

## I.CERAM : Que de chemin parcouru !

### Céramil®, une rupture technologique à l'intérêt avéré

Historiquement positionnée sur le marché des implants orthopédiques, I.Ceram, a depuis 10 ans développé une céramique poreuse qui offre des propriétés de résistance, de reconstruction osseuse et de porosité permettant de concevoir de nouvelles gammes d'implants novateurs pouvant être chargés en molécules actives.

Ces implants, constituant une véritable rupture technologique, permettront au groupe de se positionner sur les marchés porteurs et moins concurrentiels de l'infectiologie et de l'oncologie et de se départir ainsi des contraintes de plus en plus lourdes qui affectent le marché de l'orthopédie traditionnelle.

Le sternum, premier implant développé par I.Ceram, lui a permis aux travers d'avancées majeures réalisées en 2016-2017 de valider sa technologie et de démontrer tout son intérêt au plan thérapeutique. Ses chances de devenir un acteur de premier plan dans le domaine des implants en biocéramiques dans le traitement des infections et métastases osseuses s'en sont ainsi trouvées considérablement renforcées.

Le sternum ne constitue toutefois qu'une première étape et la technologie développée par le groupe a déjà expérimenté ses capacités à éradiquer d'autres types d'infections affectant de nouvelles parties du squelette (à l'instar du fémur récemment). C'est donc l'ensemble du marché des infections et des métastases osseuses que le groupe ambitionne d'adresser par sa technologie propriétaire Céramil®, ce qui représente des centaines de milliers de cas chaque année dans le monde. Avec le développement structurel du nombre des cancers et des infections prothétiques, pathologies mal exploitées dans le domaine de l'orthopédie, ces marchés offrent à I.Ceram un large potentiel d'expansion.

### Des perspectives prometteuses dont la traduction au plan commercial à court terme est dépendante de la réactivité des organismes certificateurs

Les perspectives d'I.Ceram sont ainsi très prometteuses et la croissance de son chiffre d'affaires sera principalement portée par le déploiement des gammes Céramil®. Le time to market reste toutefois très dépendant de l'obtention des certifications, et donc de la réactivité des organismes notificateurs. Les décalages de certifications peuvent avoir un impact sur ses perspectives financières à court terme, mais ils n'altèrent en rien le fort potentiel de développement du groupe à long terme.

Nous avons estimé le point mort du groupe aux alentours de 15M€ en base annuelle et les premiers résultats bénéficiaires sont attendus en 2022 dans notre scénario.

### Un cours qui ne prend pas pleinement en compte le potentiel du groupe

Sur la base d'un prévisionnel prudent, d'une hypothèse de taux de croissance à l'infini de 2,5%, conservateur pour le secteur, et d'un taux d'actualisation de 11%, la valeur du titre est estimée par les DCF à 12€ par action, soit un upside potentiel de plus de 50%.

Infos marché	
Secteur	Orthopédie
Cours (€)	7.6
Capitalisation (M€)	40.3
Marché	Altermex
Bloomberg	ALICR FP

Actionnariat	
Investissement Dev.	57.2%
Investisseurs TEPA	7.8%
Flottant	35.0%

M€ (31/12)	2016	2017e	2018e	2019e
CA (M€)	1.5	1.6	2.0	3.0
Var%	-15.0%	6.3%	26.4%	46.1%
ROC	-1.7	-2.1	-2.3	-2.8
Marge op. (%)	-113.9%	-129.1%	-115.0%	-94.5%
RNpg	-1.9	-1.4	-1.5	-1.8
BNPA publié €	-0.36	-0.25	-0.28	-0.34
Var. BNPA (%)	ns	ns	ns	ns
Dividende (€)	0.00	0.00	0.00	0.00
Rendement (%)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
FCF	-2.7	-0.3	-2.0	-4.0
ROCE	-28.0%	-40.7%	-41.7%	-35.8%
VE/CA (x)	25.0	23.7	12.3	0.0
VEROC (x)	ns	ns	ns	ns
PER (x)	ns	ns	ns	ns
Dette fin. Nette	-2.7	-2.4	-15.4	0.0
Gearing (%)	-31%	-32%	-73%	-59%

Estimations Midcap Partners

Prochain évènement : CA 2017 : janvier 2018

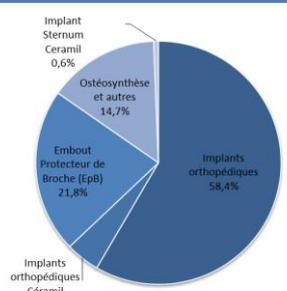
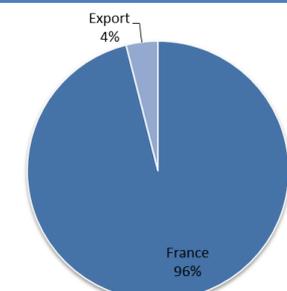
Analyste : Valérie Dieppe

