

EQUITY RESEARCH

PHAXIAM THERAPEUTICS
 INITIATION DE COUVERTURE

ACHAT
OC 8.5 
 Potentiel: 93%

Ambition de leadership mondial de la phagothérapie

Grâce à la fusion Erytech - Pherecydes, PHAXIAM Therapeutics va accélérer les développements dans le domaine des phages et la lutte contre l'antibiorésistance, pour offrir des solutions à des patients en impasse thérapeutique.

PHAXIAM, n e mi-2023 du rapprochement entre Erytech et Pherecydes, est spécialisée dans la phagothérapie. Les phages sont des virus naturels qui s'attaquent aux bactéries, un secteur porté par la nécessité de répondre aux problématiques d'antibiorésistance via notamment le développement de solutions alternatives. Le groupe ambitionne de mettre au point des traitements thérapeutiques individualisés en ciblant les infections les plus résistantes en santé humaine, conduisant à des impasses thérapeutiques.

Le groupe a d'ores et déjà développé un outil d'analyse *in-vitro* qui permet de tester la sensibilité de la souche bactérienne d'un patient, et ainsi de ne retenir que les phages réellement actifs sur la bactérie en cause : le Phagogramme. Si le traitement est individualisé, les phages ciblés pour le traitement sont eux standardisés, sourcés au sein d'une collection resserrée (critères d'efficacité, de pureté et de production).

Les avancées technologiques, les indications ciblées, et le recul sur le recours aux phages en santé humaine ont permis, à date, de traiter plus de 90 patients avec les phages PHAXIAM (ATU ou AAC). Les 1^{ers} résultats ont permis d'orienter les recherches cliniques, avec le lancement mi-2022 d'une 1^{ère} phase I/II : PhagoDAIR à destination des infections ost eoarticulaires sur prothèse (résultats attendus pour mi-2024), le design de la phase IIb/III est en cours, les échanges avec la FDA et l'EMA vont bientôt démarrer. Une 2^{ me} phase I PK devrait être lancée d'ici la fin de l'année dans les endocardites infectieuses. Les dirigeants ont également annoncé leur intention de mener des études dans d'autres indications (infections urinaires, infections respiratoires), auxquelles s'ajoutent les projets portés par les hôpitaux eux-mêmes. La technologie et le savoir-faire en matière de phages pourraient par ailleurs faire l'objet d'accords de licence auprès de tiers, dans le diagnostic *in vitro*, hors santé humaine, dans des secteurs connexes, ou des indications qui n'auraient pas fait l'objet de développements propres, permettant de générer des revenus (*up-front*, *milestones*, ou *royalties*), avant la première AMM prévue pour 2028 dans notre scénario. Cependant dans l'attente de tels accords, pour pouvoir poursuivre ses efforts en R&D, la société devrait avoir recours à de nouveaux financements extérieurs : 60 M  estimé dans les 3 ans à venir (uniquement en capital dans notre scénario). Compte tenu de la maturité du pipeline, et des compétences en matière de recherche, cliniques et réglementaires des équipes Erytech et Pherecydes réunies, le newsflow devrait s'accélérer et participer au rebond du titre. Nous initions ainsi la couverture avec une opinion Acheter et un Objectif de cours de 8,5 à par action.

TP ICAP Midcap Estimates	12/22	12/23e	12/24e	12/25e
Chiffre d'affaires (m à)	0,0	0,0	0,0	0,0
ROC (m �)	-2,8	-25,9	-20,1	-20,6
MOC (%)	na	na	na	na
BPA (publié) (�)	-0,07	-4,28	-1,90	-1,36
Dividende (�)	0,00	0,00	0,00	0,00
Dividend Yield (%)	na	na	na	na
FCF (m à)	-31,8	-26,3	-20,3	-20,8

Recherche partiellement payée par l'Emetteur

Key data

Secteur	Healthcare
Ticker	PHXM-FR
Nb d'actions (M)	6,075
Prochain �v�nement	CA 2023

Actionnaires (%)

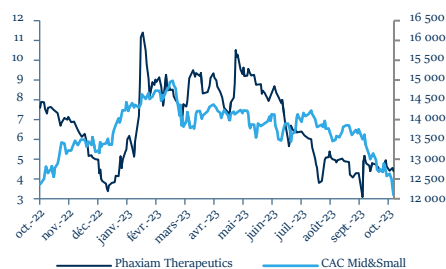
Go Capital	7,8
Auriga / Elaia	13,3
Pool Guy Rigaud	3,7
Tikehau	7,8
Free float	62,3

BPA ( )

	12/23e	12/24e	12/25e
Estimation	-4,28	-1,90	-1,36
Changement de nos estimations (%)	na	na	na

Performance (%)

	1D	1M	YTD



Analyst

Claire Deray - Sponsor Finance for TPICAP Midcap



AMBITION DE LEADERSHIP MONDIAL DE LA PHAGOTHÉRAPIE	1
DESCRIPTION	3
SWOT ANALYSIS	3
OVERVIEW	4
DÉTAILS DE L'OPÉRATION DE FUSION	6
DES PERSPECTIVES PROMETTEUSES	13
VALORISATION ET OPINION BOURSIÈRE	30
FINANCIAL DATA	33
DISCLAIMER	34

Description

Phaxiam Therapeutics est n e en juillet 2023 de la fusion entre égaux d'Erytech et de Pherecydes Pharma. Le rapprochement des deux sociétés devrait permettre, grâce au savoir-faire et au cash d'Erytech (fonctions support, clinique, réglementaire, R&D, etc.) d'accélérer les développements menés par Pherecydes dans la lutte contre les infections bactériennes résistantes, responsables de pathologies parfois graves. La technologie déployée est basée sur l'utilisation de phages naturels, et sur une thérapie de précision avec l'analyse in vitro des phages effectivement actifs sur l'infection qui concerne un patient donné, choisis sur la base d'une collection resserrée de phages (quelques phages par bactérie ciblée).

SWOT Analysis

Strengths

- Technologies et savoir-faire développés en matière de phages
- Maîtrise des process CMC (chimie, production, contrôle)
- Compétences cliniques et réglementaires (Eur. et US)
- Plus de 90 patients traités

Weaknesses

- Encore aucun produit sur le marché
- Aucun accord de partenariat majeur
- Des recherches encore en cours qui nécessitent le recours à des financements extérieurs

Opportunities

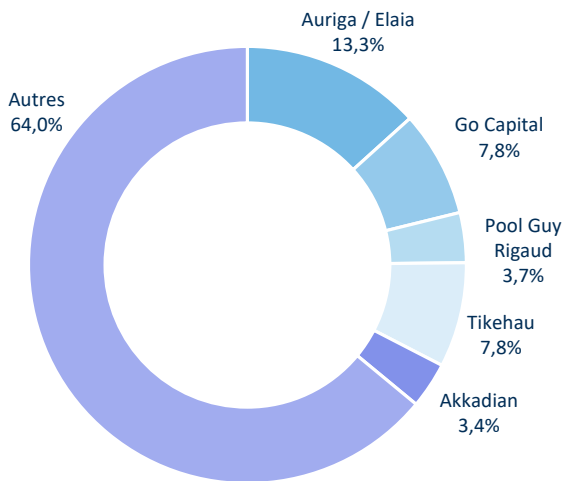
- AMM sur les produits
- Accord de partenariat / licensing de technologie
- Alimentation du pipeline de projets

Threats

- Echec dans les travaux de R&D
- Retard dans la commercialisation des produits
- Difficulté à trouver des financements extérieurs

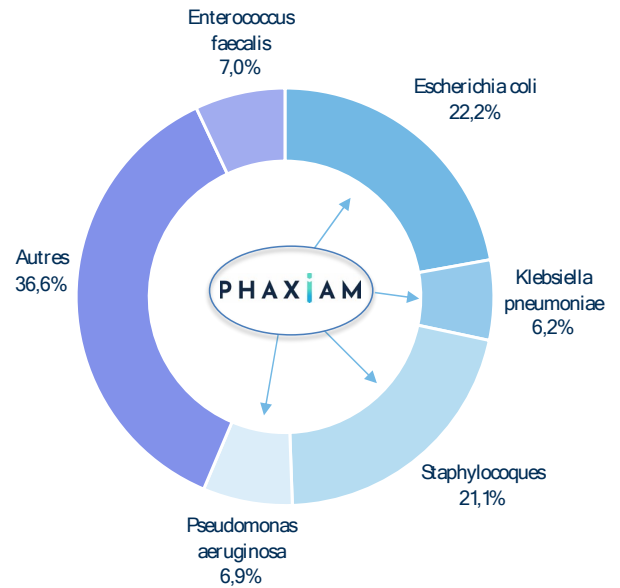
Overview

Structure actionnariale post opération de fusion



Source : Société et déclaration de franchissement de seuil

Part relative des micro-organismes dans les infections nosocomiales en France (données 2022)



Source : Santé Publique France

PHAXIAM vise à poursuivre les développements initiés depuis 2006 par Pherecydes Pharma, société de biotechnologie spécialisée en phagothérapie, soit la mise au point de traitements à base de phages (ou bactériophages), des virus n'infectant que les bactéries. En effet, chaque phage cible une espèce bactérienne précise pour y injecter son ADN, s'y reproduire, puis détruire la bactérie en libérant de nouveaux phages et répliquer cette opération jusqu'à la disparition des bactéries. Au travers de ce cycle, les phages ont un mode d'action unique qui se veut très ciblé (spécificité), rapide (moins de 45 min) et efficace (autorépétition jusqu'à la dernière bactérie).

La découverte de l'activité des bactériophages date de la fin du 19^{ème}. Les phages ont été utilisés pour combattre les infections bactériennes dès le début du XX^{ème} siècle un peu partout dans le monde, mais ont depuis été progressivement abandonnés, hormis dans certains pays d'Europe de l'Est, au profit des antibiotiques, plus stables et plus faciles à utiliser. Depuis les années 2000, et la prise de conscience du phénomène d'antibiorésistance, la phagothérapie a fait l'objet d'un regain d'intérêt car elle offre une solution alternative pour traiter les infections provoquées par ces souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, soit en permettant d'éliminer la bactérie soit en l'affaiblissant suffisamment pour que le système immunitaire du patient ou les antibiotiques puissent venir à bout. Par ailleurs, les phages étant actifs sur une espèce bactérienne en particulier, ils préservent la flore et le microbiote des personnes traitées (un des effets secondaires indésirables de certaines traitements antibiotiques). Les bactériophages constituent ainsi une piste sérieuse dans la découverte de traitements durables contre les infections bactériennes.

Après une dizaine d'années de collecte, d'analyse et de caractérisation pour constituer une banque de phages naturels, faire des recherches autour de la purification et de la multiplication des phages, de la possibilité de recourir à des organismes génétiquement modifiés (compliqué en matière de santé humaine en termes de réglementation notamment), ou à des cocktails de phages, à partir de 2017, le groupe a orienté sa stratégie vers :

- 1) **le recours à une collection resserrée de phages** : quelques phages par indication ciblée sélectionnés sur la base de critères d'efficacité, de pureté et de capacité de production.
- 2) **la sous-traitance de la production des phages** : transfert de savoir-faire à un sous-traitant Tchèque depuis 2020, doté d'un site GMP, qui peut accompagner la montée en puissance prévue et avec des coûts de production compétitifs ;
- 3) **une approche de phagothérapie de précision** : mise au point d'un « Phagogramme », une analyse *in-vitro* de l'activité des phages sur la souche bactérienne collectée auprès du patient concerné qui permet de ne retenir que les phages réellement actifs sur la souche de la bactérie à l'origine de l'infection (marquage CE en tant que test de diagnostic *in vitro* obtenu en sept. 2022). Process d'analyse réalisé historiquement sur le site de Nantes de Pherecydes et désormais sur le nouveau site regroupé ex-Erytech à Lyon ;
- 4) **un ciblage des bactéries à l'origine d'une grande majorité des infections chez l'Homme**. A date, les travaux ciblent quatre des principales infections nosocomiales, à savoir : 1) *le staphylococcus aureus* (2 phages actifs sélectionnés) ; 2) les *pseudomonas aeruginosa* (4 phages sélectionnés), 3) *l'escherichia coli* (4 phages sélectionnés) et 4) *Klebsiella pneumoniae* (travaux initiés mi-2023).
- 5) **des indications dans lesquelles les infections bactériennes peuvent revêtir une forme grave**, pour lesquels les praticiens se retrouvent en impasse thérapeutique, et qui peuvent conduire au décès du patient, telles que les infections ostéoarticulaires sur prothèse et les endocardites infectieuses (infection de la paroi du cœur) causées par *staphylococcus aureus*, ou encore les infections urinaires causées par *escherichia coli*.

Du fait des pathologies adressées et du recul sur l'utilisation des phages en santé humaine (critères de non-toxicité et de tolérance établis), les phages sélectionnés par le groupe via le recours au Phagogramme ont pu rapidement être utilisés pour traiter des patients, plus de 90 à date, dans le cadre d'ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) / ou AAC Autorisation d'Accès compassionnel (nouvelle dénomination des ATU depuis 2021) dans des indications variées, sans avoir encore mené les études cliniques à leur terme. Si les échantillons de patients traités, ne sont pas suffisamment représentatifs et larges pour utiliser les données dans le cadre des étapes cliniques, les résultats obtenus permettent d'orienter les programmes de recherche, et d'offrir une certaine assurance sur le potentiel de réussite de ces dernières.

Le produit des efforts de recherche menés depuis 2006 devrait rapidement se concrétiser avec les premiers résultats de l'étude PhagoDAIR, dans le domaine des infections ostéoarticulaires sur prothèse, attendus pour mi-2024 (soixantaine de patient visés, suivi jusque fin 2025). Avec le support des équipes issues d'Erytech, le newsflow clinique devrait s'accélérer. Les équipes ont en effet déjà avancé sur le design de l'étude IIB/III, permettant d'initier les discussions avec les autorités compétentes américaines (FDA) et européennes (EMA) avant la fin 2023, pour être prêts à lancer l'étude au S2 2024, avec les résultats de la phase I/II de PhagoDAIR en support au dossier. En parallèle les protocoles de l'étude de phase I Pharmacocinétique (PK) visant les endocardites infectieuses a été finalisé, ce qui devrait permettre de recruter le premier patient probablement avant la fin de l'exercice 2023 (12 patients visés, 4 centres en France) et de pouvoir publier des résultats avant fin 2024. Enfin, l'avancée des étapes préparatoires de l'étude de phase I/II qui vise les infections urinaires causées par *Escherichia coli*, devrait permettre de lancer les recrutements patients début 2024 (résultats en 2025).

Dans le cadre de Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique, d'autres recherches cliniques de phase I/II devraient être lancées en France pour lesquelles PHAXIAM apporte son savoir-faire et sa technologie (recours Phagogramme pour cibler les phages à utiliser et sourcing des phages auprès du prestataire Tchèque) : 1) PhagoS qui vise les infections ostéoarticulaires sur prothèse causées par *Staphylococcus aureus* dont le promoteur est le CHU de Bordeaux (lancement S1 2024), 2) PhagoPied qui vise les infections du pied diabétique causées par *Staphylococcus aureus* dont le promoteur est le CHU de Nîmes (lancement S1 2024), et 3) PyoPhaNeb qui vise les infections respiratoires causées par *Pseudomonas aeruginosa* dont le promoteur est l'APHP (lancement 2024).

Au-delà des études cliniques, le groupe poursuit ses investissements dans la technologie : 1) en matière de phages : collecte / analyse / sélection pour compléter la couverture et mener une veille constante sur les bactéries déjà ciblées, et pour adresser d'autres bactéries pour lesquelles les praticiens se retrouvent en impasse thérapeutique (bactéries antibio-résistantes), qui concernent les indications déjà ciblées ou des domaines complémentaires, et qui pourraient être traitées par le recours à la phagothérapie ; et 2) en matière de phagothérapie de précision avec l'objectif de mise au point d'un Phagogramme nouvelle génération dans le cadre du projet PhagoCOLI mené en partenariat avec le CEA (projet 2022-2024), plus rapide, automatisé et scalable (financement de 2 M€ de la part de BPI) ; et 3/ dans des secteurs connexes comme les endolysines (protéines libérées par les phages), aux mécanismes d'actions différents, ce qui pourrait permettre d'adresser d'autres segments de marché, et qui bénéficie du savoir-faire historique des équipes Erytech dans le domaine de protéines.

Compte tenu de l'avancée des programmes de recherche, PHAXIAM ne devrait pas enregistrer de CA significatif lié à la commercialisation de ses phages avant plusieurs années (1^{er} AMM attendu pour 2028 dans notre scénario), les revenus devraient se limiter aux subventions et au CIR (quelque M€ par an). Dans une optique plus court terme, grâce à l'état actuel des développements, les dirigeants visent la commercialisation de produits et solutions, sous la forme de *licensing* de technologie et de savoir-faire, ce qui pourrait générer des revenus de type *up-front*, *milestones*, ou *royalties*, hors santé humaine par exemple (santé animale, agroalimentaire ou cosmétique), dans des secteurs connexes, ou dans des indications qui n'auraient pas nécessairement fait l'objet de développements propres (microbiome). Cependant comme il est difficile d'anticiper de tels accords, notre scénario n'en intègre pas.

La spécificité du positionnement : besoins thérapeutiques non satisfaits dans des affections graves, devrait probablement permettre au groupe, comme pour PhagoDAIR, de bénéficier de protocoles cliniques allégés limitant selon nous les coûts des phases I/II à 4-5 M€, et celui des phases IIB/III à 10-20 M€. Aux vues du pipeline de développement, le groupe devrait mener en parallèle deux ou trois études de phase I/II, et une ou deux études de phases IIB/ III, auxquelles s'ajoutent les étapes réglementaires, nous estimons que le groupe pourrait consacrer ainsi de l'ordre de 12 M€ par an en frais de R&D, auxquels s'ajoutent les frais généraux, administratifs et commerciaux, conduisant à des pertes opérationnelles estimées à 20-25 M€ par an, et ainsi à la nécessité de trouver des financements extérieurs : augmentation de capital de 20 M€ par an entre 2024 et 2026 retenu dans notre scénario (possible subventions et financement non dilutifs, dossiers en cours d'instruction).

