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Frais de R&D	-0,5	-2,0	-5,0	-2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts					-1,3	-5,4	-10,8	-18,9	-28,3
FCF	-0,5	-2,0	-5,5	-0,3	11,7	48,2	96,8	169,7	254,7
FCF actualisé	-0,5	-1,7	-4,2	-0,2	6,7	23,9	41,8	63,8	83,3
Valeur terminale	1 915								
Valeur terminale actualisée	544								
Somme des FCF actualisés	213								
Wacc	15%								
Taux de croissance à l'infini	1,5%								
Valeur estimée traitement Optha 2	757								

Source : TPICAP Midcap

La valeur estimée du médicament 1 dans l'ophta est ainsi estimée à 775 M€ dans le domaine des uvéites, et celle du médicament 2 à 757 M€.

Opinion boursière et objectif de cours

Compte tenu des premiers résultats obtenus dans le domaine du LCAT, de l'absence de traitement pour cette maladie rare, et du probable statut de maladie orpheline, nous sommes confiants dans les capacités de la société à déployer la molécule CER-001 dans cette indication. Nous n'appliquons donc pas de décote à la valeur obtenue dans notre modélisation (soit 40 M€).

Dans le domaine du sepsis sévère, les études étant moins avancées (phase IIa en cours), nous avons choisi par prudence, de considérer une décote importante à la valorisation obtenue pour cette indication dans notre approche de valorisation (décote de 95% soit une valeur de 57 M€ retenue pour cette indication).

Dans le domaine ophtalmique, là encore par principe de prudence, les études étant dans leurs phases préliminaires, nous appliquons des décotes conséquentes par rapport à la valeur théorique obtenue, mais moindre que dans le cas du sepsis notamment, grâce au savoir-faire d'Iris Pharma, à savoir une décote de 85% pour l'indication uvéites et de 90% pour l'indication 2, soit une valeur de 116 M€ et de 76 M€ respectivement intégrée dans notre approche de valorisation.

Pour les autres indications ciblées (CER-001 comme agent de transport d'autres produits thérapeutiques, molécule PPAR, etc.), les stades développements actuels ne permettent pas à ce stade, selon nous, de déterminer une valorisation potentielle, nous ne les avons pas intégrées dans notre approche de valorisation (valeur nulle retenue).

Nous avons estimé que les levées de fonds à venir et la prime sur objectif d'Iris Pharma : payé en titres en 2024, le seraient sur une base du cours de l'action à 3,6 €, hormis pour 2022 où nous avons pris comme base le cours actuel, conduisant le nombre de titres cotés à 36,1 millions à fin 2024, nombre de titre qui sert de référence à notre estimation de la valeur actuelle par action du groupe qui constitue notre objectif de cours.

Synthèse de notre approche de valorisation

Molécule	NPV (M€)	Décote	Valeur retenue (M€)
CER-001 : LCAT	40	0%	40
CER-001 : Sepsis sévère	1 141	95%	57
CER-001 : Ophtalmologie 1	775	85%	116
CER-001 : Ophtalmologie 2	757	90%	76
CER-001 : Ophtalmologie autres indications	0	-	-
CER-001 : Transport agent thérapeutique	0	-	-
PPAR : Dyslipidémie	0	-	-
PPAR : Inflammation rénale	0	-	-
VE projets en développement (M€)			289
Dettes nettes à fin 2021 (M€)			(3,0)
Provisions pour retraite (M€)			0,5
Valeur estimée des capitaux propres (M€)			292
Nombre de titres actuels			27,9
Nb de titres dilués fin 2021 post actions gratuites et hors autocontrôle			29,6
Valeur par action diluée (€)			9,9
Levées de fonds estimée 2022-2024 (M€)			29,0
Nb d'actions diluées post levées de fonds et inclus earn out Iris Pharma			39,6
Valeur par action (€)			8,1

Source : TPICAP Midcap

Notre objectif de cours, ressort ainsi à 8,1 € par action, ce qui offre un potentiel de hausse de plus de 400% par rapport au cours actuel.