Tel : +33(0)6 07 66 22 74

## Table des matières

<b>I. L'ESSENTIEL</b>	<b>3</b>
<b>II. CERAMIL®, UNE RUPTURE TECHNOLOGIQUE A L'INTERET AVERE</b>	<b>4</b>
A. La gamme Céramil®, désormais au cœur du développement du groupe .....	4
B. Un développement sur deux axes en parallèle .....	5
C. 2016-2017, années charnières qui ont permis de valider la technologie .....	9
<b>III. QUI PERMET DE S'EXTRAIRE DES CONTRAINTES DU MARCHÉ DE L'ORTHOPEDIE « CLASSIQUE » ET D'ELARGIR LES PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT</b>	<b>12</b>
A. Un marché de l'orthopédie de plus en plus contraint .....	12
B. Infection et métastases osseuses : des marchés où tout reste à faire .....	14
C. Un environnement réglementaire de plus en plus exigeant .....	19
<b>IV. MAITRISE DE L'ENSEMBLE DE LA CHAINE DE VALEUR</b>	<b>20</b>
A. Une maîtrise de l'outil de production gage de qualité .....	20
B. Une stratégie de distribution différente en France et à l'international .....	21
<b>V. PERSPECTIVES FINANCIERES PLUS MESURABLES MAIS DEPENDANTES DE LA REACTIVITE DES ORGANISMES NOTIFICATEURS</b>	<b>23</b>
A. Un chiffre d'affaires qui sera porté essentiellement par le déploiement des gammes Céramil®. 23	
B. Une croissance qui nécessitera encore de lourds investissements .....	24
C. Des besoins en capitaux pour accompagner la croissance .....	26
<b>VI. UN POTENTIEL QUE TRES PARTIELLEMENT PRIS EN COMPTE DANS LES COURS</b>	<b>27</b>
A. Approche par la somme des cash-flows actualisés .....	27
B. Approche par les comparables boursiers .....	28
<b>VII. ANNEXES</b>	<b>29</b>
A. Données financières .....	29
B. Historique	30
C. Equipe dirigeante .....	31
<b>VIII. DISCLAIMER</b>	<b>32</b>

## I. L'essentiel

Le métier	Evènements récents																		
<p>Fondée en 2005 par André KERISIT (Président), I.Ceram, à l'origine positionnée dans la conception et la fabrication d'implants orthopédiques « classiques », développe aujourd'hui des gammes innovantes en céramique poreuse.</p> <p>Cette nouvelle génération d'implants qui peut être chargée en antibiotiques ou anti-tumoraux vise les marchés très porteurs de l'infectiologie et de l'oncologie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017 : Pose d'un premier implant chargé dans un fémur</li> <li>• 2016 : validation du protocole STOIC, confirmation des cinétiques de relargage pour le couple sternum-gentamicine.</li> <li>• Novembre 2016 : première implantation mondiale d'un sternum en biocéramique Céramil® chargé en gentamicine.</li> <li>• Mars 2015 : première implantation mondiale d'un sternum en biocéramique Céramil®.</li> </ul>																		
Revenus 2016 par typologie	Revenus 2016 par géographie																		
 <table border="1"> <caption>Revenus 2016 par typologie</caption> <thead> <tr> <th>Typologie</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Implants orthopédiques</td> <td>58,4%</td> </tr> <tr> <td>Embout Protecteur de Broche (EpB)</td> <td>21,8%</td> </tr> <tr> <td>Ostéosynthèse et autres</td> <td>14,7%</td> </tr> <tr> <td>Implants orthopédiques Céramil</td> <td>4,5%</td> </tr> <tr> <td>Implant Sternum Ceramil</td> <td>0,6%</td> </tr> </tbody> </table>	Typologie	Pourcentage	Implants orthopédiques	58,4%	Embout Protecteur de Broche (EpB)	21,8%	Ostéosynthèse et autres	14,7%	Implants orthopédiques Céramil	4,5%	Implant Sternum Ceramil	0,6%	 <table border="1"> <caption>Revenus 2016 par géographie</caption> <thead> <tr> <th>Géographie</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>France</td> <td>96%</td> </tr> <tr> <td>Export</td> <td>4%</td> </tr> </tbody> </table>	Géographie	Pourcentage	France	96%	Export	4%
Typologie	Pourcentage																		
Implants orthopédiques	58,4%																		
Embout Protecteur de Broche (EpB)	21,8%																		
Ostéosynthèse et autres	14,7%																		
Implants orthopédiques Céramil	4,5%																		
Implant Sternum Ceramil	0,6%																		
Géographie	Pourcentage																		
France	96%																		
Export	4%																		
Forces	Faiblesses																		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des gammes de produits innovantes s'appuyant sur un savoir-faire reconnu et un recul clinique de 10 ans.</li> <li>• Des perspectives de développement basées sur une innovation de rupture en passe de révolutionner le marché de l'infection ostéo-articulaire et du traitement des métastases osseuses.</li> <li>• Une stratégie d'intégration verticale permettant à la société de maîtriser sa chaîne de valeur.</li> <li>• Des avancées majeures au cours des deux dernières années.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une dépendance à la réactivité des organismes certificateurs pour le lancement de ses gammes Céramil®.</li> <li>• Une force de vente qui doit encore monter en puissance.</li> <li>• Un réseau à mettre en place sur l'international.</li> <li>• Une stratégie d'intégration verticale génératrice de coûts fixes.</li> </ul>																		
Opportunités	Menaces																		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un marché de l'orthopédie structurellement en croissance.</li> <li>• Des perspectives considérables sur les marchés de l'infectiologie et de l'oncologie sur lesquels la société axe ses développements.</li> <li>• Des acteurs peu présents sur les segments innovants sur lesquels se positionne la société.</li> <li>• Des contraintes de plus en plus fortes notamment en matière d'homologation créant de puissantes barrières à l'entrée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des acteurs très significatifs ayant des moyens financiers conséquents.</li> <li>• Un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.</li> <li>• Un contrôle accru des dépenses de santé dans tous les pays.</li> <li>• Des logiques d'économies d'échelles et de réduction de coûts favorisant les acteurs significatifs.</li> </ul>																		