Après seulement 5 ans de déploiement de la stratégie de phagothérapie de précision à destination d'indications aux besoins thérapeutiques non satisfaits, Pherecydes a lancé sa première étude de phase I/II en 2022. Les résultats attendus courant 2024 devraient confirmer ceux obtenus sous ATU, et ainsi valider, auprès de la communauté scientifique et des autorités, l'efficacité des traitements à base de phages développés par le groupe et probablement faciliter les prochaines étapes dans l'indication concernée, mais probablement également dans les autres indications ciblées. Avec le support des équipes Erytech, les développements du nouveau groupe PHAXIAM, notamment cliniques et réglementaires devraient s'accélérer, permettant d'alimenter le newsflow.

Détails de l'opération de fusion

Retour sur le calendrier de l'opération

15 février 2023 : Annonce du projet de fusion via absorption de Pherecydes par Erytech par le biais d'une opération d'échange d'actions : 15 nouvelles actions Erytech pour 4 actions Pherecydes, permettant aux actionnaires de Pherecydes de détenir 49,5% du capital d'Erytech post opération, soit une opération de rapprochement entre égaux. L'opération comptait sur le soutien des principaux actionnaires : Auriga Partners et Recordati SpA du côté Erytech et Elaia Partners, Go Capital et un pool d'actionnaires représenté par M. Guy Rigaud côté Pherecydes ; et avait été approuvée à l'unanimité par les conseils d'administration des deux entités.

20 février : Augmentation de capital de Pherecydes de 1,5 M€ réservée aux actionnaires historiques au prix de 2,09€ par action, soit une décote de 21,4% par rapport au dernier cours de clôture au moment de la réalisation de l'opération, dans le but de fournir les ressources nécessaires à la société pour se financer jusqu'à la réalisation de la fusion avec Erytech.

20 mars : Avis favorable du CSE (Comité Sociale Economique) d'Erytech sur le projet de fusion.

14 avril : Déclaration de franchissement de seuil de 5% du capital d'Erytech par Akkadian Partners, fonds d'investissements luxembourgeois.

9 mai : Déclaration de franchissement du seuil de 5% des droits de vote d'Erytech de la part d'Akkadian Partners (actionnaire à hauteur de 5,66% du capital et de 5,4% des droits de vote au moment de l'annonce, avant opération de fusion). Ce nouvel actionnaire s'est alors déclaré fermement opposé au projet de fusion.

15 mai : Apport en nature d'actions Pherecydes à Erytech de la part d'Eleia Partners, Go Capital et un pool d'actionnaires représenté par M. Guy Rigaud, soit 827 132 actions Pherecydes (environ 10% du capital), entraînant la création de 3 101 745 actions Erytech sur la base de la parité proposée pour la fusion, leur permettant de détenir de concert 12,1% du capital d'Erytech et 14,4% des droits de vote, et ainsi d'obtenir deux postes d'administrateurs.

16 mai : Remise du rapport du cabinet Finexsi, commissaire aux apports nommé par le tribunal de commerce de Lyon, se prononçant sur le caractère équitable de la parité d'échange (4 actions Pherecydes pour 15 nouvelles actions Erytech) proposée dans le projet de fusion.

17 mai : Convocation aux assemblées générales des deux sociétés prévues pour le 23 juin.

24 mai : Diffusion des documents relatifs au projet de rapprochement des deux sociétés.

5 juin : Lancement d'une procédure de la part d'Akkadian Partners dans le but d'obtenir la nomination d'un expert judiciaire pour évaluer le rapport de parité et ainsi reporter les votes sur l'opération de fusion prévus lors des assemblées générales du 23 juin, considérant la parité proposée comme désavantageuse pour les actionnaires d'Erytech.

14 juin : Rejet par le tribunal de commerce de Lyon de la demande de report des AG. Désignation d'un expert en vue d'émettre un rapport sur la parité proposée dans le cadre de l'opération dans un délai de 4 mois, dont le coût sera supporté par Akkadian Partners, de même que les frais engagés par Erytech et Pherecydes dans le cadre de la procédure.

20 juin : Nouvelle procédure de la part d'Akkadian Partners qui demande l'annulation de l'augmentation de capital réalisée le 15 mai suite à l'apport en nature de titres Pherecydes, sur la base de la parité proposée dans le cadre du projet de fusion.

23 juin : Quorum des AGO et AGE atteints. Vote largement favorable à l'ensemble des résolutions de la part des actionnaires qui ont exprimé leur suffrage. Conseil d'administration d'Erytech validant la fusion qui devient rétroactive au 1^{er} janvier 2023 en termes comptables. Le nouveau groupe ainsi formé est renommé PHAXIAM Therapeutics, le nouveau conseil d'administration et la nouvelle équipe de direction sont constitués.

29 juin : Actions PHAXIAM Therapeutics admises à la cotation sous le Mnémonique PHXM (Eurolist C et Nasdaq).

3 juillet : Règlement livraison des actions nouvelles émises en rémunération des actions Pherecydes. Nombre de titres PHAXIAM Therapeutics porté à 60 751 054 actions.

7 juillet : Déclaration de franchissement de seuil et d'action de concert de la part d'Auriga Partners (13,3% du capital et 14,61% des droits de vote), le pool d'actionnaires Guy Rigaud (3,7% du capital et 3,61% des droits de vote) et Go Capital (7,83% du capital et 7,64% des droits de vote), qui détiennent, en cumulé, 24,8% du capital de PHAXIAM Therapeutics et 25,9% des droits de vote).

1^{er} août : Déclaration de franchissement de seuil à la baisse d'Akkadian Partners suite à la fusion : 3,39% du capital et 3,3% des droits de vote.

18 septembre : Regroupement d'actions (1 pour 10), capital social passé à 6 075 105 actions de 1 € de nominal.

Malgré la fronde menée par Akkadian Partners, grâce aux décisions favorables du tribunal de commerce de Lyon, les étapes réglementaires ont pu être réalisées dans le calendrier initialement prévu, soit en moins de 6 mois. La fusion opérationnelle a pu être lancée et devrait permettre de déployer, d'ici fin 2023, les synergies visées par le rapprochement des deux sociétés.

Le nouveau PHAXIAM Therapeutics

Nouvel actionnariat

A l'issue des différentes opérations (augmentation de capital, apport en nature, échange d'actions), le nombre de titres composant le capital social d'Erytech devenu PHAXIAM, est passé de 31 millions à près de 61 millions (6,1 millions post regroupement par 10 opéré en septembre), avec un actionnariat de référence issue essentiellement des actionnaires historiques de Pherecydes Pharma, le flottant d'Erytech étant à près de 95% avant l'opération.

Trois actionnaires se sont déclarés agissant de concert : Eleia Partners / Auriga, Go Capital et un pool d'actionnaires représenté par M. Guy Rigaud, représentant 24,8% du capital de PHAXIAM et 25,9% des droits de vote. Ace, actionnaire historique de Pherecydes détient par ailleurs 7,8% du capital. A noter que post fusion, la participation d'Akkadian a été réduite à 3,39% du capital de PHAXIAM (sur la base du nombre de titres déclarés par ce dernier début août).

Le flottant du nouveau groupe, a ainsi été porté à plus de 50% (vs moins de 25% avant pour Pherecydes), avec un titre coté à la fois sur le compartiment C sur Euronext Paris et sur le Nasdaq aux Etats-Unis, permettant d'accéder à un panel d'investisseurs élargi.

Tableau 1 : Principaux actionnaires actuels

	Août 2023**		
	Nb de titres	% du capital	% des droits de vote
Auriga / Eleia*	807 886	13,3%	14,6%
Go Capital*	475 607	7,8%	7,6%
Pool Guy Rigaud*	224 941	3,7%	3,6%
Total concert	1 508 434	24,8%	25,9%
Tikehau*	471 777	7,8%	7,6%
Participations Besancon	91 432	1,5%	1,5%
BVF Partners	9 734	0,2%	0,2%
Akkadian*	205 695	3,4%	3,3%
Autres	3 788 033	62,3%	61,6%
Total	6 075 105		

*Participation au moment de la déclaration de franchissement de seuil, **retraité du regroupement d'actions réalisé en septembre

Source : PHAXIAM Therapeutics

Post regroupement d'actions réalisé en septembre, le nombre de titres cotés été porté à 6 075 105 et le nominal de 0,1    1 à, ce qui a permis de mécaniquement de relever le cours de Bourse, le situant au-delà de 1\$ sur le marché américain, une des conditions pour pouvoir conserver la cotation en continue sur le marché en question.

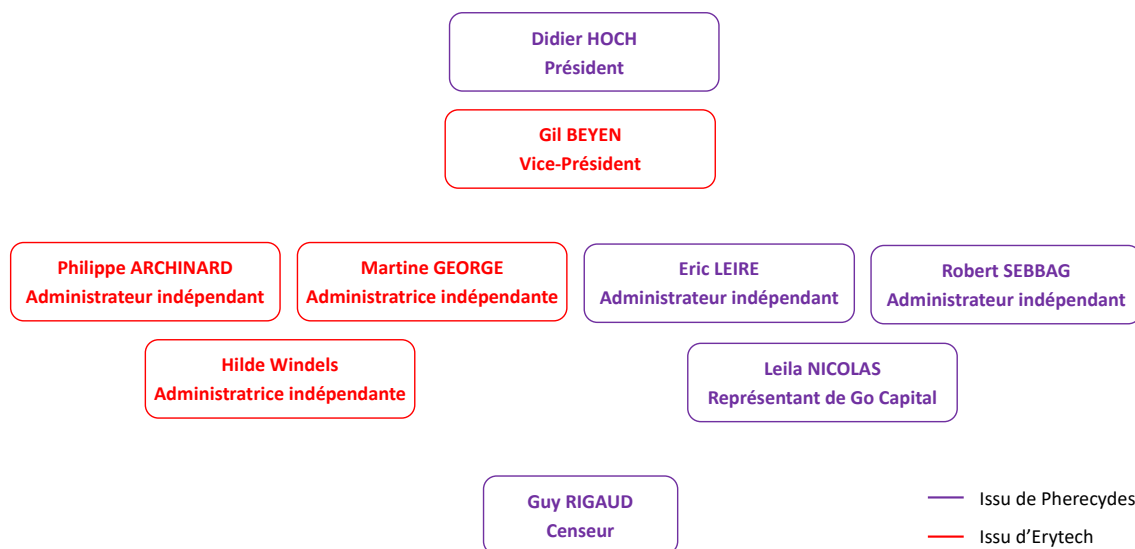
Nouvelle direction et rapprochement es équipes

Conformément au projet qui a été présenté mi-février, dès le 23 juin, la gouvernance du groupe est les équipes de management ont été remaniées, avec la même stratégie d'équité qui a été déployée sur la partie actionnariale.

Composition du Conseil d'administration

Le conseil d'administration mis en place depuis le 23 juin est désormais composé de 8 membres, en nombre égal issu des anciens conseils d'administration d'Erytech et de Pherecydes et d'un censeur. Le conseil est désormais présidé par Dider Hoch (ex-Président de Pherecydes)  paul  par Gil Beyen en tant que Vice-Président (ex-Directeur Général d'Erytech).

Graphique 1 : Composition du conseil d'administration de PHAXIAM

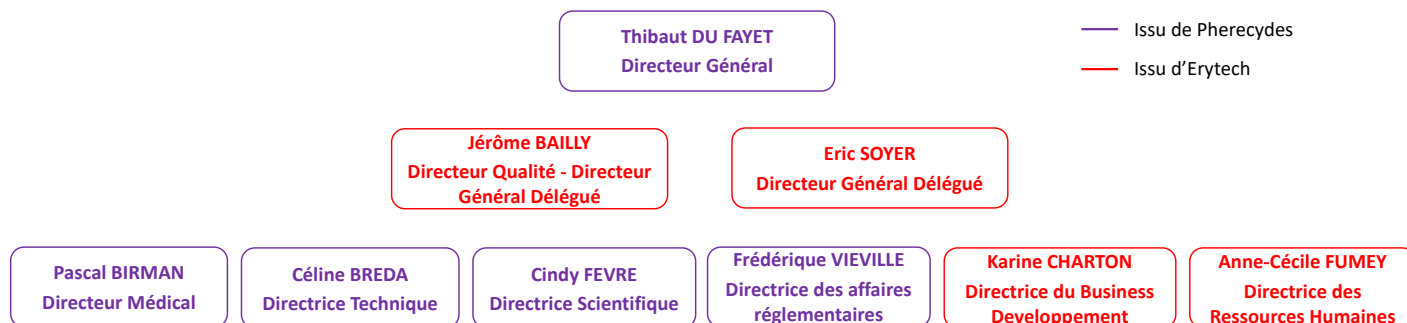


Source : PHAXIAM Therapeutics

Composition de l'équipe de direction

En termes d'équipes de direction, Thibaut du Fayet (ex-Directeur Général de Pherecydes) est devenu, depuis le 23 juin, le Directeur Général de PHAXIAM Therapeutics, tandis que Gil Beyen, ex-Directeur Général d'Erytech, a pris la Vice-Présidence du Conseil d'administration et est resté Président exécutif d'Erytech Pharma, Inc., la filiale basée aux Etats-Unis. Eric Soyer est par ailleurs resté Directeur Général Délégué et Directeur Financier, postes qu'il occupait précédemment chez Erytech.

Graphique 2 : Composition de l'équipe de direction de PHAXIAM



Source : PHAXIAM Therapeutics

Un comité de pilotage stratégique a par ailleurs été mis en place. Il est composé de Gil Beyen, Thibaut du Fayet, Eric Soyer et Didier Hoch, et vise à superviser la mise en œuvre de la fusion avec notamment l'intégration opérationnelle des deux sociétés.

Rapprochement des équipes

Le siège social de la société a été établi à Lyon, sur le site d'Erytech, l'ensemble des équipes Pherecydes, basées à Nantes (site d'étude des phages et de tests du phagogramme) et à Paris (fonctions supports et R&D), 29 personnes à fin juin 2023, vont ainsi rejoindre celles d'Erytech (49 personnes à fin 2022 et 40 personnes à fin juin 2023) qui disposent notamment d'un savoir-faire en matière de recherche clinique (jusqu'en phase III) et réglementaire en France et à l'international.

Le site a été choisi car il fait partie d'un pôle majeur dans les domaines des maladies infectieuses en Europe (présence de Bioaster : Institut d'innovation technologique en microbiologie, HCL-CHU, CRIOAC Lyon, etc.), dans le cœur de cible des recherches du nouveau groupe.

PHAXIAM bénéficie également de l'implantation d'Erytech Pharma en Amérique du Nord : Erytech Inc., ce qui pourrait, selon nous, faciliter l'accès au marché local tant en termes réglementaires, cliniques ou encore d'investisseurs.

L'objectif est de finaliser le rassemblement géographique des équipes d'ici la fin de l'année 2023, l'intégration en termes opérationnels et en termes de travaux collaboratifs a cependant déjà démarré dans le but de déployer au plus vite les synergies visées par l'opération.

Comptes pro forma

Pour servir de base de référence, des comptes pro forma IFRS 2022 (non audités) ont été établis, et font ressortir une perte opérationnelle de -14 M€, et une perte nette de -11,5 M€ pour nouvel ensemble au cours du dernier exercice écoulé.

A noter que les comptes Pherecydes étaient établis en normes françaises, parmi les principaux retraitements IFRS, on peut citer la prise en compte de frais de R&D dans les postes de charges et non plus dans les comptes d'actifs puisque les programmes de développement en cours n'ont pas encore obtenu d'AMM. Les autres produits de l'activité ont ainsi été réduits de près de 3,2 M€ au titre de l'exercice 2022, et les dotations aux amortissements sur coûts de développement de près de 325 K€. Par ailleurs le crédit d'impôts recherche qui était intégré comme un produit dans la ligne impôts en normes françaises (1,4 M€ en 2022) est désormais intégré dans les autres revenus dans le périmètre PHAXIAM.

Par ailleurs certains éléments exceptionnels positifs comme négatifs sont à corriger, selon nous, pour obtenir une vision plus juste de la performance des deux sociétés en 2022. Dans notre approche, nous avons ainsi retraité les comptes pro forma 2022 de :

- la plus-value de 24,3 M€ réalisée sur la cession du site de production d'Erytech aux Etats-Unis début 2022 ;
- les provisions pour dépréciation des actifs de production et les provisions pour restructurations comptabilisées dans les comptes d'Erytech au S1 2022, pour respectivement 2,5 et 1,9 M€ ;
- l'impact fiscal lié à la cession du site américain (impôts au S1 de 3,7 M€ puis produit de 3,2 M€ au S2 une fois les reports fiscaux activés) ;
- Les frais liés à l'opération de fusion à hauteur de 3,1 M€.

Au global nous obtenons un RNPG corrigé de -27,8 M€ en pro forma pour l'exercice 2022, vs -11,5 M€ en base non corrigée.