Le changement d'actionnariat et de dirigeants, le repositionnement des programmes de recherche, les premiers résultats publiés, et le rapprochement avec Iris Pharma (opération payée en titres sur la base d'une valeur de 3,6 € par action en décembre 2021) ont permis de porter le titre au cours des dernières années : x2,9 en 2019, x2,5 en 2020 et x2,5 en 2021. Depuis le début de l'année 2022, le titre est en baisse de 35%, ce qui est lié selon nous à l'environnement économique et géopolitique actuel, car le newsflow côté société est resté porteur. Cette baisse du cours offre selon nous un bon point d'entrée que le titre qui devrait probablement reprendre son parcours haussier, ce qui nous conforte dans notre opinion Acheter.

Annexes : domaines de recherche

Le domaine des HDL

Définition

Le cholestérol est un corps gras issu du foie et de certains aliments qui joue un rôle important dans l'organisme. Il intervient notamment dans la sécrétion d'hormones. On distingue deux types principaux de transporteurs du cholestérol : les lipoprotéines HDL (High Density Lipoproteins) et les lipoprotéines LDL (Low Density Lipoproteins), respectivement surnommés bon et mauvais cholestérol.

Le rôle le plus étudié des HDL est leur capacité à assurer le transport retour du cholestérol, c'est à dire à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire, le transport du cholestérol dans le sang et sa délivrance au foie pour recyclage, autrement dit sa capacité à participer à l'élimination des graisses par l'organisme, d'où la qualification de "bon cholestérol".

Les HDL sont des nanoparticules endogènes naturelles qui assurent le transport dans un milieu aqueux (le sang) de multiples molécules biologiques hydrophobes, comme des lipides tels que le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides, mais également des vitamines, des hormones, des protéines, des acides nucléiques ainsi que des éléments étrangers à l'organisme comme les médicaments. Parmi ces protéines, les apolipoprotéines sont des éléments spécifiques aux différentes classes de lipoprotéines. Ainsi l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) est essentiellement présente dans les HDL et joue un rôle à la fois structurant de la nanoparticule HDL mais aussi d'intermédiaire avec d'autres partenaires soit cellulaires (interaction avec des récepteurs ou transporteurs cellulaires) soit enzymatique (comme la Lecithin-Cholesterol AcylTransferase).

Les champs d'actions des HDL sont donc multiples ce qui ouvre la voie à de potentielles indications qui vont bien au-delà des maladies cardiovasculaires (essentiel du domaine de recherche de Cerenis Therapeutics jusqu'en 2018).

Champs d'actions

Il est parfaitement admis qu'un taux bas de HDL est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires. Il a en effet été démontré que les HDL jouent un rôle pour empêcher la formation de plaques d'athérosclérose sur la paroi des artères. L'athérosclérose est une maladie cardio-vasculaire qui correspond à un épaississement de la paroi artérielle due à de l'hypercholestérolémie (littéralement cholestérolémie élevée) par le dépôt d'une plaque essentiellement constituée de lipides et de cellules, qui peut entraîner un rétrécissement du diamètre intérieur de l'artère de manière progressive. Cela entraîne la gêne du passage du sang oxygéné vers l'organe irrigué. Il en résulte des douleurs d'angine de poitrine en cas d'atteinte d'une artère coronaire, mais cela peut aller jusqu'à des problèmes cardiaques sévères ou des accidents vasculaires cérébraux.

La plupart des études qui sont menées dans le domaine des HDL mimétiques sont ainsi orientées sur les maladies cardiovasculaires, et c'est le choix qui avait été fait historiquement par les équipes de direction de Cerenis Therapeutics.

De nouvelles études tendent à montrer le rôle des lipoprotéines dans d'autres pathologies, par exemple au sein des fonctions cérébrales. Il est de plus en plus reconnu que les anomalies du métabolisme cérébral des lipides sont étroitement liées à la pathogenèse d'atteintes neurodégénératives majeures, telles que la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire.

D'autres études ont contribué à mettre en lumière les larges champs d'action des HDL avec des fonctions anti-inflammatoires et anti-oxydantes. De plus, si toutes les lipoprotéines (HDL et LDL) lient les lipopolysaccharides (molécules considérées comme toxiques qui induisent chez l'homme de la fièvre, des chocs septiques, une diminution de la pression artérielle, etc.) permettant une augmentation de la clairance bactérienne, seules les HDL assurent leur neutralisation.