## II. Céramil®, une rupture technologique à l'intérêt avéré

### A. La gamme Céramil®, désormais au cœur du développement du groupe

#### 1. Une technologie qui bénéficie de 10 ans de recul médical

Historiquement positionnée sur le marché des dispositifs médicaux implantables, I.Ceram a depuis son origine développé une large gamme de prothèses orthopédiques intra-articulaires et de produits d'ostéosynthèse visant à répondre aux attentes des chirurgiens, que ce soit en prothèse de première intention ou en reprise. Si ces produits ne sont plus réellement stratégiques pour le groupe aujourd'hui, la société dispose toujours d'un éventail d'implants orthopédiques « classiques » lui permettant de répondre à une large gamme de pathologies en lien avec les besoins et attentes du marché et des chirurgiens (hanche, cheville, épaule, rachis...). L'abandon de ces fabrications n'est aucunement envisagé dans l'immédiat, car elles constituent son principal contributeur en chiffre d'affaires, lui permettant de couvrir ses frais fixes, et surtout de participer au financement de ses développements de produits novateurs. Ajoutons que ces produits historiques permettent aussi de maintenir des liens directs et récurrents avec les chirurgiens, relations qui permettent de recueillir des données précieuses sur leurs besoins et leurs attentes.

Mais très vite la société s'est intéressée à la reconstruction osseuse et à une technologie issue de travaux de recherche sur l'alumine conduits depuis 1993 par l'École Nationale Supérieure de Céramique Industrielle (ENSCI) de Limoges. Ce matériau, qui présente une structure poreuse semblable à celle de l'os, offre en effet des avantages majeurs en matière de reconstruction osseuse qui le rend particulièrement adapté à la chirurgie orthopédique et à la neurochirurgie.

Structure d'un os spongieux



Structure d'une biocéramique Céramil®



Source : société

Les essais cliniques menés depuis près de 20 ans (1<sup>ère</sup> publication en 1998) et les nombreux articles publiés par des scientifiques ont largement confirmé les qualités de ces biocéramiques qui permettent une « réhabilitation » osseuse rapide, et sont totalement intégrées à l'os à moyen terme (6 mois-1 an) avec une résistance mécanique supérieure à celle de l'os naturel. Elles sont en outre totalement bio-inertes et offrent donc une biocompatibilité optimale, contrairement aux produits d'origine animale (corail, nacre, os bovin ou humain) et aux produits de synthèse (phosphocalciques, hydroxyapatite, etc.).

Commercialisés sous la marque Céramil®, ces implants, marqués CE depuis 1997, ont fait l'objet d'un premier dépôt de brevet en 2001 et d'un renouvellement de certification en 2002, 2006 et 2011. Ils sont actuellement en cours de renouvellement de certification.

Sur la base de cette céramique poreuse à base d'alumine, I.Ceram a depuis 2005 développé une gamme d'implants de faibles volumes (1 à 2 cm<sup>3</sup>) utilisés en cales d'ostéotomie d'addition pour réaxer les membres inférieurs, en cages cervicales ou encore en comblements osseux crâniens.



Aujourd'hui, avec plus de 6 000 poses depuis son origine tant en France, qu'à l'étranger, et 350 à 400 implants vendus par an, la société dispose d'un suivi post-market qui d'une part met en évidence l'entière satisfaction des utilisateurs et d'autre part ne fait ressortir aucune déclaration de matériovigilance sur cette gamme Céramil®.

## 2. Vers une nouvelle génération d'implants, novatrice et très prometteuse

En s'appuyant sur les spécificités de cette technologie propriétaire Céramil®, le groupe va désormais aller plus loin en développant des gammes d'implants de plus gros volumes pouvant aller jusqu'à 1000 cm<sup>3</sup> à terme, ce qui permettrait de reproduire tout type d'os, mais également des implants chargés en antibiotiques et/ou en anti-tumoraux.

En effet, s'il peut être utilisé brut, ce matériau présente une porosité telle qu'il permet également de le charger en substances actives, lesquelles seront relarguées directement au cœur de l'infection ou de la tumeur, une fois implanté.