Tableau 2 : Comptes de résultats synthétiques au titre de l'exercice 2022 (non audités)

M€	Erytech (IFRS)			Pherecydes	Phaxiam pro forma
	S1	S2	FY	Normes françaises	IFRS
CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Frais de R&D	17,3	2,6	19,9	6,8	26,8
Frais généraux, administratifs et commerciaux	7,9	6,0	13,9	3,1	20,1
Autres revenus	25,3	5,7	31,0	3,8	33,0
EBIT	0,1	-2,9	-2,8	-6,2	-14,0
Résultat financier	2,6	0,5	3,1	-0,1	3,0
Impôts	-3,7	3,2	-0,5	1,4	-0,5
RNPG	-1,0	0,8	-0,2	-4,9	-11,5
RNPG corrigé*	-17,2	-2,4	-19,7	-4,9	-27,8

*Retraité de la plus-value de cession sur site de production net de l'impact fiscal, de provisions pour dépréciation et restructuration et des frais liés à l'opération

Source : PHAXIAM Therapeutics, TPICAP Midcap

Le total bilan du nouveau groupe ressort à 81 M€, dont 29 M€ d'écart d'acquisition (lié à l'opération, ventilé dans le reporting du S1 2023 entre la valorisation des actifs incorporels de PHAXIAM à hauteur de 17,1 M et le solde en écart d'acquisition), 4,5 M€ d'autres actifs incorporels et corporels, 6 M€ d'actifs courant et 41 M€ de trésorerie. Pour les principaux postes de passif : des capitaux propres à 49 M€, des dettes financières à 13 M€ (dont 3 M€ à moins d'un an) ou 17 M€ inclus loyers, un poste fournisseurs à 10,5 M€ et des autres passifs courants et impôts à 4 M€.

Les principaux retraitements du bilan Pherecydes pour le passage aux IFRS concernent les frais de R&D qui étaient activés. Aucun programme de développement n'ayant débouché sur un produit commercial, l'application des normes IFRS conduit à réduire le poste d'immobilisations incorporelles pour les postes d'actifs d'un peu plus de 9 M€, et en contrepartie à pénaliser les réserves et le résultat net enregistrés aux capitaux propres pour les postes de passif. Par ailleurs, la prise en compte des obligations locatives conduit à comptabiliser des droits d'utilisation à l'actif du bilan et des dettes locatives au passif à hauteur de 1,4 M€ (dont 300 K€ à court terme). A noter que cette modification des charges locatives a peu d'impact sur le compte de résultat, elle réduit en effet de 40 K€ les charges opérationnelles mais conduit à comptabiliser des charges financières additionnelles de 55 K€, soit un impact net de -15 K€ sur le résultat net de Pherecydes.

Tableau 3 : bilans synthétiques au titre de l'exercice 2022 (non audités)

M€	Erytech IFRS	Pherecydes Normes françaises	Phaxiam pro forma IFRS
Immobilisations incorporelles	0,0	9,1	0,0
Ecart d'acquisition	0,0	0,0	29,2
Immobilisation corporelles	0,4	0,6	0,8
Droits d'utilisation	2,6	0,0	3,2
Autres actifs non courants	0,2	0,2	0,3
Total actifs non courants	3,2	9,8	33,5
Clients et comptes rattachés	0,1	0,3	0,2
Autres actifs courants	3,8	2,3	6,0
Trésorerie et équivalents de trésorerie	38,8	1,0	41,3
Total actifs courants	42,6	3,6	47,6
Total actif	45,8	13,4	81,1

M€	Erytech IFRS	Pherecydes Normes françaises	Phaxiam pro forma IFRS
Capital et primes d'émission	52,1	16,1	80,4
Réserves	-28,4	-3,7	-28,4
Résultat net	-0,2	-4,9	-3,3
Total capitaux propres	23,5	7,5	48,7
Provisions part à plus d'un an	0,4	0,0	0,5
Dettes et loyers à plus d'un an	10,2	2,5	13,1
Total passifs non courants	10,6	2,5	13,5
Provisions à moins d'un an	0,3	0,0	0,3
Dettes et loyers à moins d'un an	3,3	0,5	4,1
Fournisseurs	5,1	1,6	10,5
Passifs d'impôt	0,5	0,0	0,5
Autres passifs courants	2,4	1,0	3,4
Total passifs courants	11,7	3,2	18,9
Total passif	45,8	13,2	81,1

Source : PHAXIAM Therapeutics, TPICAP Midcap

Stratégie présentée

Motivations de l'opération de fusion

Côté Erytech

Erytech était une société basée à Lyon, cotée sur Euronext depuis 2013 et sur le Nasdaq depuis novembre 2017, qui a mené des recherches et des études cliniques en oncologie sur des thérapies à base de globules rouges (encapsulation des médicaments dans les globules rouges via une technologie propriétaire Erycaps®) dans les domaines du cancer du pancréas ou des leucémies aigües lymphoblastique notamment. Cependant, malgré les investissements réalisés (plus de 300 M€ levés depuis la création de la société, auxquels s'ajoute les avances remboursables, le CIR, etc.) les différentes études cliniques menées n'ont pas pu déboucher sur des résultats favorables, la dernière étude de phase III dans le cancer du pancréas ayant échoué dans ses objectifs fin 2021.

Depuis lors, la société Erytech était en recherche d'un partenaire stratégique qui lui permettrait de mettre à profit la connaissance de ses équipes et son savoir-faire (R&D, production, réglementaire en Europe et aux Etats-Unis), et des capacités de financement de la société (38,8 M€ de disponibilité à fin décembre 2022). En parallèle de cette recherche de partenariat, une phase de réorganisation a été initiée conduisant à la vente du site de production aux Etats-Unis en avril 2022 (pour 44,5 M\$ et reprise des équipes), une réduction des effectifs avec maintien des principales équipes de R&D, qualité et fonctions support (effectifs passés de 129 personnes à fin décembre 2021 à 49 personnes fin 2022, dont 7 personnes aux Etats-Unis).

Côté Pherecydes

Après une dizaine d'années centrée sur la collecte, l'analyse et la caractérisation pour constituer une banque de phages naturels, faire des recherches autour de la purification et de la multiplication des phages, le groupe s'est lancé à partir de 2017 dans une approche de phagothérapie de précision avec la mise au point d'une technique qui permet de tester la sensibilité de la souche bactérienne d'un patient à plusieurs phages, le «Phagogramme», une analyse *in-vitro* de l'activité des phages sur la souche bactérienne collectée qui permet de ne retenir que les phages réellement actifs sur la bactérie en cause (marquage CE en tant que test de diagnostic *in vitro* obtenu en septembre 2022).

Le groupe a retenu une dizaine de phages parmi les milliers connus pour cibler en priorité les bactéries qui sont à l'origine d'une grande majorité des infections chez l'Homme, qui pour certaines peuvent revêtir une forme grave, pour lesquels les praticiens se retrouvent en impasse thérapeutique, et qui peuvent conduire au décès du patient, à savoir : 1) *le staphylococcus aureus* ; 2) *les pseudomonas aeruginosa* et 3) *l'escherichia coli*. Par ailleurs des études ont été lancées depuis mi-2023 pour réaliser cette sélection de phages à destination d'une quatrième bactérie : *Klebsiella pneumoniae*.

Du fait des pathologies adressées et du recul sur l'utilisation des phages en santé humaine, les phages sélectionnés par le groupe via le recours au Phagogramme ont pu rapidement être utilisés pour traiter des patients dans le cadre d'ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) / ou AAC Autorisation d'Accès compassionnel dans des indications variées. Les résultats obtenus ont permis d'orienter les indications ciblées pour les programmes de recherche menés en propre.

Le groupe a ainsi lancé sa première étude clinique de phase I/II : PhagoDAIR à destination des infections ost eoarticulaires sur prothèse causées par la bactérie *staphylococcus aureus* (1er patient inclus en juin 2022). Des projets ont été annoncés pour mener des études en propre dans d'autres indications : les endocardites infectieuses (infection de la paroi interne du cœur) causées par *staphylococcus aureus*, et les infections urinaires causées par *escherichia coli*.

Les dirigeants souhaitaient également poursuivre leurs investissements dans la technologie en matière de phages (collecte / analyse / sélection) et en matière de phagothérapie de précision avec l'objectif de mise au point d'un Phagogramme nouvelle génération.

Malgré les premiers résultats plus que prometteurs obtenus via les AAC, et si les projets de développements ne manquaient pas, les dirigeants de Pherecydes étaient confrontés aux capacités limitées de la société à mener de front tous ses projets, que ce soit en termes de forces vives (29 personnes réparties sur 2 sites à fin 2022), qu'en termes de capacité de financement (1 M  de tr sorierie à fin 2022). Les dirigeants avaient ainsi annoncé leur intention d'accélérer leur stratégie de partenariats, en matière de technologie, de R&D, d'études cliniques, réglementaires, ou encore de financement.

Un rapprochement cohérent avec les objectifs affichés par les deux sociétés, aux profils complémentaires

Après plus d'un an de recherche, Pherecydes a été retenu pour être le partenaire d'Erytech dans le cadre de sa nouvelle stratégie de déploiement. La nouvelle entité ainsi formée, nommée PHAXIAM Therapeutics depuis fin juin dernier, bénéficie ainsi :

- D'un pipeline fourni côté Pherecydes Pharma, dont la réalisation pourrait être accélérée (hausse des AAC, préparation de lancement commercial en *early access*, avancée de la date de lancement des études, etc.) et du possible enrichissement du pipe vers d'autres indications, d'autres bactéries, des domaines hors santé humaine (en propre ou via l'établissement de partenariats), ou encore des secteurs connexes comme les endolysines (protéines générées par les phages) ;
- De complémentarité en matière de plateformes techniques, le savoir-faire d'Erytech dans l'ingénierie protéique pourrait par exemple faciliter l'exploitation des endolysines (possible clonage des gènes d'endolysines pour produire de nouveaux agents anti-infectieux) ou encore le savoir-faire dans les technologies d'encapsulation pourrait permettre d'explorer de nouvelles approches de formulations ou de nouveaux modes d'administration de traitements à base de phages ;
- De process et d'infrastructures plus matures chez Erytech :  tudes menées jusqu'en fin de phase III, pilotage d'un site de production, process qualité, réglementaire, etc. ;
- Des implantations d'Erytech : 1)   Lyon dont le site sera le futur siège social du nouveau groupe, et qui fait partie d'un pôle majeur dans les domaines des maladies infectieuses en Europe (présence de Bioaster, HCL-CHU, CRIOAC Lyon, etc.), et qui dispose également d'infrastructures GMP qui pourraient servir de base à une future unité de bioproduction ; 2) aux Etats-Unis à travers la filiale Erytech Inc. permettant d'accélérer les développements à l'international et l'accès aux différentes parties prenantes pour accéder au marché local en termes réglementaire, clinique ou même d'investisseurs ;
- Du niveau de tr sorierie côté Erytech qui devrait permettre d'engager l'accélération des process de R&D et d'études cliniques chez Pherecydes (visibilité financière prolongée de quelques mois) ;
- De la double cotation Europe - US d'Erytech, et d'un flottant élargi, permettant de toucher un panel plus large en matière d'investisseurs.

Forts de la réunion des expertises, savoir-faire, et moyens de deux sociétés, les dirigeants ont affiché une nouvelle stratégie ambitieuse pour PHAXIAM Therapeutics, avec comme objectif de devenir un acteur mondial de la phagothérapie, voire un leader, et ainsi fournir des solutions à la lutte contre l'antibiorésistance de manière à aider les patients à vivre mieux et plus longtemps.

Les ambitions affichées

Créer un acteur mondial de la phagothérapie : élargissement du portefeuille clinique et développement à l'international

PHAXIAM, au cours des années 2023 et 2024 va concentrer ses efforts sur l'expansion des programmes de développement existants issus de Pherecydes, en particulier sur l'essai de phase I/II PhagoDAIR lancé mi-2022 (infections ostéoarticulaires sur prothèses), par l'ouverture de nouveaux centres cliniques en Europe. Les équipes vont également préparer, en collaboration avec les autorités, le protocole de la phase IIb/III, qui pourrait être lancée dans la foulée de la publication des résultats de la phase I/II, soit courant 2024.

Par ailleurs, le nouveau groupe vise un élargissement du portefeuille clinique en phagothérapie avec deux études de phase I/II supplémentaires, en Europe mais également via la collaboration avec de centres cliniques aux États-Unis, pour adresser les endocardites infectieuses causées par *Staphylococcus aureus* (lancement prévu pour fin 2023) et les infections urinaires complexes causées par *Escherichia coli* (lancement prévu pour 2024).

Dans le cadre de cette stratégie de développement internationale, la Société a également l'intention de capitaliser sur son implantation aux États-Unis afin de faciliter l'accès aux investisseurs et aux acteurs cliniques et réglementaires nord-américains dans la perspective de futurs développements cliniques.

Développer des compétence et capacités en matière de R&D

En matière de R&D, la stratégie des équipes PHAXIAM vise à s'appuyer sur les plateformes technologiques d'Erytech et son expertise en matière de formulation ou d'administration de médicaments par des globules rouges (ERYCAPS®) ou des vésicules dérivées de globules rouges (ERYCEV™) dans les indications oncologiques pour les adapter aux approches thérapeutiques à base de phages ou dans les domaines dérivés tels que les endolysines (protéines libérées par les phages), ce qui pourrait permettre d'élargir le champs des indications ciblées et des marchés adressés comme la cosmétique, l'alimentation ou encore la santé animale.

Par ailleurs, les programmes de recherche en matière de collecte, de sélection et de production de phages vont se poursuivre pour renforcer la couverture des bactéries ciblées vers de nouvelles indications ou pour adresser d'autres bactéries (nouvelle cible : *klebsiella pneumoniae* annoncée en septembre dernier).

Mettre en œuvre une stratégie de production globale

Si le groupe sous-traite depuis mi-2020 la production de ses phages à un seul partenaire tchèque via un transfert de savoir-faire, dans le cadre de la montée en puissance de l'offre et de la stratégie de développement à l'international, en particulier aux États-Unis, les dirigeants étudient la possibilité d'avoir recours à un ou plusieurs autres intermédiaires en matière de bioproduction, en back-up ou en complément du premier.

Examiner les opportunités d'accords de collaboration et de commercialisation

La stratégie de partenariat visée par Pherecydes va être poursuivie par PHAXIAM, dans le domaine de la recherche et développement et en matière de commercialisation, dans des indications (au-delà de l'antibiorésistance ou hors santé humaine) ou des territoires spécifiques, au travers par exemple de partenariats de co-développement de licences, la concession de sous-licence à des tiers, la création de filiales dédiées, ou encore des accords de distribution.

Par ailleurs, les équipes sont centrées sur l'accroissement de l'usage compassionnel (AAC, plusieurs dizaines de patients déjà traités avec des phages Pherecydes) et sur la préparation de lancements commerciaux en *early access*, qui pourraient permettre d'accélérer la génération de revenus avant même d'avoir achevé l'ensemble des étapes cliniques et réglementaires et l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Des perspectives prometteuses

Poursuite de la stratégie dans le domaine des phages

Antibiorésistance et phages

L'Antibiorésistance, une problématique à l'échelle mondiale

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20^{ème} siècle. Hélas, leur utilisation massive et répétée, que ce soit en ville, à l'hôpital, mais également à destination des animaux, a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. Du fait d'une mutation génétique, spontanée ou favorisée par l'exposition aux antibiotiques, une bactérie peut en effet échapper à l'action d'un antibiotique. La résistance est alors inscrite dans ses gènes, en se multipliant, la bactérie va la transmettre à sa descendance.

La résistance bactérienne est ainsi devenue un phénomène global et préoccupant. Certaines souches sont multi-résistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques. D'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à quasiment tous les antibiotiques disponibles. Ce phénomène, encore rare mais en augmentation constante, place les médecins dans une impasse thérapeutique, certains patients ne disposant d'aucune solution pour lutter contre l'infection.

Selon une étude du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (données observées du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2015), l'antibiorésistance a été la cause de 33 110 décès en Europe (dont 5 500 en France), et 671 689 patients ont développé des infections liées à une bactérie résistante (dont 120 000 en France). Le poids de ces infections est comparable à celui de la grippe, de la tuberculose et du VIH/SIDA combinés. Au niveau mondial, on estime que l'antibiorésistance est à l'origine du décès de 700 000 personnes par an et pourrait provoquer, si rien n'est fait, la mort de 10 millions de personnes par an d'ici 2050 (Source : Antimicrobial Resistance. O'Neill. 2014), et devenir ainsi la première cause de décès dans le monde, devant le cancer.

Les autorités de santé à l'échelle nationale et internationale ont pris, dès les années 2000, un certain nombre de mesures pour évaluer, suivre et tenter de limiter l'impact de l'antibiorésistance. Parmi les principales solutions apportées, on peut citer :

- Réduire le recours aux antibiotiques en santé humaine mais également en santé animale pour réduire l'exposition des bactéries est ainsi leur résistance, via des campagnes de sensibilisation ou l'usage de tests de diagnostic rapides pour déterminer s'il est nécessaire ou pas à des antibiotiques ;
- Prévenir la transmission des infections en agissant sur la propagation du virus pour réduire le nombre de patients à traiter à travers des mesures d'hygiène (lavage des mains par exemple) et de sécurité (distanciation physique, port du masque, isolement) et la vaccination notamment ;
- Mettre au point de nouveaux antibiotiques : relance des investissements depuis les années 2010 pour la découverte de nouveaux traitements, le segment des antibiotiques étant moins rentable que celui des médicaments il avait été délaissé pendant de nombreuses années ;
- Explorer de nouvelles voies thérapeutiques, dans le but de palier aux inconvénients du recours aux antibiotiques (effets secondaires comme l'élimination des bactéries résidant dans l'appareil digestif des patients) ou de trouver des solutions à l'antibiorésistance. Des recherches sont menées sur l'administration conjointe d'antibiotique et de charbon absorbant ou de bêta-lactase, sur le recours à des transplantations fécales pour restaurer un microbiote sains, sur le développement de thérapies anti-virulence (blocage du système d'action de la bactérie) comme le recours à des antitoxines, ou encore sur une remise sur le devant de la scène de la phagothérapie (administration de phages, virus affectant et tuant spécifiquement certaines bactéries), thérapie utilisée au début du 20^{ème} siècle avant la découverte des antibiotiques et toujours utilisés dans certains pays comme en Europe de l'Est par exemple.