Une étude menée sur des patients admis en soins intensifs pour cause de choc septique ou de septicémie (Tanaka et al. Annals of Intensive Care, janvier 2021) tend à prouver, par exemple, que les lipoprotéines diminuent au cours de la septicémie, et démontrent le rôle majeur des HDL dans la survie des patients septiques traités en réanimation : corrélation entre la baisse du niveau des HDL au cours des trois premiers jours et la survie des patients.

Si l'importance de la présence des HDL dans le corps humain n'est plus à démontrer, la synthétisation de la molécule et sa production à grande échelle restent encore à ce jour très complexe.

Maîtrise de la bioproduction

Pour permettre le développement d'éventuels traitements à base ou en association avec les HDL, la première étape passe par la production de lipoprotéine synthétique (stabilité de la formulation, aucun risque de transmission croisée, etc.) qui imite au mieux la structure et les fonctions d'une lipoprotéine à haute densité (HDL) naturelle.

Abionyx a surmonté des difficultés historiques importantes dans la fabrication d'une telle particule HDL et a développé un procédé exclusif. Ce procédé intègre les trois étapes clés nécessaires à la fabrication d'un mimétique d'HDL fonctionnel :

- 1. la production d'apoA-I humaine ultra pure :

Dans le processus de fabrication de Abionyx, l'apoA-I est exprimée sous la forme de pro-apoA-I, un précurseur naturel permettant la sécrétion de la protéine apoA-I mature dans le milieu de culture, ce qui facilite le recueil de la protéine et engendre moins d'étapes de purification par la suite.

En utilisant une technologie de génie génétique dont elle détient les droits exclusifs (accord avec la société Catalent qui a co-développé le produit, royalties de 1% sur revenus futurs), Abionyx a créé une souche de cellules de mammifères intégrant le gène de l'apoA-I humaine, qui l'exprime et la sécrète. Cette souche unique et innovante est la propriété de la société. Lors de leur culture, les cellules se multiplient et sécrètent de l'apoA-I humaine qui se retrouve dans le milieu de culture (le surnageant). Au cours du temps, ce milieu s'enrichit en apoA-I humaine recombinante, sans qu'il soit nécessaire de casser les cellules pour en extraire l'apoA-I, ce qui permet d'éviter la contamination de l'apoA-I par les protéines propres à la cellule. Les conditions de culture cellulaire ont été optimisées avec succès à mesure des changements d'échelle de 10 litres à 1 000 litres.

- 2. l'optimisation de la composition des phospholipides dans la particule :

Abionyx a optimisé la composition en phospholipides en intégrant des phospholipides sélectionnés sur la base de la composition et de la charge électrique des HDL naturelles. Les particules HDL naturelles sont composées d'apoA-I et de phospholipides, dont certains sont neutres et d'autres chargés négativement, ce qui leur confère leurs propriétés biologiques et évite aux particules d'être dégradées et éliminées trop rapidement par les reins.

La sphingomyéline est un phospholipide caractéristique des HDL naturelles. La sphingomyéline a une meilleure affinité avec le cholestérol que la lécithine, et contribue à la sortie du cholestérol cellulaire en offrant au sein de la particule HDL un milieu qui facilite sa capture. Abionyx a aussi mis au point un procédé innovant de synthèse de la sphingomyéline qui fait l'objet d'un brevet.

Les autres mimétiques d'HDL ont été fabriqués principalement avec de la lécithine, un lipide non chargé provenant du jaune d'oeuf ou des graines de soja, qui diffère sensiblement du mélange chargé de phospholipides trouvé dans des particules HDL naturelles (c'est-à-dire des phospholipides neutres et chargés). Abionyx est, à sa connaissance, la seule société ayant un brevet couvrant des complexes de lipoprotéines chargés négativement.

- 3. l'assemblage pour créer une population homogène de particules discoïdales stables :

Le procédé de fabrication développé par Abionyx pour l'assemblage des disques fait l'objet d'un brevet. Il tire parti du comportement des phospholipides en fonction de la température pour combiner l'apoA-I et le phospholipide naturellement, afin de créer spontanément une population homogène et stable de particules HDL discoïdales chargées (en forme de disque). Ce processus peut être facilement adapté à plus grande échelle pour la production commerciale en utilisant des équipements de fabrication couramment utilisés.