Le groupe a ainsi commencé à travailler sur la mise au point de nouvelles gammes d'implants correspondant à des indications ciblées dans le traitement de patients atteints d'infections ou de métastases osseuses pour lesquelles il n'existe actuellement pas de solution véritablement satisfaisante.



Le développement d'un implant sternal, d'un volume de 60 cm<sup>3</sup>, non-chargé et chargé constitue la 1<sup>ère</sup> étape de cette mutation

## B. Un développement sur deux axes en parallèle

### 1. Augmentation du volume des implants

Si la société a d'ores et déjà validé sa capacité à réaliser des implants de 60 cm<sup>3</sup>, en développant son implant sternal, l'enjeu pour l'entreprise est désormais de valider la capacité du matériau à être usiné sous des formes complexes, anatomiques et de manière industrielle.

Elle doit, en outre, encore poursuivre ses travaux de recherche pour valider sa capacité à réaliser et à usiner des implants céramiques d'un volume supérieur, qui permettraient de compenser des pertes de substances osseuses de gros volumes autour des articulations, afin notamment d'éviter le recours aux implants sur mesure, ou de remplacer une prothèse. Mais elle s'oriente également vers la mise au point d'os ou de portions d'os destinés à d'autres types de chirurgie que la chirurgie orthopédique, comme c'est le cas pour le sternum, qui s'adresse aux chirurgiens cardio-thoraciques.

La société travaille aussi activement au développement d'implants comprenant tant des surfaces poreuses que des surfaces lisses, qui permettraient l'usage en zones de frottement, afin de remplacer articulations.

Le groupe étudie ainsi, en collaboration avec des chirurgiens, la possibilité de développer de nouveaux implants pour la hanche, le rachis, le genou ou le pied mais également les côtes, le crâne ou la mâchoire avec une mise au point de nouveaux prototypes envisagée au cours des années à venir.

### 2. Intégration de substances actives dans la biocéramique

Parallèlement le groupe étudie différentes possibilités d'intégration de substances actives dans ses implants. En effet, le risque d'infections de prothèses articulaires demeure encore aujourd'hui un véritable problème de santé publique, associant difficultés diagnostiques et thérapeutiques et impliquant une forte morbidité et un coût élevé.

De même, malgré les progrès constants dans la prise en charge du cancer et la hausse du taux de guérison, l'envahissement du squelette est encore très présent avec des métastases osseuses détectées chez 70 à 80% des patients décédés d'un cancer.

Or, compte tenu de leur structure même, à savoir une porosité ouverte et interconnectée associée à un contrôle de la taille des pores, les biocéramiques Céramil® sont non seulement parfaitement tolérées par l'organisme mais permettent en outre de « stocker » une substance active puis de procéder à son relargage de manière contrôlée.

Si ces capacités de stockage et de relargage ont été validées tant *in vitro* que *in vivo* pour le couple sternum - gentamicine le groupe doit valider cette capacité à relarguer des molécules bioactives : antibiotiques, anti-infectieux et anti-tumoraux de manière continue et contrôlée pour chaque type d'implant et pour chaque molécule.

La société se concentre dans un premier temps sur l'infectiologie, en ciblant prioritairement les molécules les plus utilisées par les chirurgiens (Gentamicine et Vancomycine) en lien avec le type de bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les blocs.

### Cartographie des potentiels antibiotiques

Déjà utilisé	Aminosides				Glycopeptide				Lipopeptide				Fluoroquinolones				Désactinamide		Béta-lactamines				Pénème
	Gentamicine	Vancomycine	Daptomycine	Colimycine	Ac. fucidique	Linezolid	Fosfomycine	Ofloxacin	Levofloxacin	Iprofloxacin	Moxifloxacin	Temocilline	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefuroxime	Ceftaroline	Ertapenem						
Bactéri-cide/statique	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide						
<b>Gram +</b>																							
Staphylococcus aureus Meti-S	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	75	75	100	100	100						
Staphylococcus aureus Meti-R	90	100	100	100	75	75	75	75	75	75	75	0	0	0	0	100	0						
Staphylocoque Coag - Meti-S	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	75	75	100	100	100						
Staphylocoque Coag - Meti-R	90	100	100	100	75	75	75	75	75	75	75	0	0	0	0	100	0						
Streptocoque	0	100	100	100	0	100	0	100	0	100	0	0	100	100	100	100	75						
Enterocoque	0	100	100	100	0	75	0	50	0	50	0	0	0	0	0	0	0						
Anaérobies	0	100	100	100	0	50	0	50	0	50	0	0	0	25	0	0	100						
<b>Gram -</b>																							
E. coli	90	0	0	0	75	75	75	75	75	75	100	75	75	75	75	75	100						
Proteus spp.	90	0	0	0	75	75	75	75	75	75	100	75	75	100	75	75	100						
Klebsiella pneumoniae	75	0	0	0	75	75	75	75	75	75	100	75	75	75	75	75	100						
Pseudomonas spp.	75	0	0	0	0	0	0	75	0	75	0	0	0	75	0	0	0						
<b>Divers</b>																							
Déjà utilisé	Rifampicine	Doxycycline	Clindamycine	Colimycine	Ac. fucidique	Linezolid	Fosfomycine																
Bactéri-cide/statique	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul cide	Oul static	Oul cide																
<b>Gram +</b>																							
Staphylococcus aureus Meti-S	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0						
Staphylococcus aureus Meti-R	75	25	25	0	50	100	50	100	50	100	50	0	0	0	0	0	0						
Staphylocoque Coag - Meti-S	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0						
Staphylocoque Coag - Meti-R	75	25	25	0	50	100	50	100	50	100	50	0	0	0	0	0	0						
Streptocoque	100	50	75	0	0	100	75	100	75	100	75	0	0	0	0	0	0						
Enterocoque	50	50	25	0	0	100	50	100	50	100	50	0	0	0	0	0	0						
Anaérobies	50	25	100	0	0	100	25	100	25	100	25	0	0	0	0	0	0						
<b>Gram -</b>																							
E. coli	0	75	0	100	0	0	0	100	0	0	100	0	0	0	0	0	0						
Proteus spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0						
Klebsiella pneumoniae	0	75	0	100	0	0	0	100	0	0	75	0	0	0	0	0	0						
Pseudomonas spp.	0	0	0	100	0	0	0	50	0	0	50	0	0	0	0	0	0						