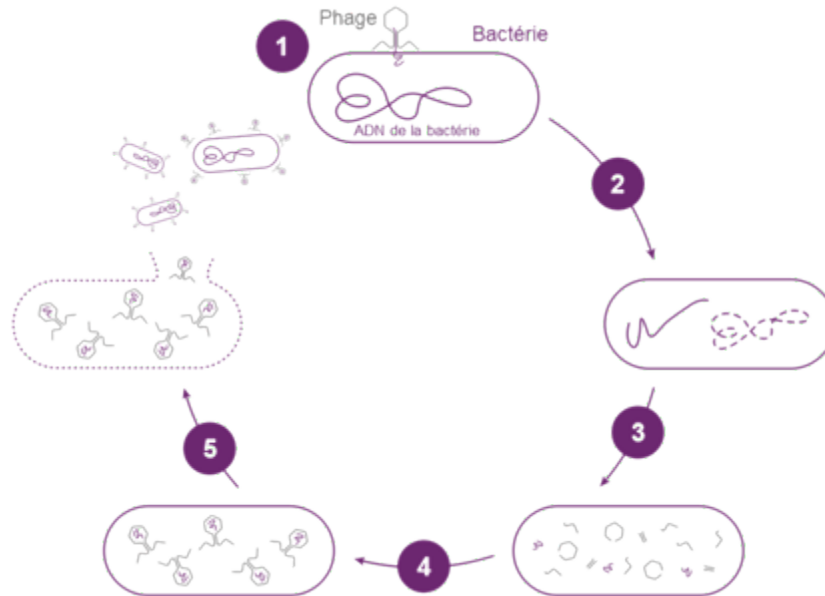
Le mode d'action des phages

Les bactériophages ou phages sont des virus n'infectant que des bactéries. Ils sont omniprésents, on les trouve partout, d'autant plus que le milieu est riche en bactéries, notamment en quantité importante dans les excréments, le sol et les eaux des égouts.

Chaque phage cible une espèce bactérienne précise pour y injecter son ADN, s'y reproduire, puis détruire la bactérie en libérant de nouveaux phages et répliquer cette opération jusqu'à la disparition des bactéries. Le cycle infectieux des bactériophages débute par l'accroche du phage sur la bactérie grâce notamment à la reconnaissance spécifique des récepteurs situés à la surface de la bactérie (phase 1 du graphique ci-dessous). Dans un deuxième temps, le matériel génétique (ADN) du phage est injecté dans la bactérie (2). Puis le cycle infectieux se poursuit par le piratage de la machinerie bactérienne, afin de produire en grand nombre le génome des nouveaux phages et ses protéines de structures (3). Après une étape d'assemblage (4), les nouveaux bactériophages sont formés et leur évacuation vers l'extérieur s'effectue par la lyse (destruction) de la bactérie et donc sa mort (5). Dès que la cellule est détruite, les phages nouvellement créés peuvent trouver de nouvelles proies et recommencer le cycle.

La multiplication des bactériophages est rapide et toujours dépendante de la présence des bactéries ciblées. Au travers de ce cycle, les phages ont un mode d'action unique qui se veut très ciblé (spécificité), rapide (moins de 45 min) et efficace (autorépétition jusqu'à la dernière bactérie).

Graphique 3 : Cycle infectieux des bactériophages lytiques



Source : PHAXIAM Therapeutics

Des phages à la phagothérapie

Les bactériophages ont ainsi été utilisés pour combattre des infections bactériennes en France dès les années 1920, en Allemagne, puis en Géorgie, en URSS, en Pologne, aux Etats-Unis, et finalement partout dans le monde.

Dans la plupart des pays comme en France, leur utilisation et commercialisation disparaît au début des années 1980, leur efficacité n'étant pas remise en question mais leur utilisation étant moins pratique que celle des antibiotiques et demeurant assez empirique. L'emploi des médicaments bactériophagiques s'est cependant maintenu dans certains pays du bloc soviétique. On les utilise toujours couramment en Géorgie ou en Russie par exemple.

Depuis les années 2000, et la prise de conscience du phénomène d'antibiorésistance, la phagothérapie a fait l'objet d'un regain d'intérêt car elle présente une solution pour traiter les infections par des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Les bactériophages constituent en effet une piste sérieuse dans la découverte de traitements durables contre les infections bactériennes.

La phagothérapie est ainsi une forme de lutte biologique. Elle se fonde sur la destruction de bactéries pathogènes par des virus mortels pour ces dernières, mais incapables de nous infecter. Avec les phages, pas de risque incontournable de résistance : si une bactérie mute et devient insensible à un phage donné, il en existe forcément un autre capable de la tuer.

En effet, il existe dans la nature un très grand nombre de phages (plusieurs milliers), chacun d'eux est spécifique d'une espèce bactérienne ou même d'une souche particulière. Cela signifie que le traitement d'une infection donnée requiert l'emploi d'un phage (ou d'un cocktail de phages) efficace sur la ou les bactéries présentes chez le malade. Il s'agit en somme d'une médecine très personnalisée, qui doit adapter le traitement à chaque cas particulier. Cela suppose donc d'être capable d'identifier très précisément la bactérie pathogène, et d'avoir accès à une « banque de phages » contenant un grand nombre de virus bien caractérisés pour répondre efficacement à l'infection.

Dans la pratique, les bactéries à l'origine de l'infection dont souffre un patient sont prélevées, mises en culture et placées au contact d'un mélange de phages. Ceux qui sont capables d'infecter les bactéries du patient vont s'y multiplier jusqu'à provoquer leur rupture (« lyse ») et donc leur mort. Libérés dans le milieu de culture, les phages néoformés infectent alors les bactéries toujours vivantes et le cycle recommence. Lorsque toutes les bactéries sont mortes, le milieu de culture contient un grand nombre de phages, qui sont purifiés et administrés au patient. Le même cycle d'infection/destruction se déroule alors jusqu'à la disparition de toutes les bactéries ciblées et la guérison de l'infection. Et puisqu'il n'y a plus aucune bactérie à infecter dans l'organisme du patient, les phages disparaissent.

A noter que les programmes de recherche sur les phages adressent d'autres domaines que les infections bactériennes tels que l'immuno-oncologie (traitement d'appoint contre les bactéries favorisant le cancer ou pour délivrer localement les gènes pour l'expression des antigènes associés aux tumeurs), le microbiote (modulation du microbiome et élimination des bactéries qui ont été liées au développement et à la progression de maladies à médiation immunitaire telles que les maladies inflammatoires de l'intestin) ou encore la dermatologie (lutte contre l'acné ou les autres affections liées à des attaques bactériennes comme les dermatites atopiques, ou les infections suite à des brûlures par exemple), illustrant le potentiel important de la phagothérapie.

Approche visée par Pherecydes - PHAXIAM : la phagothérapie de précision

Depuis sa création en 2006, Pherecydes a développé des compétences en matière de collecte des phages dans leur milieu naturel (égouts, etc.), de screening, de sélection et de caractérisation d'une grande quantité de phages permettant de ne retenir que les plus performants, c'est-à-dire visant un maximum de souches bactériennes pour cibler au mieux l'infection visée.

À l'instar de l'antibiogramme pour les antibiotiques, examen de laboratoire visant à déterminer la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques, Pherecydes a par ailleurs développé une technique qui permet de tester la sensibilité de la souche bactérienne d'un patient à plusieurs phages : le « Phagogramme ». Le Phagogramme est une analyse *in-vitro* de l'activité des phages sur la souche bactérienne collectée qui permet de ne retenir que les phages réellement actifs sur la bactérie en cause. Les phages sélectionnés ne ciblent pas seulement une espèce de bactérie, mais au sein de cette espèce, ils ciblent un sous-ensemble de souches. Cela permet d'assurer une efficacité maximale du traitement tout en respectant le microbiote du patient.

Le Phagogramme développé par Pherecydes Pharma a reçu, le 12 septembre 2022, un premier enregistrement en tant que test de diagnostic *in vitro* selon les Directives CE. Le laboratoire de la société basé à Nantes est désormais en charge de réaliser les Phagogrammes pour les patients concernés par les études cliniques en cours et pour les patients en traitement compassionnel.

Une nouvelle génération de Phagogramme 2.0 est en cours de développement en partenariat avec le CEA, en visant un outil plus rapide, automatisé et scalable. L'objectif est que la phagothérapie de précision devienne facilement accessible à tous par un déploiement à grande échelle de la solution vers d'autres acteurs plus proches des patients, tels que les laboratoires d'analyses privés ou en milieu hospitalier. Ce projet est en partie financé par BPI dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir à hauteur de 2 M€, soit 50% du coût estimé du projet (dont 80% pour Pherecydes Pharma et 20% pour le CEA).

Si le traitement visé est individualisé, les phages ciblés pour le traitement sont eux standardisés et sourcés au sein d'une collection resserrée. En effet, la société a sélectionné quelques phages par indication, ciblés sur la base des critères d'efficacité, de pureté et de capacité de production.

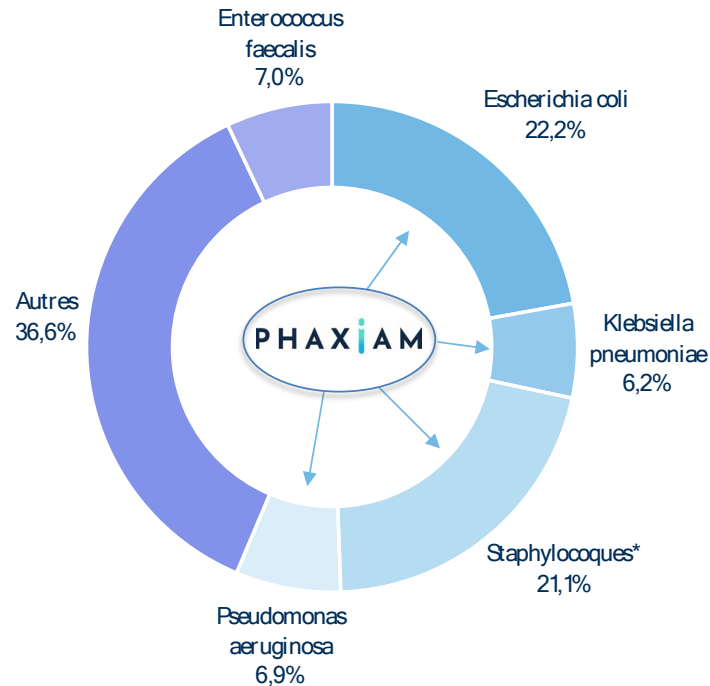
Bactéries / indications visées à date

Grâce aux développements menés, la société vise, à date, quatre types de bactéries : 1) *le staphylococcus aureus* (2 phages actifs sélectionnés) ; 2) *les pseudomonas aeruginosa* affectant les voies respiratoires (4 phages sélectionnés), 3) *l'escherichia coli* provoquant des infections complexes des voies urinaires notamment (4 phages sélectionnés), classées parmi les plus fréquentes en matière d'infections nosocomiales, et depuis septembre 2023 *klebsiella pneumoniae* (lancement de la phase de collecte/sélection/caractérisation).

Depuis 1996, la France mène tous les 5 ans une enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales (infections contractées lors du passage dans un établissement de soin) qui permet d'avoir une bonne idée des infections par catégorie et de l'évolution de ces infections (Source : santé publique France).

Dans l'enquête menée en 2022, dont les résultats ont été rendus publics en mai 2023, le classement des infections contractées en milieu hospitalier n'a que peu évolué. *L'escherichia coli* reste la bactérie la plus fréquente des infections nosocomiales en France en 2022 (22,15%), suivie par les staphylocoques (21,1% dont *staphylococcus aureus* (12,2%) et *staphylococcus epidermidis* (5,5%), *enterococcus faecalis* (7,0%), *pseudomonas aeruginosa* (6,9%) et *klebsiella pneumoniae* (6,2%). Par ses travaux de recherche, le groupe cible à date près de la moitié des infections nosocomiales.

Graphique 4 : Part relative des micro-organismes dans les infections nosocomiales en France (2022)



*dont *staphylococcus aureus* à 12,2% et *staphylococcus epidermidis* à 5,5%

Source : Santé publique France

Les travaux menés par Pherecydes ont d'ores et déjà obtenu des résultats prometteurs dans le cadre des différents traitements compassionnels réalisés depuis 2017, et dans le cadre des programmes pré-cliniques sur les trois bactéries concernées par les études historiques.

Graphique 5 : Caractéristiques et performance des phages sélectionnés

Cibles	Phages sélectionnés	Couverture du panel de référence*	Activité sur souches cliniques (AAC)
Staphylococcus aureus	2	78%	98%
Pseudomonas aeruginosa	4	98%	80%
Escherichia coli	4	91%	Na

*Panels utilisés : *staphylococcus aureus* : CNR Staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa* : De Soya, *Escherichia coli* : Donamur – centre national de référence des entérobactéries

Source : PHAXIAM Therapeutics

En septembre 2023, les dirigeants ont annoncé étendre leurs travaux de recherche aux infections causées par *Klebsiella pneumoniae* (pneumonies, infections urinaires, bactériémies, et abcès du foie). Le processus de sélection des phages est en cours, l'objectif est d'établir de premières preuves de concept. Les premiers tests sur l'homme auront, comme pour les autres indications, probablement lieu sous forme d'AAC, mais pas avant 2026 selon nous.

Les avancées réalisées et les indications visées

Staphylococcus aureus

Caractéristiques de la bactérie

La bactérie *staphylococcus aureus*, ou staphylocoque doré, a été reconnue par l’OMS comme un agent pathogène prioritaire pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques (priorité mondiale numéro 2 sur 3 : «élevée»).

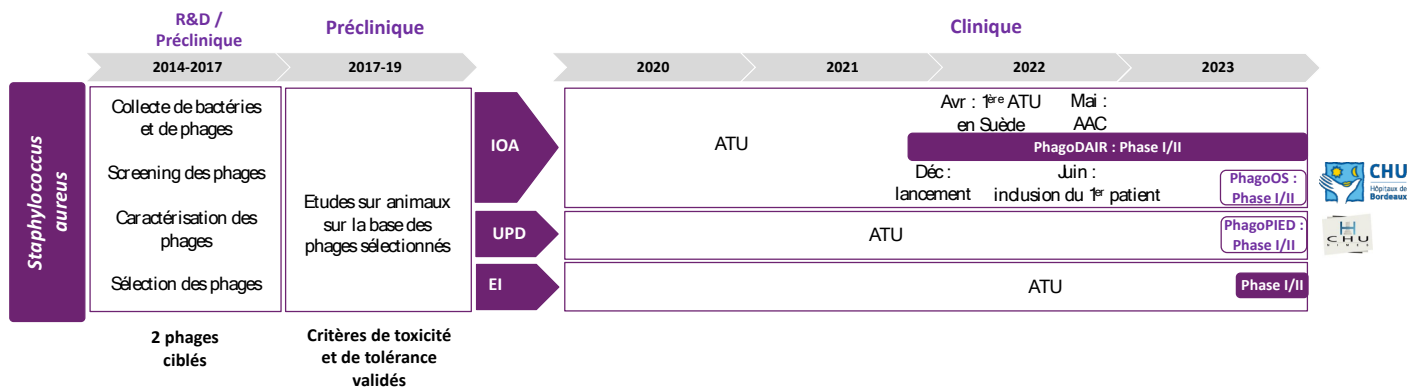
Dans l’enquête nationale française de prévalence des infections nosocomiales publiée en 2023 (sur la base de données 2022), *staphylococcus aureus* représentait 12,2% des infections nosocomiales. Or le staphylocoque doré a un fort pouvoir adaptatif et a ainsi développé différents mécanismes de résistances aux antibiotiques. Parmi les patients infectés par *staphylococcus aureus* de l’étude publiée sur les données de 2017, 27,2% ont été infectés par des souches résistances à la méticilline par exemple. Touchant des patients le plus souvent affaiblis cette bactérie induit ainsi un fort taux de mortalité.

Selon le CDC, en 2019, 323 700 américains avaient développé des infections résistantes (RMSA) liées à *staphylococcus aureus*, dans les établissements de santé et en ville, et 10 600 en sont morts. Les coûts de santé associés ont été estimés à 1,7 Mds\$ pour l’année 2017.

Les développements sur *staphylococcus aureus* menés par Pherecydes sont issus d’un programme préclinique, lancé en 2014 et cofinancé par les pouvoirs publics, appelé PHOSA, qui a permis de sélectionner 2 phages actifs qui agissent seuls ou en combinaisons, sur une grande variété de souches de *staphylococcus aureus*. La production de ces phages, confiée à MB Pharma (label GMP), permet de fournir les phages utilisés dans le cadre des ATU : plus d’une quarantaine de patient ont été traités sous ATU/AAC en grande majorité destinés à des patients atteints d’infections ostéoarticulaires sur prothèses, mais également des patients atteints d’ostéites-infections osseuses, d’infection du pied diabétique, ou encore d’endocardites-infection de la paroi interne du cœur.

Les travaux de recherche menés en interne et les travaux menés par les partenaires visent, à date, trois indications dans le domaine du staphylocoque doré : les Infections OstéoArticulaires sur prothèses (IOA), l’Endocardite Infectieuse (infection de la couche interne du cœur) et l’ulcère du pied diabétique (UPD).

Graphique 6 : Développements historiques dans le domaine *staphylococcus aureus*



Source : PHAXIAM Therapeutics

1^{ère} indication visée pour la bactérie *staphylococcus aureus* : les infections OstéoArticulaires sur prothèse (IOA)

Le marché ciblé

Aucun développement clinique n’a abouti à ce jour dans cette indication. Les dirigeants estiment que la phagothérapie est particulièrement bien adaptée aux infections IOA par *staphylococcus aureus* compte tenu d’un traitement appliqué directement sur l’infection, dans le cadre d’un site fermé.