La molécule développée par la société, et nommée CER-001, est ainsi un complexe comprenant la protéine naturelle humaine des HDL, l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) et des phospholipides, dont la composition a été optimisée afin d'obtenir une nanoparticule discoïdale chargée négativement ressemblant à une particule native HDL naturelle. La production de la molécule est externalisée auprès de deux partenaires (contrats établis en 2021 au moment de la relance de la production de la molécule pour répondre à la demande dans le cadre des programmes de recherche).

Le domaine de PPAR

Les PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors ou récepteurs activés par les inducteurs de la prolifération des peroxysomes) sont des récepteurs nucléaires des cellules activés par la liaison de certains acides gras ou lipides. Ils décrivent un groupe de protéines dans une cellule qui travaillent ensemble pour aider à contrôler l'expression de certains gènes et l'utilisation de lipides (graisses) et de glucose (sucre) dans le corps.

Les PPAR ont été découverts en 1990. Leurs rôles dans la régulation de nombreux métabolismes et plus particulièrement celui dans le métabolisme lipidique suscitent un intérêt biologique et clinique en raison des perspectives thérapeutiques qui leur sont associées. Trois isotopes majeurs de PPAR, codés par des gènes différents, ont été identifiés : PPAR α , PPAR γ et PPAR β/δ (beta ou delta). Les PPAR α et PPAR γ ont été identifiés comme des cibles thérapeutiques pour l'hypertriglycéridémie et la résistance à l'insuline, respectivement.

Le PPAR β/δ est une cible pharmacologique potentielle pour le traitement des troubles associés au syndrome métabolique. Le syndrome métabolique, n'est pas une maladie en soit, il désigne plutôt la présence d'un ensemble de signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques ou encore d'accident vasculaire cérébral. D'autres indications concernant des PPAR δ font actuellement l'objet de recherche :

- La maladie de NASH/NAFLD (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis / Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) ;
- Les insuffisances rénales aiguës (AKI ou Acute Kidney Injury) ;

- Les cholangites biliaires primaires, PBC ou (Primary Biliary Cholangitis) : maladie chronique du foie, le système immunitaire attaque le foie causant des lésions aux voies biliaires ;
- Les maladies mitochondriales, PMM ou Primary Mitochondrial Myopathie : désordres génétiquement induits qui mènent à des défauts de phosphorylation oxydative affectant principalement le muscle squelettique c'est-à-dire les muscles sous contrôle volontaire du système nerveux central (vaisseaux sanguins, nerfs, organes sensoriels, tissu conjonctif commun, et cellules musculaire), mais pas uniquement ;
- Le lupus érythémateux disséminé : maladie auto-immune attaquant le tissu conjonctif du corps, présent dans tout l'organisme : peau, yeux, tendons, muscles, organes, etc. ;
- Les troubles de l'oxydation des acides gras (FAOD ou Fatty Acid Oxidation disorder) : absence ou un déficit des enzymes nécessaires à la dégradation des lipides, ce qui entraîne un retard du développement mental et physique.

Si les PPAR sont des molécules qui ont été découvertes il y a de nombreuses années, les recherches lancées dans de nouvelles indications, et les premiers résultats prometteurs de ces dernières, ont relancé l'intérêt pour ces catégories de molécules, y compris pour les big pharma. Astellas a par exemple finalisé l'acquisition de Mitobridge fin 2017-début 2018 (partenariat de recherche dont le programme ASP-1128 présenté ci-dessus est issu). La société japonaise a en effet exercé l'option (signée avant le lancement d'une phase I sur la Dystrophie musculaire de Duchenne en 2013) qu'il détenait sur le capital de la société Mitobridge, valorisant la structure 225 M\$ au total, auquel pourront s'ajouter un complément de prix qui ne pourra excéder 225 M\$ (fonction des résultats des développements cliniques).