NOTES

Source : Société

Même si 95% des infections de l'os sont en lien avec des bactéries de type Gram + (source société), le groupe a travaillé en priorité sur la Gentamicine qui agit tant sur les bactéries dites Gram + (ex : staphylocoques) que Gram - (*E. coli*), contrairement à la Vancomycine qui n'agit que sur les Gram +.

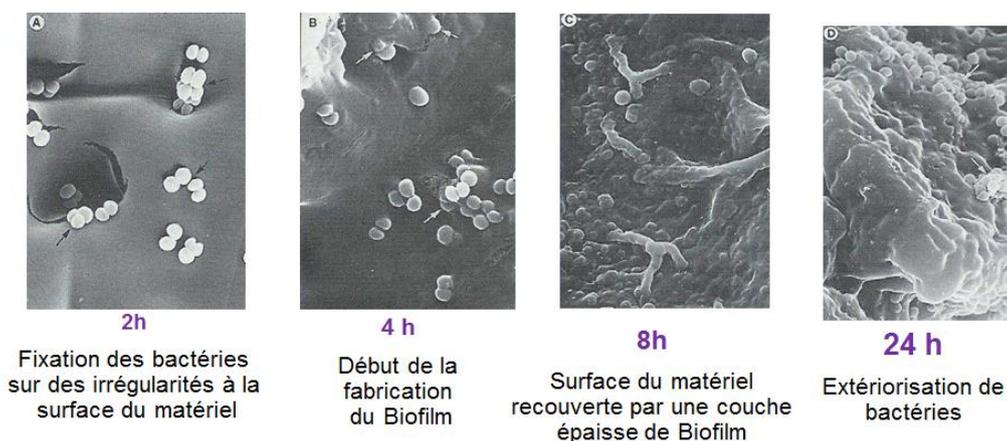
Mais la difficulté pour un lancement au niveau mondial consistera à prendre en compte une résistance aux antibiotiques différente selon les pays et la manière dont la médecine a été pratiquée. Toutefois, les études montrent que la résistance à la Gentamicine est faible tant en France qu'aux Etats-Unis. Le chargement de cette molécule est donc particulièrement bien adapté à un développement mondial.

Le groupe élargira donc dans un deuxième temps le spectre à d'autres molécules, voire à des associations de molécules pour augmenter l'efficacité de l'antibiothérapie.

Elle poursuivra ensuite ses recherches sur les anti-tumoraux.

### 3. avec pour objectif d'éradiquer l'infection avant la constitution du biofilm par la bactérie

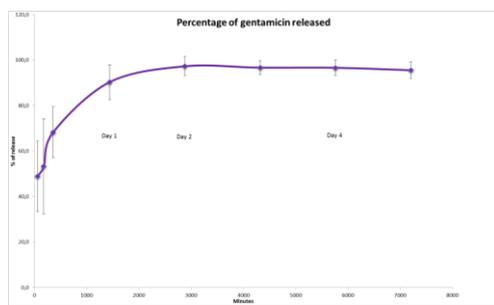
Le biofilm est une matrice extracellulaire produite par les bactéries qui agit comme une barrière et entraîne une diminution de la pénétration des antibiotiques et une diffusion hétérogène de ceux-ci. Or la fabrication de ce biofilm est très rapide et 24 heures après la fixation des premières bactéries tout traitement antibiotique devient moins efficace et nécessite une concentration élevée.



Source : Société

Il faut donc agir très vite. Le fait d'intégrer la molécule dans l'implant permet cette réactivité. En agissant comme un cheval de Troie elle permet d'éradiquer la bactérie, au cœur de l'infection, avant le début de la fabrication du biofilm.

Cinétique de relargage d'un sternum chargé in vitro



Source : société

Cet apport massif *in situ* d'antibiotiques, agit à titre préventif, en évitant l'infection lors de la mise en place de l'implant, et potentiellement à titre curatif, en améliorant l'activité de l'antibiothérapie.