Aux Etats-Unis, en 2020, le nombre de prothèses installées sur des patients était estimé à 498 000 pour les prothèses de hanches et à 1 065 000 pour les prothèses de genoux, avec un rythme de croissance attendu élevé pour les 20 prochaines années (doublement d’ici 2030 dans les estimations). En Europe (des 5), on estime que 711 736 prothèses de hanches et 538 806 prothèses de genoux ont été installées sur des patients en 2017.

Les infections ostéoarticulaires (IOA) toucheraient entre 1% et 2% des prothèses de hanches, et entre 1,5% et 3% des prothèses de genoux, est sont des complications très graves. Le protocole appliqué en cas d'infection suite à une pose de prothèse de genou ou hanche, appelé DAIR (*Debridement, Antibiotics and Implant Retention*) est lourd et contraignant (forte dose d'antibiotiques systémiques, nouvelles chirurgies, etc.), échoue dans 50% des cas, présente un fort risque de réinfection (60%), d'amputation (environ 11%), voire même de décès des patients (25% à 5 ans), et est relativement coûteux (150 000\$ aux Etats-Unis et 50 000 à 70 000€ en Europe)

Or on estime que 30% à 50% de ces infections seraient dues à la bactérie résistante *staphylococcus aureus*, soit environ 11 508 infections ostéoarticulaires par an aux Etats-Unis, et environ 8 576 en Europe (France, France, France, France, France), soit au total environ 20 000 infections chaque année.

Etude de phase I/II : PhagoDAIR

Entre 2017 et 2021, la société a traité, sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), une douzaine de patients ayant une infection au staphylocoque doré via l'application de ses phages. Ces traitements ont permis de tester les critères de faisabilité, de tolérance et d'efficacité relatifs à la phagothérapie développée par le groupe (publication en novembre 2020 dans la revue *Frontiers in Medicine*).

Après des premiers résultats prometteurs, le groupe a obtenu le feu vert des autorités réglementaires pour lancer une étude clinique de phase I/II en décembre 2021 : PhagoDAIR. Le premier patient a été inclus en juin 2022 au sein des Hospices Civils de Lyon. L'étude conduite également dans d'autres pays européens (France, Pays-Bas, et France), prévoit d'inclure 64 patients atteints d'une infection de l'articulation du genou ou de la hanche due au *staphylococcus aureus*, répartis entre le groupe de traitement par phagothérapie et le groupe contrôle qui recevra du placebo, en sus du traitement de référence.

Les patients traités par phagothérapie reçoivent les phages anti-*staphylococcus aureus* actifs sur leur souche, sélectionnés grâce au Phagogramme de Pherecydes. Le traitement de référence consiste en la procédure chirurgicale DAIR (Debridement, Antibiotics, Implant Retention) associée à une antibiothérapie suppressive. L'évaluation est faite 12 semaines après l'application des phages et le suivi des patients est prévu sur 24 mois.

Les premiers résultats de l'étude PhagoDAIR sont attendus courant 2024 et le suivi des patients se poursuivra jusqu'au cours du 1^{er} semestre 2025. Compte tenu des résultats obtenus sur les patients qui ont déjà bénéficié de ce protocole de soin (plus de 90 à date sous AAC ou dans le cadre de l'étude clinique), les dirigeants ont d'ores et déjà annoncé avoir initié les travaux de design de l'étude de Phase Iib/III (multicentrique, randomisée, comparative, en double aveugle) qui sera lancée une fois les résultats préliminaires de l'étude PhagoDAIR connus (possiblement S2 2024). Les interactions avec les autorités réglementaires (FDA et EMA) vont ainsi être lancées avant la fin 2023.

Des développements qui se poursuivent

En avril 2022, le groupe a annoncé l'autorisation d'un premier traitement compassionnel à l'international. L'agence réglementaire suédoise (SMPA – Swedish Medical Products Agency) a donné son accord pour traiter un cas d'infection ostéoarticulaire sur prothèse avec les phages anti-*staphylococcus aureus* de Pherecydes Pharma.

En mai 2022, Pherecydes Pharma a obtenu l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) de l'ANSM pour ses phages anti-*staphylococcus aureus*, à destination de patient en échec d'une antibiothérapie. A date, Pherecydes Pharma avait traité de l'ordre de 40 patients avec les phages anti- *staphylococcus aureus* dans le cadre compassionnel sous la supervision de l'ANSM, mais hors régime AAC (sous forme d'ATU). Ces phages, administrés par différentes voies (intra-articulaire, intraveineuse, nébulisation broncho-alvéolaire, etc.), ont démontré une excellente tolérance, sans effet secondaire signalé. Grâce au feu vert des autorités, le groupe peut désormais mettre à disposition ces catégories de phages à destination de patients en impasse thérapeutique et ainsi commercialiser pour la première fois ses produits.

A noter, qu'après plusieurs années de mise en place du protocole, le CHU de Bordeaux devrait lancer courant 2024 une étude de phase I/II dans l'infection ostéoarticulaire sur prothèse sponsorisée dans le cadre d'un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) : PhagoS. Pherecydes fournira les phages qui seront utilisés dans le cadre de cette étude.

2^{ème} indication visée pour la bactérie staphylococcus aureus : l'Ulçère du Pied Diabétique

Le marché ciblé

Les ulcères du pied diabétique (UPD en français et DFU en anglais pour Diabetic Foot Ulcer) sont parmi les complications les plus fréquentes chez les patients. Le staphylocoque doré est l'organisme le plus souvent responsable de l'infection du pied diabétique.

L'incidence de l'ulcère du pied diabétique est en augmentation compte tenu de la hausse constante du nombre de diabétiques recensés dans le monde (463 millions de diabétiques en 2019 dans le monde et 700 millions de diabétiques d'ici 2045 selon l'IDF – International Diabetes Federation).

Aux Etats-Unis NCBI (National Center for Biotechnology Information), 15% à 25% des patients atteints d'un diabète peuvent développer un UPD. NCBI estime qu'environ 5% des patients atteints de diabète de type 2 (90% des diabètes) développent chaque année des ulcères du pied et 1 % finissent par être amputés.

Avancées de la recherche de la société

Dans cette indication, une étude dont la société n'est pas promoteur, financée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), étudiera la tolérance et l'efficacité des phages de PHAXIAM dans le traitement d'infections d'ulcères du Pied Diabétique. Le promoteur de cette étude appelée PhagoPied est le CHU de Nîmes et la société fournira les phages. Après plusieurs années, le protocole de l'étude est en cours de finalisation, ce qui devrait permettre de démarrer l'étude début 2024.

L'objectif principal de l'étude est de comparer l'efficacité du traitement standard associé à un cocktail de bactériophages anti staphylococciques topiques par rapport au traitement standard plus placebo pour les ulcères du pied diabétique infectés par *staphylococcus aureus*. Cette efficacité sera notamment mesurée via la réduction relative de la surface de la plaie.

3^{ème} indication visée pour la bactérie staphylococcus aureus : endocardite infectieuse

Le marché ciblé

L'endocardite est une infection de l'endocarde (couche interne du cœur), des valves cardiaques (90% des cas) ou de l'aorte. Cette infection est le plus souvent causée par des bactéries, principalement le *staphylococcus aureus*. Lorsqu'elle est localisée sur la valve, les lésions causées par l'infection nuisent à leur étanchéité et le fonctionnement du cœur s'en trouve gêné, parfois sévèrement. Les endocardites peuvent ainsi se compliquer de troubles cardiaques ou vasculaires, voire en une infection généralisée.

Si elles sont rares, les endocardites infectieuses sont des maladies graves qui entraînent le décès du patient dans 15 à 20% des cas, en particulier lorsqu'elles apparaissent chez des personnes déjà atteintes de troubles cardiaques, par exemple celles qui ont des prothèses de valve ou des valves déjà déficientes : mortalité de l'ordre de 30-40% pour ce type de patients lorsque c'est la bactérie *staphylococcus aureus* qui est à l'origine de l'infection.

En France, chaque année, environ deux mille cas d'endocardite infectieuse sont diagnostiqués. Dans 60% des cas, cette infection apparaît chez une personne qui a déjà des antécédents cardiaques (par exemple, chez qui on a posé une prothèse de valve). Néanmoins, 40% des endocardites apparaissent sur un cœur sain.

Avancées de la recherche de la société

Suite au retour d'expérience issu des deux ATU réalisées sur des patients atteints d'endocardite (phages administrés par voie intraveineuse), la société a annoncé, en mars 2022, le lancement de tests sur modèles porcins de ses phages anti-*staphylococcus aureus*, en partenariat avec Navarrabiome, un centre biomédical espagnol.

Les résultats prometteurs obtenus sur des modèles animaux ont conduit les dirigeants à programmer dès 2023 le lancement d'une étude de phase I/II dans ce domaine, le premier patient devant être inclus avant la fin de l'année.

Pseudomonas aeruginosa

Caractéristiques de la bactérie

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* a été également reconnue par l'OMS comme un agent pathogène prioritaire pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques (priorité mondiale numéro 1 sur 3 : « critique »).

Dans l'enquête nationale française de prévalence des infections nosocomiales publiée en 2023 (sur la base de données 2022), *pseudomonas aeruginosa* représentait 6,9% des infections nosocomiales. C'est l'une des bactéries les plus difficiles à traiter cliniquement. Le taux de mortalité atteint 50% chez les patients vulnérables (immunodéprimés). Selon Opatowski, environ 10,9% des infections sont résistantes, soit près de 4 500 patients par an en France, uniquement pour les infections liées à une hospitalisation.

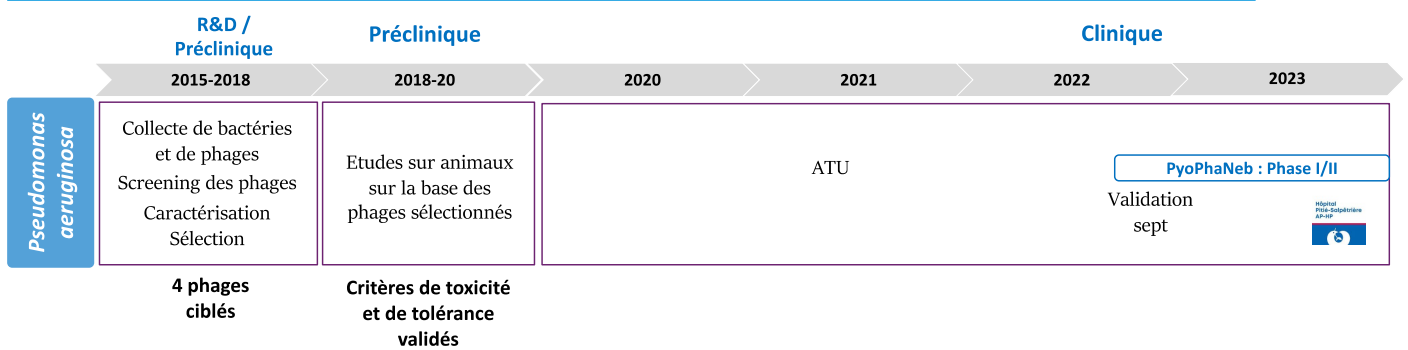
Le plus souvent la bactérie provoque des infections des voies respiratoires (IVR). Ce type d'infection est largement responsable des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), une complication fréquente et grave de la ventilation assistée en unités de soins intensifs et en réanimation (en réanimation, environ 90% des pneumopathies nosocomiales sont des PAVM).

Lancé en juin 2015, le projet de recherche Pneumophage, mené en partenariat avec le CEPR (Centre d'étude des pathologies respiratoires, laboratoire académique mixte INSERM / Université de Tours) et la société DTF (société spécialisée dans le développement de nouveaux dispositifs médicaux adaptés à la nébulisation de médicaments), visait à démontrer l'intérêt de la phagothérapie inhalée pour traiter les infections des voies respiratoires à *pseudomonas aeruginosa*. Plusieurs tests ont été réalisés sur le cochon. Il a été déterminé que les phages utilisés réduisaient significativement la charge bactérienne liée à *pseudomonas aeruginosa* dans le lobe pulmonaire infecté.

Les résultats combinés de ces programmes ont permis d'aboutir sur une sélection de 4 phages actifs sur la bactérie *pseudomonas aeruginosa*, dont la production a été confiée à MB Pharma (label GMP), et permet de fournir les phages utilisés dans le cadre des ATU : plus d'une trentaine de patients ont été traités sous ATU/AAC dans des indications telles que les infections ostéoarticulaires sur prothèses, des ostéites-infections osseuses, infections du poumon, des endocardites-infection de la paroi interne du cœur, des bactériémies – infection présente dans le sang, ou encore des infections sur brûlures.

Parmi les infections des voies respiratoires, la société a ainsi identifié une première indication prioritaire pour initier le développement clinique des phages anti-*pseudomonas aeruginosa* : les Pneumonies sous Ventilation Assistée (PVA).

Graphique 7 : Développements historiques dans le domaine *pseudomonas aeruginosa*



Source : PHAXIAM Therapeutics

Domaines thérapeutiques ciblés : infection des voies respiratoires

Pneumonie associée à la ventilation

Les PVA sont les infections nosocomiales les plus fréquentes en réanimation. Elles surviennent généralement après 48 heures de ventilation mécanique. La mortalité est élevée (20%) et elle prolonge la durée de la ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation. Cette indication est désormais la principale cible des développements suivis par le groupe pour les phages anti-*pseudomonas aeruginosa*.

L'action des phages sélectionnés par le groupe sur les infections respiratoires est prometteuse et pourrait conduire à déployer le savoir-faire du groupe dans d'autres indications dans ce domaine thérapeutique.

Avancée des programmes de recherche

Dans le cadre des études pré-cliniques (sur animaux) et les ATU, les phages sélectionnés administrés par nébulisation, instillation nasale ou intraveineuses, ont permis de démontrer une réduction significative de la charge bactérienne pulmonaire, une non-toxicité et une très bonne tolérance, y compris avec des injections intraveineuses, dans le cadre des traitements compassionnels. La phase préclinique s'est achevée en 2020 et l'objectif est désormais d'évaluer chez l'homme, dans le cadre d'un essai clinique (phase II, 180 patients).

Une étude dont la société n'est pas promoteur, financée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), lancée en septembre 2022, étudie la tolérance et l'efficacité des phages dans le traitement de la pneumonie associée à la ventilation mécanique causée par *pseudomonas aeruginosa*. Le promoteur de cette étude, appelée PyoPhaNeb, est l'AP-HP et la société fournit les phages (tests amonts, notamment toxicité achevés, lancement de l'étude prévu pour début 2024).

Escherichia coli

Caractéristiques de la bactérie

La bactérie *escherichia coli* a également été reconnue par l'OMS comme un agent pathogène prioritaire pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques (famille Enterobacteriaceae, priorité mondiale numéro 1 sur 3 : « critique »).

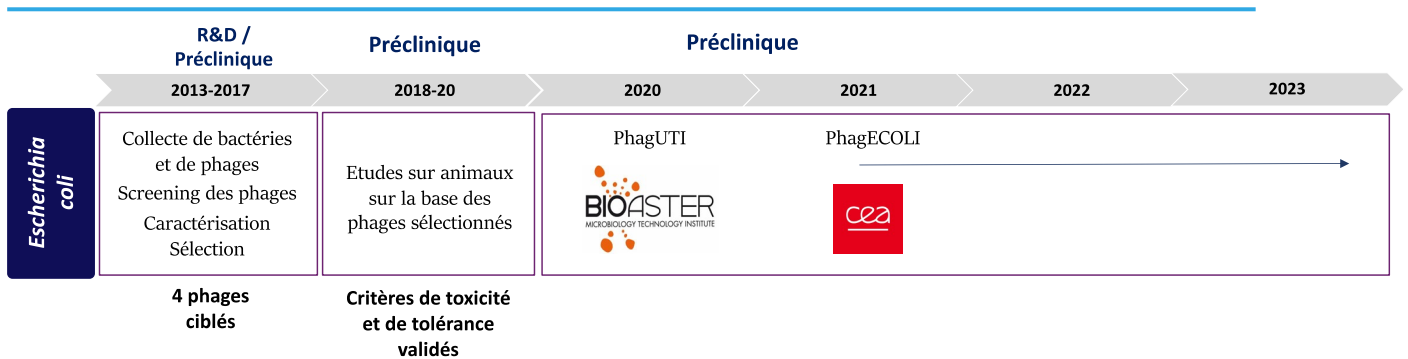
Par micro-organisme l'*escherichia coli* était la bactérie la plus fréquente des infections nosocomiales en France en 2022 (22,2%). *Escherichia coli* représente 80% des bactéries de notre tube digestif. Cette bactérie est inoffensive dans la majorité des cas. Cependant, certaines souches s'avèrent pathogènes et peuvent se compliquer d'infections extra-intestinales et générer des infections des voies urinaires (premier agent causal chez la femme).

Selon Opatowski, environ 14,4% des infections sont résistantes, soit près de 30 000 patients par an en France, uniquement pour les infections liées à une hospitalisation. Selon les données du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), les infections à *E. coli* résistantes représentent les infections les plus fréquentes en Europe en milieu hospitalier avec plus de 163 000 cas par an. Le CDC, estime que 197 100 américains ont développé en 2019 des infections résistantes liées à *escherichia coli*, dans les établissements de santé et en ville, et 9 100 en sont morts.

Les indications-clés visées pour le développement clinique sont les infections urinaires compliquées (IU), des infections figurant parmi les infections bactériennes les plus courantes, affectant 150 millions de personnes chaque année dans le monde dont près de 2 millions en France. En 2017, rien qu'aux États-Unis, selon la même source, on estime à 10,5 millions le nombre de consultations pour des symptômes d'infection urinaire et à 2 à 3 millions le nombre de visites aux services d'urgence. En outre, les infections urinaires sont une cause importante de morbidité chez les nourrissons, les hommes et les femmes de tous âges.