Dans le cadre d'un accord de licence avec Nippon Chemiphar Co., établit en 2005, la société a sélectionné parmi un catalogue une molécule qui lui a permis de développer un agoniste hautement sélectif PPAR δ nommé CER-002 (Phase I des étapes de l'étude clinique achevée), qui permet aux dirigeants de relancer également les travaux sur cette molécule. Une politique de rajeunissement des brevets a par ailleurs été lancée avec notamment l'acquisition d'un brevet en septembre 2020 sur plusieurs familles de PPAR.

FINANCIAL DATA

Compte de résultat	12/19	12/20	12/21	12/22e	12/23e	12/24e
CA total	0,0	0,0	0,7	6,7	7,8	11,3
Variation (%)	-100,0	na	na	890,7	16,9	44,9
Marge brute	0,0	0,0	0,3	0,7	1,4	3,9
% du CA	na	na	38,4	9,9	18,5	34,7
EBITDA	-2,5	-2,9	-5,8	-7,3	-12,1	-11,6
% du CA	na	na	-864,1	-109,7	-154,1	-102,1
ROC	-2,5	-3,0	-6,0	-7,8	-12,6	-12,1
% de CA	na	na	-881,8	-117,2	-160,5	-106,5
Eléments non récurrents	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat opérationnel	-2,5	-3,0	-6,0	-7,8	-12,6	-12,1
Résultat financier	4,4	1,2	0,1	-0,0	-0,0	-0,0
Impôt sur les résultats	-0,0	-0,1	0,0	-0,3	-0,2	-0,3
Taux d'impôt (%)	2,0	-6,4	0,0	-3,7	-1,9	-2,1
Résultat Net part du groupe	1,8	-1,9	-5,8	-8,2	-12,8	-12,4
BPA (publié)	0,1	na	na	na	na	na
Bilan financier	12/19	12/20	12/21	12/22e	12/23e	12/24e
Goodwill	0,0	0,0	5,4	5,4	5,4	5,4
Immobilisations corp. et incorp.	0,0	0,1	0,4	0,3	0,2	0,1
Droit d'utilisation	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Immobilisations financières	0,1	0,1	3,0	2,7	2,4	2,1
BFR	0,5	-1,8	0,3	1,5	2,0	2,2
Autres actifs	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Total actifs	0,5	-1,5	9,1	9,9	10,0	9,8
Capitaux propres	6,7	6,6	10,7	7,5	6,7	6,3
Intérêts Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts différés	1,0	1,0	1,4	1,4	1,4	1,4
Dette Nette	-7,1	-9,1	-3,0	1,0	1,9	2,1
Autres passifs	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Total Passifs	0,5	-1,5	9,1	9,9	10,0	9,8
Dette Nette hors IFRS16	-7,1	-9,1	-3,0	1,0	1,9	2,1
Gearing	-1,1	-1,4	-0,3	0,1	0,3	0,3
Levier	2,8	3,1	0,5	-0,1	-0,2	-0,2
Tableau de flux	12/19	12/20	12/21	12/22e	12/23e	12/24e
CAF après coût de l'endettement et impôt	1,7	-1,6	-4,8	-8,0	-12,6	-12,2
ΔBFR	-1,3	2,1	-1,7	-1,2	-0,5	-0,2
Cash flow généré par l'activité	0,4	0,5	-6,6	-9,2	-13,1	-12,4
Capex net	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
FCF	-4,0	-0,7	-6,9	-8,9	-12,9	-12,2
Acquisition/Cession	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Autres investissements	0,0	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0
Variation d'emprunts	-0,2	-0,2	-0,0	0,0	0,0	0,0
Dividendes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Remboursement des dettes locatives	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres flux	1,0	1,8	4,0	5,0	12,0	12,0
Variation de change et Flux nets liés aux activités abando	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de trésorerie nette sur l'année	-3,1	0,8	-1,4	-3,9	-0,9	-0,2
ROE (%)	27,7%	na	na	na	na	na
ROCE (%)	na	209,2%	na	na	na	na

DISCLAIMER

Certifications d'analyste

Ce Rapport de recherche (le " Rapport ") a été approuvé par Midcap, une division commerciale de TP ICAP (Europe) SA (" Midcap "), un Prestataire de Services d'Investissement autorisé et régulé par l'Autorité de Contrôle Prudentiel et de Résolution (" ACPR "). En publiant ce Rapport, chaque analyste de recherche ou associé de Midcap dont le nom apparaît dans ce Rapport certifie par la présente que (i) les recommandations et les opinions exprimées dans le Rapport reflètent exactement les opinions personnelles de l'analyste de recherche ou de l'associé sur tous les titres ou Emetteurs sujets discutés ici et (ii) aucune partie de la rémunération de l'analyste de recherche ou de l'associé n'était, n'est ou ne sera directement ou indirectement liée aux recommandations ou opinions spécifiques exprimées par l'analyste de recherche ou l'associé dans le Rapport.