Pour autant la société souhaite rester dans le domaine de la prophylaxie (prévention de l'infection) qui nécessite uniquement un marquage CE et pas une AMM comme dans le domaine thérapeutique. C'est pourquoi la cinétique de relargage est très rapide dans les 1<sup>ères</sup> heures en restant similaire à celle de colonisation des bactéries afin d'éviter la création du biofilm.

### 4. Des recherches qui s'appuient sur des équipes multiples

- Un réseau de concepteurs réputés

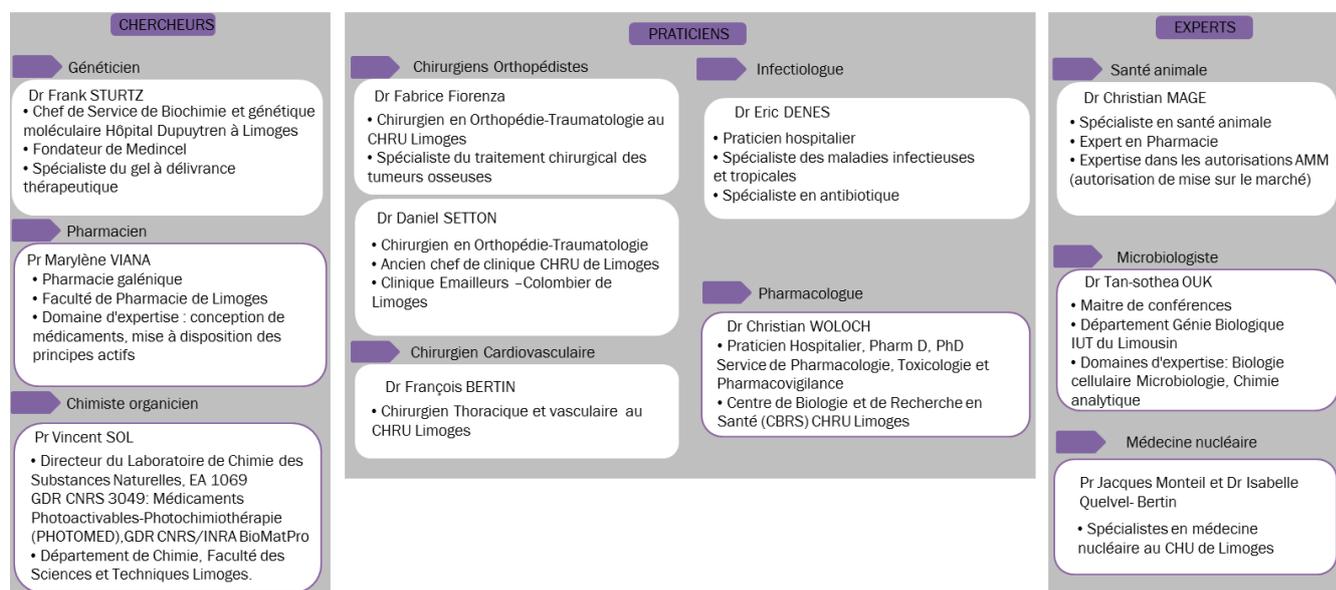
Depuis la création de la Société, la qualité des produits et des gammes trouve son origine dans la proximité relationnelle qui unit I.Ceram aux équipes de chirurgie orthopédique françaises et, depuis le lancement des nouveaux produits Céramil®, aux équipes de chirurgie cardio-thoracique. Le premier moteur de l'innovation interne est en effet l'étude de cas cliniques et l'écoute des besoins des praticiens au bloc opératoire.

La société s'appuie notamment sur les compétences d'un réseau de concepteurs français constitué de Médecins et Professeurs de renom, issus de Cliniques, d'Hôpitaux ou de Centres Hospitaliers Universitaires pour concevoir et mettre sur le marché ses gammes de produits.

Pour les brevets dont les inventeurs sont des chirurgiens ou des praticiens, une politique de contractualisation a été mise en place. Les droits sont transférés à I.Ceram, qui assure l'exploitation et reverse une redevance à l'inventeur. La rémunération des inventeurs est définie pour chaque contrat conclu avec ces derniers. La valeur totale des royalties est généralement comprise entre 3 et 6% du chiffre d'affaires généré, ce taux est ensuite partagé entre les inventeurs. En moyenne les royalties représentent 4% du chiffre d'affaires.

- Un comité scientifique et des partenariats renforcés

Si la société s'est depuis plusieurs années dotée d'un comité scientifique composé de praticiens en orthopédie, infectiologie, génétique... pour crédibiliser sa démarche scientifique, celui-ci s'est, depuis deux ans, étoffé de chercheurs (pharmacien et chimiste, médecins nucléaires), de praticiens (pharmacologue), d'experts (microbiologistes) pour accompagner la direction que prend le groupe.