L'agent pathogène le plus souvent responsable de ces infections urinaires, qu'elles soient simples ou compliquées, est l'*escherichia coli*. Selon l'ECDC, en Europe en 2019, plus de la moitié des échantillons sont résistants à au moins un groupe d'antibiotiques. Les recherches de Pherecydes portent visant d'abord les infections compliquées des voies urinaires, en particulier des infections urinaires associées à un cathéter et la pyélonéphrite.

Graphique 8 : Développements historiques dans le domaine *escherichia coli*



Source : PHAXIAM Therapeutics

Domaines thérapeutiques ciblés : infection des voies urinaires

En 2019, Pherecydes et BIOASTER, l'Institut Français de Recherche en Microbiologie et sur les Maladies Infectieuses ont conclu un accord de collaboration dans le cadre d'un projet appelé PhagUTI ayant pour but d'explorer l'utilisation de la phagothérapie dans le traitement des infections compliquées des voies urinaires causées par *escherichia coli* (ITU en français et UTI en anglais). Le groupe vise désormais le lancement d'une étude de phase I/II menée en interne dans cette indication courant 2024 (36 patients ciblés, administration des phages en local, à l'intérieur de la vessie).

Suite aux travaux menés dans les phases pré-clinique, le groupe a sélectionné 4 phages actifs sur la bactérie *escherichia coli* dont la production a été confiée à MB Pharma. Le label GMP devrait être obtenu avant fin 2023, ce qui devrait permettre de fournir les phages de l'étude de phase I/II menée en interne prévue pour 2024.

En 2021, le groupe a lancé le projet PhagECOLI s'appuie sur les expertises et expériences complémentaires de la société et du CEA. Ce projet d'une durée de trois ans a pour objectif de proposer de nouveaux traitements des infections à *escherichia coli* difficiles à traiter ou résistantes. Le projet comprend notamment la mise au point d'un Phagogramme nouvelle génération dans le but de mesurer l'efficacité des phages anti-*escherichia coli* sur la souche bactérienne du patient. En janvier 2022, Le projet PhagECOLI a reçu une subvention de 2 M€ de BPI dans le cadre d'un appel à projet sur le thème « Maladies infectieuses émergentes et nouvelles menaces radiologiques, biologiques et chimiques ».

En mars 2022, le groupe a annoncé une nouvelle collaboration de recherche avec BIOASTER, appelée PhageBac, pour traiter avec des phages (administration par intraveineuse) les bactériémies (infections du sang) causées par les bactéries *escherichia coli*, mais également par *staphylococcus aureus* et *pseudomonas aeruginosa*.

Les bactériémies, définies comme la présence de bactéries pathogènes dans le sang circulant, représentent la deuxième cause d'infection bactérienne au monde avec environ 1,5 millions de décès associés à cette pathologie par an. Aux Etats-Unis seuls, le CDC estime que jusqu'à 1,7 millions de personnes développent une bactériémie chaque année. *Staphylococcus aureus*, *escherichia coli* et *pseudomonas aeruginosa* représentent les causes majeures des bactériémies résistantes aux traitements antibiotiques.

Les résultats de ces recherches pourraient conduire à compléter les indications ciblées par les équipes de la société.

Klebsiella pneumoniae

Caractéristiques de la bactérie

La bactérie *Klebsiella pneumoniae* a été reconnue par l'OMS comme un agent pathogène prioritaire pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques (priorité mondiale numéro 1 sur 3 : « critique »).

Dans l'enquête nationale française de prévalence des infections nosocomiales publiée en 2023 (sur la base de données 2022), *Klebsiella pneumoniae*, à l'origine de nombreuses infections, notamment de pneumonies, d'infections urinaires, de bactériémies et d'abcès du foie, représentait 6,2% des infections nosocomiales, soit un doublement en 10 ans, cette dernière ne représentait en effet que 3,1% des infections nosocomiales en 2012.

On estime ainsi que dans les pays occidentaux, environ 3 à 5% des pneumonies sont liées à une infection causée par *Klebsiella pneumoniae*. Chez les patients à risque (alcooliques et septicémiques), la mortalité liée à ce type d'infection se situe entre 50 à 100% (Source : John V. Ashurst; Adam Dawson ET AL., 2022).

Par ailleurs, si la bactérie infecte principalement les personnes immunodéprimées, l'émergence et la propagation de souches hypervirulentes et multirésistantes ont récemment élargi ses cibles potentielles aux personnes ne présentant pas de problèmes de santé. Selon la société, L'incidence des résistances à *Klebsiella pneumoniae* est estimée entre 90 000 et 100 000 patients aux États-Unis et dans les 5 principaux pays européens (France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie), et concerne principalement des infections urinaires et pulmonaires.

Avancée des programmes de recherche

Pour répondre à ce besoin thérapeutique non satisfait, et forts de leur expertise historique, les dirigeants ont annoncé, en septembre 2023, lancer des travaux pré-cliniques pour sélectionner des phages et tester leur efficacité dans les infections pulmonaires, sanguines et urinaires causées par *Klebsiella pneumoniae*.

L'objectif est de mettre au point une quatrième famille de phages, qui pourrait permettre de lancer les premiers essais sur l'homme, en cas d'obtention d'AAC, à horizon 2026 selon nous. Cette nouvelle cible de bactéries pourrait fournir de nouvelles indications adressables dans les années à venir, et ainsi servir de relais au pipeline des produits en développement, et à terme en matière de produits commercialisés.

Grâce aux programmes collaboratifs et aux financements publics (CIR essentiellement), avec de l'ordre de 30 M€ levé en capital depuis la création de la société avant le rapprochement avec Erytech, Pherecydes a réussi à déployé un pipeline de projets prometteurs que ce soit en matière de plateforme technologique (collecte, sélection, caractérisation et production de phages, médecine personnalisée avec la mise au point et le recours au phagogramme, etc.), de variété de bactéries et d'indications ciblées particulièrement exposées à l'antibiorésistance plaçant de nombreux patients en impasse thérapeutique, qu'en termes d'efficacité potentielle des traitements en cours de développement (nombreuses ATU/AAV aux résultats prometteurs). Le rapprochement avec Erytech, devrait permettre d'accélérer le programme de développements et probablement d'enrichir le pipeline de projets, tout en offrant davantage d'opportunités en matière de partenariats (technologiques, R&D, commerciaux) ou de source de financement (accès au marché américain).

Accélération et enrichissement des développements

Accélération des programmes pré-cliniques et cliniques

Un positionnement spécifique qui laisse augurer de phases cliniques et de mises sur le marché allégées

Possibilité de tester des phages sur l'homme dans le cadre d'AAC (Autorisation d'Accès compassionnel)

L'utilisation de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, peut-être réalisée grâce à l'obtention préalable d'une AAC (Autorisation d'Accès compassionnel, anciennement ATUn – Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) auprès de l'ANSM. Une AAC est délivrée par l'ANSM pour une durée de 3 ans (renouvelable) dans les conditions suivantes :

- i) les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- ii) il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, sans possibilité d'inclusion d'un patient dans un essai clinique en cours ;
- iii) l'AAC est délivrée à la demande et sous la seule responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient.

Historiquement, la société avait pu tester ses phages à destination des bactéries *pseudomonas aeruginosa* et *staphylococcus aureus*, sur une cinquantaine de patients mais hors régime AAC, à la demande des praticiens (plus d'une quinzaine d'indications), sans réelle supervision et contrôle des données obtenues dans le cadre des traitements, et sans possibilité de facturer les prestations de Phagogramme et de fourniture des phages.

En mai 2022, le groupe a obtenu une AAC de la part de l'ANSM pour ses phages anti-*staphylococcus aureus* à destination du traitement des infections intra-articulaires et osseuses (une dizaine de patients traités depuis dans le cadre de l'AAC), ce qui devrait permettre, grâce à ce processus encadré, d'élargir les populations ciblées, et recueillir davantage de données. La demande d'AAC déposée pour les phages anti-*pseudomonas aeruginosa* est par ailleurs en cours d'instruction de la part de l'ANSM.

En parallèle des études cliniques, le groupe est en cours de montage de dossiers d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP ou Early Access) auprès de l'ANSM et de l'HAS, qui dépendront des données recueillies dans le cadre des études cliniques en cours.

Stratégie d'Autorisation d'Accès Précoce au marché (APP)

L'accès précoce est réservé à certaines spécialités dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication thérapeutique précise visant une maladie grave, rare ou invalidante, sans traitement approprié, dont la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, et pour laquelle elles sont présumées innovantes, sous condition d'un engagement du laboratoire de déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé de deux ans.

Une fois la demande déposée, l'ANSM évalue le rapport bénéfice/risque du médicament. Si elle émet un avis favorable, la HAS évalue également les différents critères et doit rendre sa décision dans les 90 jours à compter de la recevabilité administrative de la demande. En cas d'autorisation, le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai maximum de 2 ans, et bénéficie d'une Autorisation d'Accès Précoce d'une durée d'un an, renouvelable un an.

Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge automatiquement à 100% par l'Assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation. PHAXIAM devrait ainsi pouvoir facturer ses phages dans le cadre des AAC ou des potentiels AAP.

Phase I et phase II des études réunies et cohortes restreintes

Compte tenu du recul assez long sur l'utilisation des phages dans le domaine de la santé (critère de toxicité et de tolérance largement démontrés), et du caractère naturel des phages utilisés dans le cadre des recherches du groupe (pas de problématiques liées à l'utilisation des OGM), les critères de sécurité qui font habituellement l'objet des phase I des études sont d'ores et déjà remplis, ce qui permet une fois les étapes pré-cliniques passées, de mener directement une phase I/II et de tester l'efficacité des phages sélectionnés dans l'indication visée sur des patients.

Par ailleurs, le groupe adressant prioritairement des pathologies potentiellement graves et pour lesquelles les praticiens se trouvent en impasse thérapeutique, les protocoles acceptés par les autorités dans le cadre des études de phase I/II adressent des cohortes restreintes (64 patients par exemple pour PhagoDAIR ou encore une douzaine de patients pour l'étude sur l'endocardite infectieuse, pour les projets menés en interne), réduisant potentiellement la durée et le coût de ces études.

Enfin, compte tenu de la spécificité des indications ciblées l'efficacité des traitements qui seront administrés aux patients pourront être rapidement mesurés (12 semaines pour PhagoDAIR) permettant d'obtenir rapidement des premières données clés, support de la mise en place des prochaines étapes de la recherche clinique.

Les dirigeants estiment que ces cohortes restreintes et ces résultats primaires rapides, pourraient également être validés par les autorités pour les phases II/III ou III.

Le domaine de la phagothérapie et les pathologies adressées permettent de déployer des programmes de recherche clinique plus courts et allégés, ce qui combiné aux moyens de financement issus du périmètre Erytech, devrait permettre d'accélérer et de multiplier les études menées en internes. Cependant, compte tenu de la multiplicité des bactéries, cibles thérapeutiques et domaines à adresser, le groupe va poursuivre en parallèle sa stratégie de recherche de partenariats.

Accélération des projets en matière de recherche clinique

Sur la base des trois bactéries ciblées et des phages sélectionnés (2 pour *staphylococcus aureus*, 5 pour *escherichia coli*, et 4 pour *pseudomonas aeruginosa*), le groupe étoffe progressivement son pipeline de projets dans différents domaines d'application, seul ou au travers de partenariats menés par des centres hospitaliers et pour lesquels le groupe fournit son savoir-faire en matière d'identification des bactéries et de sélection de phages (recours au Phagogramme), et de pilotage de la production des phages qui seront administrés aux patients participants aux études.

Pour les projets en partenariat, les projets actuels sont basés sur des PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) :

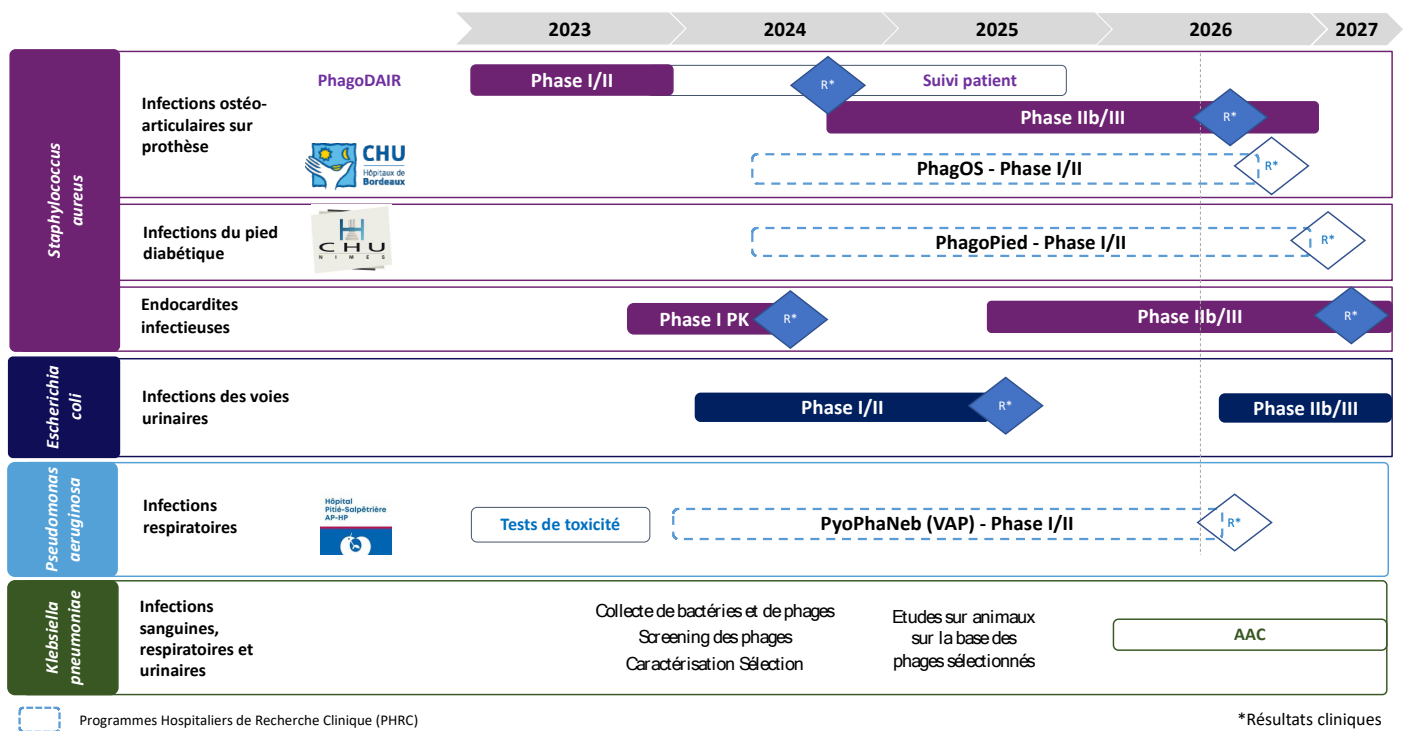
- projet PhagoOS mené par le CHU de Bordeaux qui devrait lancer courant 2024 une étude de phase I/II dans l'infection ostéoarticulaire sur prothèse ;
- projet PhagoPied mené par le CHU de Nîmes qui vise à étudier la tolérance et l'efficacité des phages PHAXIAM dans le traitement d'infections d'ulcères du Pied Diabétique dans le cadre d'une étude de phase I/II qui devrait être lancée au S1 2024 ;
- PhyPhaNeb menée par l'AP-HP qui vise les infections respiratoires contractées sous ventilation assistée, lancement de l'étude de phase I/II prévue pour 2024.

L'objectif est de poursuivre les partenariats de recherche, avec des hôpitaux mais également d'autres sociétés partenaires, pour lesquels PHAXIAM fournirait le savoir-faire en matière d'identification des bactéries, de sélection de phages et de pilotage de la production, et le partenaire serait en charge de la conduite et du financement des études. Un premier partenariat a été annoncé en octobre dernier avec la société Vetophage, société créée en 2017 et basée à Lyon, spécialisée dans la phagothérapie vétérinaire. Les deux sociétés vont réunir leurs savoir-faire en matière de phages et de dérivés (endolysines) dans la lutte contre les résistances microbiennes. PHAXIAM peut ainsi accéder à la large banque de phages et d'endolysines découverts par Vetophage, et dispose d'options de licences exclusives sur certains phages et endolysines issus de la plateforme Vetophage pour des applications humaines.