Méthodologie

Ce Rapport peut mentionner des méthodes d'évaluation définies comme suit :

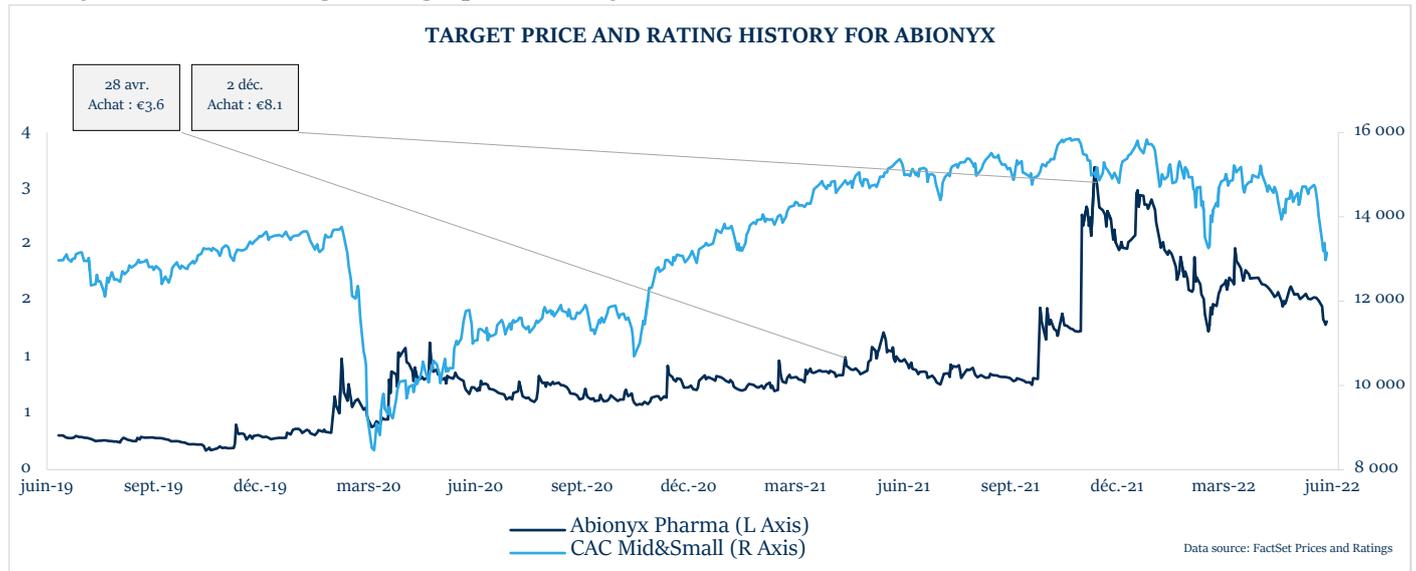
1. Méthode DCF : actualisation des flux de trésorerie futurs générés par les activités de l'Emetteur. Les flux de trésorerie sont déterminés par les prévisions et les modèles financiers de l'analyste. Le taux d'actualisation utilisé correspond au coût moyen pondéré du capital, qui est défini comme le coût moyen pondéré de la dette de l'Emetteur et le coût théorique de ses fonds propres tels qu'estimés par l'analyste.
2. Méthode des comparables : application des multiples de valorisation boursière ou de ceux observés dans des transactions récentes. Ces multiples peuvent servir de référence et être appliqués aux agrégats financiers de l'Emetteur pour en déduire sa valorisation. L'échantillon est sélectionné par l'analyste en fonction des caractéristiques de l'Emetteur (taille, croissance, rentabilité, etc.). L'analyste peut également appliquer une prime/décote en fonction de sa perception des caractéristiques de l'Emetteur.
3. Méthode de l'actif et du passif : estimation de la valeur des fonds propres sur la base des actifs réévalués et ajustés de la valeur de la dette.
4. Méthode du dividende actualisé : actualisation des flux de dividendes futurs estimés. Le taux d'actualisation utilisé est généralement le coût du capital.
5. Somme des parties : cette méthode consiste à estimer les différentes activités d'une entreprise en utilisant la méthode d'évaluation la plus appropriée pour chacune d'entre elles, puis à en réaliser la somme.