Source : société

Outre ses partenariats historiques avec le Laboratoire Céramique, le Centre National de la Recherche Scientifique, le Laboratoire de l'université de Limoges et le Centre de Transfert Technologique Céramique, I.Ceram a récemment signé un contrat de collaboration stratégique avec le CSPBAT de l'Université Paris 13. Cet accord vise notamment à améliorer la vitesse d'ostéointégration par un greffage de polymère.

- Un labo intégré avec une équipe scientifique étoffée et de nombreux brevets déposés

Le groupe dispose également de son propre laboratoire et a également très largement étoffé son équipe scientifique au cours des deux dernières années pour faire face au défi du lancement de ses produits innovants.

Le laboratoire, dirigé par le Docteur Eric Denes, spécialiste renommé, médecin infectiologue et membre du Comité Scientifique de la société depuis sa création en 2013, est aujourd'hui composé de quatre Docteurs en sciences, aux compétences complémentaires, spécialisés en 1/ biologie 2/ matériaux - céramique et traitement de surface 3/ infectiologie 4/ culture cellulaire. Cette équipe pluridisciplinaire permet à I.Ceram de réaliser les différentes étapes de préparation des poudres, de mise en forme, de séchage puis de frittage et de chargement en molécules actives des implants céramiques mais également l'ensemble des analyses sur le relargage. Ainsi, le groupe reste maître de l'ensemble des savoir-faire et secrets de fabrication nécessaires à l'aboutissement de son projet.

Cette équipe pluridisciplinaire, associée au Comité scientifique dispose de l'ensemble des compétences pour permettre au groupe de poursuivre ses travaux de recherche et développer ses nouvelles gammes de produits Céramil® de l'idée à l'utilisateur final.

La société I.Ceram s'appuie également sur les brevets dont elle est propriétaire et en particulier sur le brevet Céramil®, dont la technologie est à l'origine issue des travaux de l'École Nationale Supérieure de Céramiques Industrielles (ENSCI), délivré le 12 novembre 2004 et repris par l'actuelle société. La propriété industrielle sur la technologie Céramil® a été renforcée par un second brevet déposé en date du 25 novembre 2013 et enregistré sous la référence 13/02-739.

Outre le brevet Céramil®, I.Ceram a, depuis 2006, déposé une douzaine de brevets afin de valider ses différentes innovations produits. Trois brevets sont aujourd'hui au cœur du développement du groupe : celui portant sur le matériau Céramil®, protégé en France, et deux brevets déposés plus récemment visant le sternum (forme) et le chargement de molécules. Ces brevets, compte tenu de leur portée mondiale ont été déposés en Europe, aux USA et en Chine.

La Société prévoit de continuer à consacrer une part significative de ses ressources à la recherche et au développement notamment pour continuer à étoffer ses gammes de produits Céramil® et à développer de nouveaux couples produits/molécules tant dans le domaine de l'infectiologie que de l'oncologie. Le groupe poursuivra également ses dépôts de brevets autour de son savoir-faire sur la céramique avec une portée mondiale.

## C. 2016-2017, années charnières qui ont permis de valider la technologie

### 1. Premiers succès très prometteurs pour la gamme Céramil®

- Huit poses réussies, pour son sternum en biocéramique non chargé, dont trois hors CHU de Limoges et une étude multicentrique en cours

Le 19 mars 2015 a eu lieu au CHU de Limoges la première implantation mondiale d'un sternum en biocéramique Céramil® sur une patiente ayant développé une tumeur au sternum suite à un cancer du sein.

Après le succès de cette première implantation, quatre autres implantations de sternums non chargés ont eu lieu au CHU de Limoges avec le même succès.

La quatrième implantation, réalisée en mars 2016 soit un an après la première pose, s'est inscrite dans le cadre d'une étude multicentrique ou protocole STOIC. Cette étude, portée par le CHU de Limoges et le Dr François Bertin, premier chirurgien à avoir implanté un sternum CÉRAMIL®, a pour objectif de mesurer l'efficacité du remplacement du sternum par la pose d'un implant sternal CÉRAMIL® auprès de 3 patients implantés.

La 2<sup>nd</sup>e implantation dans le cadre de ce protocole et la 1<sup>ère</sup> hors CHU de Limoges a eu lieu à Reims en novembre 2016, sur une patiente atteinte de métastase osseuse, suivi d'une troisième implantation effectuée à la clinique Saint-George de Nice.

Le suivi des patients qui doit durer 2 ans, avec des contrôles réguliers, montre d'ores et déjà à ce stade que tous les implantés se portent bien.

Au total, 8 sternums CERAMIL® non chargés ont été implantés dont 3 dans le cadre du protocole STOIC. La première implantation ayant été réalisée en mars 2015, la société dispose donc désormais de près de 3 ans de recul clinique concernant cet implant.

- Un prix de vente validé pour le sternum non chargé

Fort de son 1<sup>er</sup> succès, l'hôpital de Reims a réalisé une seconde pose, hors protocole. Outre le fait que cette demande démontre qu'une fois testé le produit devient un référence, elle permet également de valider que le prix de vente est conforme à ce qui avait été envisagé.