Pour les projets menés en interne :

- dans les infections ostéoarticulaires sur prothèses :
 - Etude PhagoDAIR phase I/II. En décembre 2021, le groupe a obtenu le feu vert pour lancer l'étude de phase I/II pour vérifier l'efficacité des phages sélectionnées. Le premier patient a été inclus en juin 2022 au sein des Hospices Civils de Lyon. Grâce à l'implication des équipes issues d'Erytech l'étude a été étendue à d'autres centres cliniques en Europe (Espagne, Pays-Bas, Autriche et Allemagne), ce qui devrait permettre d'atteindre plus rapidement l'objectif de 64 patients visés dans l'étude, répartis entre le groupe de traitement par phagothérapie et le groupe contrôle qui recevra du placebo, en sus du traitement de référence. Les résultats préliminaires sont attendus courant 2024, et le suivi des patients se poursuivra en 2025 (suivi de 24 mois) ;
 - Les équipes travaillent d'ores et déjà en charge de préparer la phase IIb/III, puis d'initier avant la fin 2023 les premiers échanges avec les autorités américaines et européennes. L'étude pourrait être lancée, en cas de résultats préliminaires favorables de la phase I/II, courant 2024, avec des premiers résultats prévus pour fin 2026.
- Projet dans les endocardites infectieuses : suite aux travaux réalisés avec Navarrobiome sur des modèles animaux courant 2022, et les résultats des ATU, le groupe vise à lancer d'ici fin de 2023 une étude clinique de phase I PK / 12 patients visés, dans 4 centres en France, et répartis sur deux bras (résultats attendus pour 2024), ce qui constitue une nouvelle indication. En cas de succès, la phase IIb/III pourrait être initiée dès 2025, avec des résultats visés pour fin 2026 ;
- Projet dans les infections complexes des voies urinaires : suite aux travaux réalisés avec BIOASTER (depuis mars 2022), le groupe pourrait lancer courant 2024 une étude de phase I/II sur l'efficacité des phages sélectionnées par PHAXIAM sur les infections urinaires causées par e-coli, avec des résultats prévus pour début 2025 ;
- Pour la bactérie klebsiella pneumoniae, les développements pré-cliniques viennent tout juste de commencer, la première étape passe par le screening des phages, la caractérisation et leur sélection en fonction de leur efficacité sur les indications ciblées (infections sanguines, respiratoires et urinaires). Puis sur la base d'une collection restreinte (3 ou 4 phages pour les autres bactéries), les essais sur les animaux vont être lancés pour tester la tolérance et la toxicité éventuelle des phages retenus. Une fois ces étapes passées le groupe pourra probablement, comme dans ses autres développements, bénéficier d'autorisation d'utilisation compassionnelle avant même le lancement de potentielles études cliniques. Compte tenu de l'expérience acquise par le groupe, nous estimons que le temps de ces phases précliniques pourrait être réduit de 5 à 3 ans, permettant de réaliser les premiers tests sur patients à horizon 2026 selon nous. En cas de résultats probants dans les ATU, des études cliniques pourraient, à terme, être menées en propre sur une ou plusieurs indications de cette bactérie.

Graphique 9 : Pipeline de projets pré-cliniques et cliniques



Source : PHAXIAM Therapeutics

Dans le cadre des ATU, les phages du groupe ont été testés sur d'autres indications, dont les résultats prometteurs pourraient faire l'objet de développements futurs (infections sur brûlures, infection de la prothèse aortique, etc.), que le groupe pourrait mener davantage en interne, tout au moins pour les premières étapes des recherches cliniques, notamment grâce au savoir-faire des équipes Erytech en matière de recherche, du stade pré-clinique à la phase III, et en matière réglementaire, en Europe, comme aux Etats-Unis.

Au-delà des différentes étapes réglementaires à venir (Amérique du Nord et Europe) à partir du premier semestre 2024, le groupe devrait pouvoir commencer à communiquer sur les résultats des premières études cliniques menées en propre (endocardites infectieuses, PhagoDAIR), les communications devraient s'accélérer avec l'avancée des différentes études visées, permettant de lancer les étapes suivantes avec les premières phase IIb/III, dernière étape avant les AMM. Par ailleurs, le groupe poursuit ses programmes de recherche à la fois sur les phages et les technologies associées, les bactéries ciblées, ou encore les indications qui pourraient faire l'objet de nouveaux essais cliniques, seuls ou en partenariat, continuant ainsi d'étoffer le pipeline clinique, et très probablement le newsflow à venir.

Enrichissement du pipeline

Poursuivre la collecte et la sélection de phages pour renforcer la couverture des bactéries ciblées, adresser de nouvelles indications ou de nouvelles bactéries

Si le groupe a sélectionné une dizaine de phages pour adresser les trois premières bactéries ciblées, et que cette collection resserrée permet d'adresser un large spectre des souches de ces familles de bactéries, le groupe poursuit ses travaux de collecte / analyse / sélection de phages pour ces 3 familles de manière à en compléter la couverture d'une part (indications existantes et/ou nouvelles indications) et dans le cadre d'une veille constante d'autre part (s'assurer de la performance des phages ciblés, voire les faire évoluer car les bactéries elles-mêmes évoluent sans cesse).

Par ailleurs, si le groupe a ciblé en priorité 4 bactéries qui couvrent un large spectre des infections bactériorésistantes, il existe encore de nombreuses bactéries pour lesquelles les praticiens se retrouvent en impasse thérapeutique et qui pourraient être traitées par le recours à la phagothérapie. Le groupe poursuit ainsi ses recherches pour collecter et sélectionner les phages qui pourraient adresser d'autres bactéries résistantes, à l'incidence élevées, qui peuvent être présentes dans les indications déjà ciblées à date ou dans d'autres indications.

Cibler de nouvelles indications au-delà de l'antibiorésistance ou hors santé humaine

Les dirigeants ont évoqué la possibilité d'initier des développements, seuls ou en partenariat, dans des secteurs connexes ou dans des indications ciblées tels que le microbiome par exemple, ou encore les affections graves de la peau.

Le groupe pourrait également initier des programmes, seul ou en partenariat, dans des domaines hors santé humaine, en santé animale, dans l'agroalimentaire (bactéries présentes dans les sites de production par exemple, pour certaines difficile à éradiquer et dangereuses pour la santé) ou encore dans la cosmétique (action sur les bactéries qui affectent la peau par exemple).

Investissements dans la technologie

Développer des secteurs connexes

Au-delà des phages eux-mêmes, les dirigeants continuent d'investir dans la plateforme technologique et visent des programmes de recherche dans des secteurs connexes comme les endolysines qui sont des protéines libérées par les phages, et qui ont des mécanismes d'actions différents, qui ne sont pas répliqués et qui ne sont pas associés à un virus, ce qui pourrait permettre, à terme, d'adresser d'autres segments de marché comme la cosmétique par exemple. Le savoir-faire en matière d'ingénierie des protéines issue d'Erytech pourrait accélérer les développements dans ce domaine.

Développer de nouvelles approches en matière de formulation

Erytech a développé une technologie d'encapsulation de médicaments dans les globules rouges pour l'administration de traitements. Cette technologie, adaptée aux phages pourrait fournir un nouveau mode d'administration des traitements comparée à une application localisée, une injection, ou encore à une inhalation, et la mise au point de nouvelles formulations, qui pourraient mieux adresser certaines pathologies ou ouvrir de nouveaux domaines à l'utilisation des phages.

Ambitions en matière de diagnostic in vitro : programme Phagogramme 2.0

Dans le cadre des programmes de recherche et des ATU/AAC (un peu plus d'une soixantaine à date), le groupe a mis au point un Phagogramme qui permet d'identifier la souche bactérienne à l'origine de l'infection et de tester la sensibilité de cette bactérie aux bactériophages pour sélectionner le ou les plus actifs, et qui a reçu en septembre 2022 le marquage CE en tant que test de diagnostic *in vitro* (souches *staphylococcus aureus* et *pseudomonas aeruginosa*). Les tests sont effectués à l'heure actuelle au sein du site du groupe situé à Nantes, et devraient bientôt être réalisés, d'ici la fin de l'année en totalité depuis le nouveau site à Lyon.

Le groupe s'est désormais lancé dans la mise au point d'un Phagogramme de seconde génération, dans le cadre du projet PhagECOLI en partenariat avec le CEA (projet 2022-2024), plus rapide, automatisé et scalable (financement de 2 M€ de la part de BPI, environ 50% du coût du projet, dont 80% pour PHAXIAM). Si ce projet cible la bactérie *e-coli*, le Phagogramme aura à terme vocation à adresser les autres souches bactériennes. L'objectif est en effet que la phagothérapie de précision devienne facilement accessible à tous par un déploiement à grande échelle de la solution vers d'autres acteurs plus proches des patients, tels que les laboratoires d'analyses privés ou en milieu hospitalier (horizon 2026-2027).

Une stratégie qui vise l'établissement de partenariats

Le groupe vise la poursuite de la stratégie de partenariat dans le domaine de la recherche et développement, mais ambitionne également d'établir des accords en matière de commercialisation, dans des indications (au-delà de l'antibiorésistance ou hors santé humaine), dans le diagnostic *in vitro*, ou pour des territoires spécifiques, au travers par exemple de partenariats de co-développement de licences, la concession de sous-licence à des tiers, la création de filiales dédiées, ou encore des accords de distribution, ce qui pourrait générer des revenus de types *milestone* à court terme et *royalties* à plus long terme, en plus des revenus qui pourraient être générés par la stratégie AAC/early access.

Cependant à date, le groupe n'a pas encore établi de tels partenariats et n'a pas encore pu réellement monétiser sa technologie dans le cadre des ATU/AAC. Les investissements continus dans la technologie, dans l'enrichissement du pipe, et dans l'accélération des programmes cliniques devraient probablement continuer à peser sur les performances opérationnelles de PHAXIAM sans pouvoir être compensé par des sources de revenus conséquentes.

Prévisions en matière de consommation de cash

Des pertes qui devraient rester conséquentes

Des revenus qui devraient rester limités à court et moyen terme

Au vu de la maturité du pipeline de projets, le groupe ne devrait pas générer de CA relatif à la commercialisation de ses phages dans une optique de traitement thérapeutique avant 2028. Dans le cadre des procédures d'early access, les phases réglementaires pourraient être accélérées, permettant des premiers revenus dès 2027 dans l'indication des infections ostéoarticulaires sur prothèse (scénario conservateur retenu dans nos prévisions). Les alliances en santé humaine que souhaite nouer le groupe pourraient générer des revenus significatifs issus de la vente de la technologie / licensing qui pourraient être significatifs (*up front, milestones, ou royalties*). Mais selon nous, il sera très probablement difficile d'établir de tels accords avant les premiers résultats des phases I/II, soit 2024, voire 2025.

A plus court terme, le groupe pourrait générer des revenus via la commercialisation des phages dans le cadre des AAC (AAC en France depuis mai 2022 pour ses phages anti-*staphylococcus aureus* à destination du traitement des infections intra-articulaires et osseuses) ou AAP le cas échéant, via l'utilisation de son Phagogramme dans une optique de diagnostic, ou encore via la commercialisation du savoir-faire et des technologies dans d'autres segments de type cosmétique, agroalimentaire ou vétérinaire. Cependant les AAC représentant de faibles volumes de patients, l'impact sur la génération de revenus issus de l'usage compassionnel devrait, selon nous très probablement rester faible.

Même si la stratégie de recours à des partenaires pourrait générer des revenus dans la période intermédiaire, comme aucun accord n'a encore été conclu à date, par prudence, nous n'intégrons pas de tels revenus dans notre scénario.

Comme au cours des derniers exercices, les revenus du groupe devraient donc essentiellement être issus des subventions : 0,5 M€ par an en rythme de croisière (possibles programmes plus conséquents à venir, dossiers en cours de traitement) et du CIR (1,5 M€ dans nos prévisions 2023 et 2 M€ par an les années suivantes aux vues des efforts soutenus de R&D).

Des dépenses qui devraient rester soutenues

Au niveau des frais généraux et administratifs, l'année 2023 devrait être marquée par 1) la cohabitation des différentes équipes et structures sur une grande partie de l'année, et 2) les frais liés à l'opération de fusion (3,4 M€ sur le seul premier semestre). Malgré la poursuite de la réduction des coûts de structure, notamment côté Erytech, le poste G&A devrait ainsi rester conséquent en 2023 : 16 M€ intégré dans notre scénario, dont 2 M€ issus du périmètre Pherecydes (consolidé à partir de la date de la fusion soit le 23 juin dans les comptes de PHAXIAM), 10 M€ pour Erytech et 4 M€ liés à la fusion.

Les années suivantes, compte tenu des synergies dégagées par le rapprochement comme le regroupement des équipes sur un seul site, de la maîtrise des effectifs à environ 50 personnes (comparable aux effectifs du seul Erytech à fin 2022), et de la non-réurrence des charges liées à l'opération de fusion, nous estimons que les frais généraux et administratifs pourraient significativement se réduire en 2024, et rester contenus les années suivantes (10 à 11 M€ intégré dans notre scénario).

En termes de frais de R&D, côté Erytech avec l'arrêt des études cliniques (encore 16,9 M€ de frais liés aux études cliniques en 2022), le poste a continué à se réduire avec seulement 3,3 M€ de charges liées à la recherche et au développement au S1 2023, comparé à 13,7 M€ au S1 2022.

Sur l'ensemble de l'année 2023, avec la consolidation du périmètre Pherecydes à compter du 23 juin, la poursuite de l'étude PhagoDAIR et le probable lancement de l'étude sur les endocardites infectieuses, nous estimons que les charges de R&D pourraient représenter une enveloppe de l'ordre de 11 M€.

Dans les années à venir, compte tenu de la spécificité du positionnement (besoins thérapeutiques non satisfaits dans des affections graves) le groupe devrait probablement, comme pour PhagoDAIR, bénéficier de protocoles cliniques allégés limitant selon nous les coûts des phases I/II à 4-5 M€, et celui des phases IIb/III à 10-20 M€. Aux vues du pipeline de développement, le groupe devrait mener en parallèle deux ou trois études de phase I/II, et une ou deux études de phases IIb/ III, auxquelles s'ajoutent les étapes réglementaires, nous estimons que le groupe pourrait consacrer ainsi de l'ordre de 12 M€ par an en frais de R&D

Tableau 4 : Prévisions en matière de compte de résultats

M�	Erytech		Phaxiam			
	2022	pf 2022	2023E	2024E	2025E	2026E
CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Frais de R&D	19,9	26,8	11,3	12,0	12,0	12,0
Frais généraux, administratifs et commerciaux	13,9	20,1	16,0	10,0	10,5	11,0
Autres revenus	31,0	33,0	2,0	2,5	2,5	2,5
EBIT	-2,8	-14,0	-25,9	-20,1	-20,6	-21,1
Résultat financier	3,1	3,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
Impôts	-0,5	-0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
RNPG	-0,2	-11,5	-26,0	-20,2	-20,7	-21,2
RNPG corrigé*	-19,7	-27,8	-22,0	-20,2	-20,7	-21,2

*Retraitt  de la plus-value de cession sur site de production net de l'impact fiscal, de provisions pour dépréciation et restructuration et des frais liés à l'opération

Source : PHAXIAM Therapeutics, TPICAP Midcap

Au global, nous prévoyons une perte opérationnelle de -25,9 M  sur l'exercice 2023 pour PHAXIAM (-12,4 M  publié sur le premier semestre avec le périmètre Pherecydes consolidé à partir du 23 juin), en nette hausse par rapport au niveau 2022 pro forma affiché à -14 M  (12 mois des deux sociétés), mais en nette réduction retraits du produit de cession du site américain pour 24,3 M  côté Erytech.

Malgré les efforts portés en matière de recherche, grâce à la non récurrence des charges liées à la fusion (4 M  estimé sur 2023) et aux synergies dégagées par le rapprochement d'Erytech et Pherecydes, nous prévoyons une réduction de la perte opérationnelle à 20 M  en 2024, perte qui devrait se maintenir à un niveau comparable les années suivantes.

Compte tenu des niveaux de pertes attendus, malgré le niveau de cash affiché à fin juin 2023 (tr sorierie   25,2 M ), les dirigeants ont annoncé, à l'occasion de la présentation des résultats semestriels en septembre dernier, avoir une visibilité cash jusqu'au T2 2024, ce qui laisse augurer au recours à des financements extérieurs à court terme, et probablement de manière récurrente au cours des prochains exercices.

Nécessité d'attirer des financements extérieurs

Au-delà des pertes opérationnelles, le groupe ne devrait selon pas consommer beaucoup de cash (non activation des dépenses de R&D) le BFR devant rester limité, le groupe n'étant pas encore entré en phase commerciale. Au global nous prévoyons la génération d'un FCF négatif de 20 à 25 M  par an en moyenne pour les prochains exercices.

Par ailleurs le groupe doit amortir une partie de sa dette (13,1 M  de dette court terme et long terme cumulé en pro forma au 31/12/22 hors dettes de loyer), essentiellement des PGE : 10 M  pour Erytech et 2 M  pour Pherecydes.

Au global nous estimons les besoins de financements extérieurs à 25 M  en moyenne par an pour PHAXIAM d'après notre scénario. Si le groupe pourrait bénéficier de financement non dilutif de type subvention ou financement bancaire / ou organismes publics (dossier en cours de traitement auprès des autorités françaises et européennes), comme il est difficile de prévoir ce type d'enveloppes, nous n'avons intégré dans notre modélisation que des financements externes via augmentation de capital.

Compte tenu de la trésorerie disponible à fin 2022, nous estimons que le groupe pourrait lever 60 M€ de cash au cours des prochains exercices, que nous avons equi-répartis entre 2024 et 2026 dans notre scénario. Sur la base du cours de Bourse, cela correspond à la création d'un peu plus de 4,5 millions de titres additionnels chaque année (à comparer à moins de 6,1 millions de titres à l'heure actuelle).

Tableau 5 : Prévisions en matière de génération / besoin de cash

M€	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Cash flow	-23,7	-25,4	-19,6	-20,1	-20,6
Capex	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
Variation du BFR	-8,1	-0,7	-0,5	-0,5	-0,5
FCF	-31,8	-26,3	-20,3	-20,8	-21,3
Produits de cession	38,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements financiers	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividendes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow disponible	6,9	-26,3	-20,3	-20,8	-21,3
Variation de la dette	-1,8	-3,5	-3,0	-3,0	-3,0
Variation de capital	0,0	0,0	20,0	20,0	20,0
Variation de la trésorerie	5,1	-29,8	-3,3	-3,8	-4,3
Dette nette	0,0	2,2	2,5	3,3	4,6
Disponibilités	38,8	11,6	8,3	4,5	0,2

Source : PHAXIAM Therapeutics, TPICAP Midcap

Valorisation et opinion boursière

Approche de valorisation par somme des parties

Dans le domaine des infections ostéoarticulaires sur prothèses

Les infections ostéoarticulaires (IOA) toucheraient entre 1% et 2% des prothèses de hanches, et entre 1,5% et 3% des prothèses de genoux. On estime que 30% à 50% de ces infections seraient dues à la bactérie résistante *staphylococcus aureus*, soit plus de 20 000 infections chaque année dans les principaux pays européens et aux Etats-Unis (sur la base des données 2020).