Conflit d'intérêts

D. Midcap, ou toute personne morale qui lui est liée, est un teneur de marché ou un fournisseur de liquidité avec lequel un contrat de liquidité a été conclu concernant les instruments financiers de l'Émetteur: Abionyx Pharma

G. Midcap et l'Emetteur ont convenu de la fourniture par la première à la seconde d'un service de production et de distribution de la recommandation d'investissement sur ledit Emetteur: Abionyx Pharma

History of investment rating and target price - Abionyx Pharma



Distribution des recommandations d'investissement

Rating	Recommendation Universe*	Portion of these provided with investment banking services**
Achat	87%	93%
Conserver	12%	7%
Vente	2%	0%
Sous revue	0%	0%

Midcap utilise un système de recommandation basé sur les éléments suivants :

Acheter : Devrait surperformer les marchés de 10% ou plus, sur un horizon de 6 à 12 mois.

Conserver : performance attendue entre -10% et +10% par Rapport au marché, sur un horizon de 6 à 12 mois.

Vendre : l'action devrait sous-performer les marchés de 10% ou plus, sur un horizon de 6 à 12 mois.

L'historique des recommandations d'investissements et le prix cible pour les Emetteurs couverts dans le présent Rapport sont disponibles à la demande à l'adresse email suivante : marketing@midcapp.com.

Avis de non-responsabilité générale

Ce Rapport est publié à titre d'information uniquement et ne constitue pas une sollicitation ou une offre d'achat ou de vente des titres qui y sont mentionnés. Les informations contenues dans ce Rapport ont été obtenues de sources jugées fiables, Midcap ne fait aucune déclaration quant à leur exactitude ou leur exhaustivité. Les prix de référence utilisés dans ce Rapport sont des prix de clôture. Toutes les opinions exprimées dans ce Rapport reflètent notre jugement à la date des documents et sont susceptibles d'être modifiées sans préavis. Les titres abordés dans ce Rapport peuvent ne pas convenir à tous les investisseurs et ne sont pas destinés à recommander des titres, des instruments financiers ou des stratégies spécifiques à des clients particuliers. Les investisseurs doivent prendre leurs propres décisions d'investissement en fonction de leur situation financière et de leurs objectifs d'investissement. La valeur du revenu de votre investissement peut varier en raison de l'évolution des taux d'intérêt, de l'évolution des conditions financières et opérationnelles des entreprises et d'autres facteurs. Les investisseurs doivent être conscients que le prix du marché des titres dont il est question dans ce Rapport peut être volatil. En raison du risque et de la volatilité du secteur, de l'Émetteur et du marché en général, au prix actuel des titres, notre note d'investissement peut ne pas correspondre à l'objectif de prix indiqué. Des informations supplémentaires concernant les titres mentionnés dans ce Rapport sont disponibles sur demande.

Ce Rapport n'est pas destiné à être distribué ou utilisé par une entité citoyenne ou résidente, ou une entité située dans une localité, un territoire, un état, un pays ou une autre juridiction où une telle distribution, publication, mise à disposition ou utilisation serait contraire ou limitée par la loi ou la réglementation. L'entité ou les entités en possession de ce Rapport doivent s'informer et se conformer à de telles restrictions, y compris MIFID II. Midcap a adopté des dispositions administratives et organisationnelles efficaces, y compris des " barrières d'information ", afin de prévenir et d'éviter les conflits d'intérêts en matière de recommandations d'investissement. La rémunération des analystes financiers qui participent à l'élaboration de la recommandation n'est pas liée à l'activité de corporate finance.