Compte tenu des prévisions de croissance du marché de la pose de prothèse (doublement au cours de la période 2030, soit une croissance annuelle de plus de 7%), et de la prévalence des infections, le marché cible pourrait dépasser les 30 000 personnes par an d'ici 2026-2027.

Pour établir le potentiel de revenus et de résultats issus de la commercialisation des solutions thérapeutiques de PHAXIAM dans le domaine des infections ostéoarticulaires sur prothèses, nous avons établi notre modélisation sur la base de plusieurs hypothèses :

- Une poursuite des travaux de recherche : phase I/II achevée 2024 et suivi jusqu'en 2025 (coût de 2-3 M€ supportés sur 2023-2025), lancement de la phase IIb/III combinée US et Europe pour 2024-2026 (15 M€ estimé), une revue réglementaire en 2027 (US et Europe, 500 K€ par an) et une mise sur le marché prévue pour 2028. A noter que dans le cadre des procédures d'early access, les phases réglementaires pourraient être accélérées, permettant des premiers revenus dès 2027 (scénario conservateur retenu dans notre approche de valorisation) ;
- Un prix de traitement moyen conforme à ce qui a été obtenu en France dans le cadre de l'AAC (24 K€ par patient, en lien avec la guérison de l'infection, réduisant la durée d'hospitalisation, la probabilité de devoir réopérer les patients, voire dans des cas extrêmes évitant le décès du patient) ;
- Une part de marché qui passerait de 0,5% de la population cible en 2028 à 15% en 2032 ;
- Pas d'érosion de la part de marché ni du prix en rythme de croisière, considérant notre scénario très conservateur, le prix dans les pays anglosaxons pouvant être 2 à 3 fois supérieurs à ceux obtenus sur le marché domestique par exemple, le traitement pouvant adresser d'autres segments que seulement les prothèses de hanches et de genou dont l'infection est déjà déclarée, et être distribué dans des pays hors Europe et Etats-Unis ;
- Une marge brute à 60% du CA (sourcing des phages externalisé) ;
- Un taux d'impôts retenu à 25% en fin de période pour estimer la valeur terminale normative ;
- Un taux d'actualisation de 15%.

Tableau 6 : Tableau de flux prévisionnel, indication infections ostéoarticulaires sur prothèse

M€	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
Nb patients	0	0	0	0	0	172	735	1 967	4 210	6 757
Prix traitement (€)	0	0	0	0	0	24 000	24 000	24 000	24 000	24 000
CA par an	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,1	17,6	47,2	101,0	162,2
MB	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	10,6	28,3	60,6	97,3
% CA						60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%
Frais opérationnels					-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Frais de R&D	-2,0	-3,5	-6,0	-5,0	-0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts						-0,2	-1,5	-5,6	-15,0	-24,2
FCF	-2,0	-3,5	-6,0	-5,0	-1,0	1,8	8,6	22,3	45,1	72,6
FCF actualisé	-2,0	-3,0	-4,5	-3,3	-0,6	0,9	3,7	8,4	14,7	20,6
Valeur terminale	546									
Valeur terminale actualisée	135									
Somme des FCF actualisés	35									
Wacc	15%									
Taux de croissance à l'infini	1,5%									
Valeur estimée traitement IOA	170									

Source : TPICAP Midcap

La valeur de la phagothérapie dans l'indication infections ostéoarticulaires sur prothèse est estimée, d'après notre modélisation, à 170 M€.

Dans le domaine des endocardites infectieuses

Si la prévalence des endocardites infectieuses est assez faible : 3 à 10 pour 100 000 personnes par an, cette pathologie a enregistré une forte croissance au cours des dernières années : plus qu'un doublement durant la période 1990-2019, source : frontiersin.org (lié notamment à la hausse des interventions cardiaques, ou encore de l'antibiorésistance). Par ailleurs, si elles restent relativement rares, les endocardites infectieuses sont des maladies graves qui entraînent le décès du patient dans environ 25% des cas.

On estime que la bactérie *staphylococcus aureus* est à l'origine d'environ 30% des endocardites infectieuses, ce qui, à l'échelle des marchés européens et nord-américains pourrait représenter un marché cible dépassant les 30 000 personnes par an d'ici 2027-2028.

Pour établir le potentiel de revenus et de résultats issus de la commercialisation des solutions thérapeutiques de PHAXIAM dans le domaine des endocardites infectieuses, nous avons établi notre modélisation sur la base de plusieurs hypothèses :

- En matière de recherche clinique : phase I/II lancée en 2023 et finalisée en 2024 (moins de 1 M€), lancement de la phase IIb/III combinée US et Europe pour 2025-2027 (15 M€), une revue réglementaire en 2028 (US et Europe) et une mise sur le marché prévue pour 2029 ;
- Un prix de traitement moyen estimé à (25 K€ par patient, en lien avec la guérison de l'infection, réduisant la durée d'hospitalisation et en augmentant la probabilité de survie des patients) ;
- Une part de marché qui passerait de 1% de la population cible en 2029 à 20% en 2033 ;
- Pas d'érosion de la part de marché ni du prix en rythme de croisière, considérant notre scénario très conservateur, les prix dans les pays anglosaxons pouvant être 2 à 3 fois supérieurs à ceux obtenus sur le marché domestique par exemple, la part de marché pouvant être bien plus élevée en cas de réduction significative du taux de mortalité dans l'indication ;
- Une marge brute à 62% du CA (sourcing des phages externalisé) ;
- Un taux d'impôts retenu à 25% en fin de période pour estimer la valeur terminale normative ;
- Un taux d'actualisation de 15%.

Tableau 7 : Tableau de flux prévisionnel, indication endocardites infectieuses

M€	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Nb patients	0	0	0	0	0	0	333	1 731	2 700	5 616	7 788
Prix traitement (€)	0	0	0	0	0	0	25 000	25 000	25 000	25 000	25 000
CA par an	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3	43,3	67,5	140,4	194,7
MB	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2	26,8	41,9	87,0	120,7
% CA							62,0%	62,0%	62,0%	62,0%	62,0%
Frais opérationnels						-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Frais de R&D	-0,3	-1,5	-5,0	-5,0	-4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts							-0,5	-3,9	-10,3	-21,6	-30,1
FCF	-0,3	-1,5	-5,0	-5,0	-4,0	-0,5	4,2	22,4	31,0	64,9	90,2
FCF actualisé	-0,3	-1,3	-3,8	-3,3	-2,3	-0,2	1,8	8,4	10,1	18,5	22,3
Valeur terminale	678										
Valeur terminale actualisée	146										
Somme des FCF actualisés	50										
Wacc	15%										
Taux de croissance à l'infini	1,5%										
Valeur estimée traitement EI	196										

Source : TPICAP Midcap

La valeur de la phagothérapie dans l'indication endocardites infectieuses est estimée, d'après notre modélisation, à 196 M€.

Synthèse de valorisation et Opinion Boursière

Synthèse des instruments dilutifs

Fin 2022, il existait un certain nombre d'instruments dilutifs (BSPCE, BSA ou AGA) pouvant entraîner au total la création de plus de 1 100 000 actions avant regroupement, ou 110 000 post regroupement de septembre 2023 (pour ceux pouvant être exercés). Cependant la plupart des plans présentant un prix d'exercice très éloigné du cours de bourse actuel de PHAXIAM (prix moyen pondéré des BSPCE exerçables à 122,5 € et des BSA à 11,56€ retraités du regroupement d'actions), nous avons choisi de ne retenir dans notre approche de valorisation que la dilution qui pourrait provenir des actions gratuites soit 583 721 actions potentielles, ou 58 372 post regroupement d'actions.

Objectif de cours

Compte tenu de l'AAC déjà obtenu en France (indication sur le prix du traitement), des patients déjà traités avec les phages en ATU, et du fait que l'étude de phase I/II est déjà lancée et bien avancée, nous appliquons ainsi une décote de 65% à la valeur obtenue dans notre modélisation pour la phagothérapie à destination des infections ostéoarticulaires sur prothèse causée par la bactérie *staphylococcus aureus*, pour tenir compte de l'absence de données cliniques à date, de la nécessité de mener une phase IIb/III (possibilité d'échec), des aléas de calendrier possible sur les phases cliniques et réglementaires, et des incertitudes liées au rythme de diffusion du produit sur le marché une fois l'AMM obtenu, conduisant à une valeur de 59 M  dans notre approche de valorisation.

Pour la phagothérapie à destination des endocardites infectieuses causées par la bactéries- *staphylococcus aureus*, nous appliquons une décote de 80% à la valeur obtenue dans notre modélisation, car les développements sont à un stade moins avancé que dans la précédente indication (phase I/II en cours de lancement), conduisant à une valeur de 39 M  dans notre approche de valorisation.

Dans les autres indications ciblées, le groupe n'étant pas le promoteur des études dans certains cas (infection du pied diabétique) ou n'ayant pas encore lancé les études cliniques de phase I/II, nous n'avons pas, à ce stade, intégré ces domaines de recherche dans notre valorisation de la société.

Par ailleurs, si le Phagogramme ou le savoir-faire en matière de phages pourraient faire l'objet de partenariats, comme aucun accord n'a encore été conclu à date, il est difficile de valoriser la technologie développée par le groupe, nous ne l'intégrons pas non plus dans notre approche de valorisation.

Tableau 8 : Synthèse de notre approche de valorisation

Indication	NPV (M�)	Décote	Valeur retenue (M�)
Infections ostéoarticulaires sur prothèse	170	65%	59
Endocardites infectieuses	196	80%	39
Infections des voies urinaires	0	-	-
Infections des voies respiratoires	0	-	-
Autres indications	0	-	-
Partenariats	0	-	-
Total VE (M�)			99
Dette nette à fin juin 2023 hors IFRS 16 (M�)			(10,0)
Valeur estimée des capitaux propres (M�)			108
Nombre de titres actuels en millions			6,1
Valeur par action induite (�)			17,8
Nb de titres liés aux instruments dilutifs			0,06
Fonds levés par exercice des instrumens dilutifs (M�)			0,0
Levées de fonds estimée 2023-2026 (M�)			60,0
Nb d'actions créées (base cours actuel)			13,6
Valeur par action diluée (�)			8,5

Source : TPICAP Midcap

Sur la base de notre approche de valorisation par somme des parties, nous obtenons une valeur d'entreprise de 99 M , soit une valeur des capitaux propres de 108 M  ou 17,8 à par action. Cependant, pour réaliser leur stratégie, les dirigeants devront avoir recours à des financements extérieurs.

Dans notre modélisation, nous avons retenu des levées de fonds de 60 M  au cours des prochaines années, sur la base du cours actuel cela correspond, en cumulé, à la création de 13,6 millions de titres. Sur une base totalement diluée, la valorisation par action de PHAXIAM ressort à 8,5   par action, ce qui constitue notre objectif de cours.

Opinion boursière

Après seulement 5 ans de déploiement de la stratégie de phagothérapie de précision à destination d'indications aux besoins thérapeutiques non satisfaites, le groupe a lancé sa première étude de phase I/II, et d'autres études cliniques devraient suivre menées en interne ou par les hôpitaux eux-mêmes ce qui devrait permettre d'alimenter le newsflow scientifique. Par ailleurs, l'avancée actuelle de la technologie et du savoir-faire devrait permettre aux dirigeants de les commercialiser en dehors du périmètre du groupe dans les mois à venir, validant les orientations stratégiques prises et alimentant le newsflow opérationnel. Nous initions ainsi la couverture du titre avec une opinion Acheter.

FINANCIAL DATA

Compte de résultat	12/20	12/21	12/22	12/23e	12/24e	12/25e
CA total	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Marge brute	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
EBITDA	na	na	1,8	-25,3	-19,5	-20,0
ROC	na	na	-2,8	-25,9	-20,1	-20,6
Eléments non récurrents	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat opérationnel	na	na	-2,8	-25,9	-20,1	-20,6
Résultat financier	na	na	3,1	-0,1	-0,1	-0,1
Impôt sur les résultats	na	na	-0,5	0,0	0,0	0,0
Taux d'impôt (%)	na	na	177,8	0,0	0,0	0,0
Résultat Net part du groupe	na	na	-0,2	-26,0	-20,2	-20,7
Bilan financier	12/20	12/21	12/22	12/23e	12/24e	12/25e
Goodwill	na	na	0,0	13,5	13,5	13,5
Immobilisations corp. et incorp.	na	na	0,4	16,1	15,7	15,3
Droit d'utilisation	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Immobilisations financières	na	na	2,6	3,5	3,5	3,5
BFR	na	na	-4,0	-7,5	-7,0	-6,5
Autres actifs	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Total actifs	na	na	-1,0	25,6	25,7	25,8
Capitaux propres	na	na	23,5	22,7	22,5	21,8
Intérêts Minoritaires	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts différés	na	na	0,7	0,8	0,8	0,8
Dette Nette	na	na	-25,2	2,2	2,5	3,3
Autres passifs	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Total Passifs	na	na	45,8	51,2	48,0	44,8
Dette Nette hors IFRS16	na	na	-25,2	2,2	2,5	3,3
Gearing	na	na	-1,1	0,1	0,1	0,1
Levier	na	na	-13,8	-0,1	-0,1	-0,2
Tableau de flux	12/20	12/21	12/22	12/23e	12/24e	12/25e
CAF après coût de l'endettement et impôt	na	na	-21,1	-25,5	-19,7	-20,2
ΔBFR	na	na	-8,1	-0,7	-0,5	-0,5
Cash flow généré par l'activité	na	na	-29,2	-26,2	-20,2	-20,7
Capex net	na	na	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2
FCF	na	na	-31,8	-26,3	-20,3	-20,8
Acquisition/Cession	na	na	-0,0	0,0	0,0	0,0
Autres investissements	na	na	-0,0	0,0	0,0	0,0
Variation d'emprunts	na	na	-1,8	-3,5	-3,0	-3,0
Dividendes	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Remboursement des dettes locatives	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Operation au Capital	na	na	0,0	0,0	20,0	20,0
Autres flux	na	na	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de trésorerie nette sur l'année	na	na	5,1	-29,8	-3,3	-3,8

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

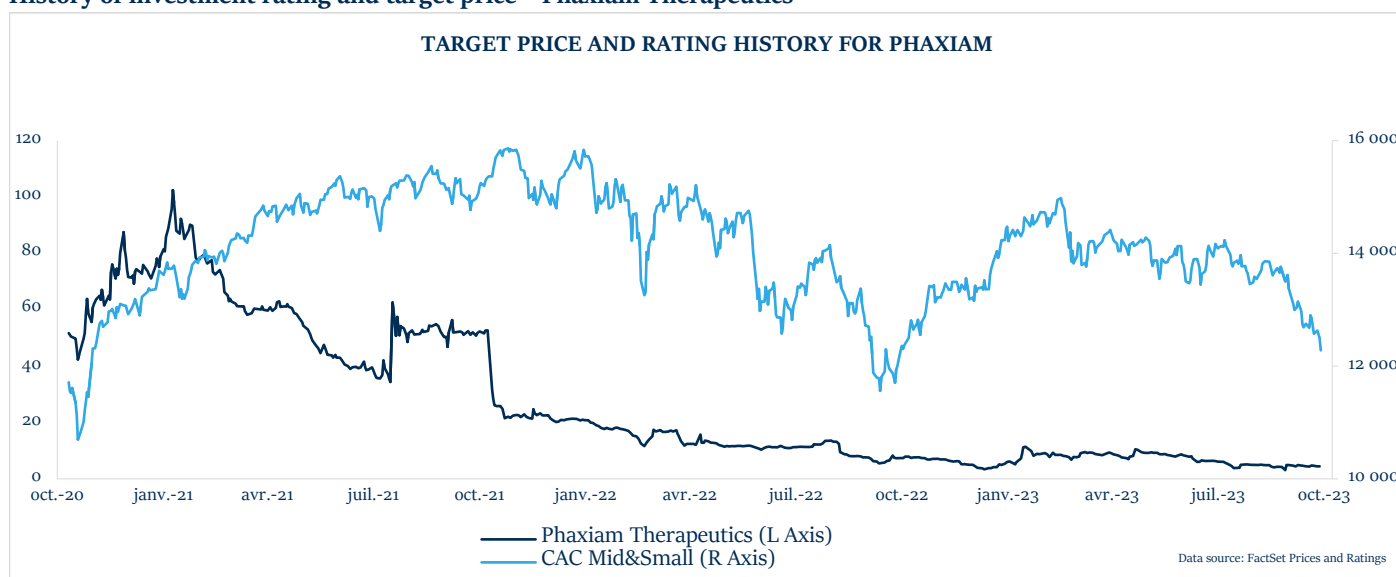
Ce Rapport peut mentionner des méthodes d'évaluation définies comme suit :

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 entre TP ICAP Midcap et l'émetteur

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: Phaxiam Therapeutics

History of investment rating and target price – Phaxiam Therapeutics



Distribution des recommandations d'investissement

Rating	Recommendation Universe*	Portion of these provided with investment banking services**
Achat	81%	63%
Conserver	16%	42%
Vente	2%	0%
Sous revue	1%	100%

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 suivante : <https://researchtpicap.midcapp.com/en/disclaimer>.

Avis de non-responsabilité générale

Ce Rapport est confidentiel et est destiné à l'usage interne des destinataires sélectionnés uniquement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite, distribuée ou transmise sans le consentement écrit préalable de Midcap.

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 et publiques, 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 de la veille sauf indication contraire. 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'Emetteur 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. Ce Rapport est uniquement destiné aux personnes qui sont des Contreparties Eligibles ou des Clients Professionnels au sens de la réglementation MIFID II. Il n'est pas destiné à être distribué ou transmis, directement ou indirectement, à toute autre catégorie de personnes. Le Rapport fait l'objet d'une diffusion réservée. La recherche a été réalisée conformément aux dispositions de la Charte. 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.