- Une confirmation des cinétiques de relargage validée *in vitro* et *in vivo* par les 1<sup>ères</sup> implantations réussies de sternums chargés

Parallèlement la société a poursuivi ses recherches sur une céramique chargée. Après avoir validé *in vitro*, la cinétique de relargage de ses implants chargés en gentamicine pour des volumes de 1cm<sup>3</sup>, I.Ceram a validé cette cinétique de relargage pour des implants d'un volume de 10 cm<sup>3</sup>, 34 cm<sup>3</sup> et 60 cm<sup>3</sup> marquant une première étape significative vers son objectif de fabriquer à terme des implants d'un volume pouvant atteindre 1 000 cm<sup>3</sup>.

Les premières expérimentations animales ont confirmé la bonne intégration des implants sur un os infecté, d'une part, et la cinétique de relargage médicamenteux d'autre part. La société a pu réaliser à l'issue de ces expérimentations et des résultats obtenus, ses 2 premières implantations sur l'homme de sternums chargés en gentamicine, en avance sur son plan de développement.

Autorisée à titre dérogatoire par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), la pose de ces sternums ont eu lieu en juin et en octobre 2016 au CHU de Limoges et ont été réalisées par le Docteur François Bertin.

Les deux patients implantés, dans un état critique, présentaient une médiastinite (infection à l'arrière du sternum) et étaient hospitalisés depuis plusieurs mois avec des chances de guérisons extrêmement minces.

Suite à ces interventions, les deux patients ont pu sortir de l'hôpital après seulement trois semaines, et ont recouvré leur autonomie et présentent des capacités respiratoires totalement restaurées.

Ces premières implantations *in vivo* valident d'une part, que la dose administrée en local est fortement élevée par rapport à la dose requise pour éradiquer la bactérie au cours de la 1<sup>ère</sup> heure, et encore très importante après 24 heures, mais démontrent également et surtout que parallèlement la concentration dans le sang est très faible et qu'il n'y a aucun risque de surdosage pour le patient. Ces études valident donc définitivement la cinétique de relargage pour le couple sternum-gentamicine.

#### Analyse de la cinétique de relargage sur les patients opérés

		Concentration (mg/L)						
	Loaded dose		H1	H3	H6	H12	H24	H48
# 1	225 mg	Blood	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
# 2	356 mg	Blood	< 0,5	0,6	0,6	< 0,5	< 0,5	
		Local	>175 x required dose				>50 x required dose	

With PK/PD parameter of  $C_{max}/CMI > 8$  and an MIC of 1 mg/L

Source : société

La société a également commencé ses tests sur d'autres molécules et a d'ores et déjà validé, *in vitro*, la cinétique de relargage pour un autre antibiotique, la vancomycine.

Elle est, en outre, entrée dans une phase de préparation de son étude multicentrique ISBA, visant à évaluer l'impact d'un implant sternal en Biocéramique chargée en gentamicine sur la survie à 6 mois des patients atteints de médiastinite post-opératoire en échec thérapeutique. Les premières poses sont prévues courant 2018 pour s'achever en 2021. Cette étude (étude non comparative de phase II) portera sur 17 patients et sera menée conjointement par 6 à 8 centres spécialisés en chirurgie thoracique et coordonnée par le CHU de Limoges.

- Une première étape franchie sur d'autres parties du squelette

Le groupe a également marqué une nouvelle avancée dans son développement avec la 1<sup>ère</sup> pose d'un implant Céramil® chargé dans un fémur. Implanté cet été sur un patient jeune qui présentait une infection osseuse chronique au niveau du fémur, suite à une fracture ouverte, cet implant Céramil® chargé en gentamicine a permis de stopper l'infection et s'intègre progressivement à l'os.

Cette implantation démontre bien que le potentiel de la technologie ne se résume pas au sternum et qu'elle adresse l'ensemble du marché de l'infection osseuse, quelle que soit la partie d'os touchée.

## 2. Une notoriété accrue par un fort relais médiatique

Ces succès, et les avancées thérapeutiques qu'ils représentent ont été très médiatisés que ce soit dans la presse écrite locale ou nationale ou à la télévision avec des reportages réalisés pour le Journal télévisé de TF1 et de France 3. Ces relais médiatiques sont très importants et contribuent à accroître la notoriété du groupe.

## 3. Mais un « time to market » non maîtrisé en raison du délai d'obtention des certifications

La mise sur le marché des implants est soumise à l'obtention d'un marquage CE. Cette obtention est propre à chaque indication et fera donc l'objet d'une nouvelle demande pour chaque nouvel implant. En outre pour les implants chargés, la société doit obtenir un marquage spécifique pour chaque couple implant/molécule.

La société a ainsi déposé en juin 2016 un dossier en vue d'obtenir le marquage CE de son implant sternal non chargé. La société espérait son obtention au premier trimestre 2017, mais le dossier a pris du retard pour des raisons purement administratives liées au contrôle de « l'organisme notifié » par la Commission Européenne.

S'il n'est pas imputable au groupe et ne remet pas en question l'obtention du marquage CE, qui devrait être obtenu très prochainement, toutes les étapes ayant été validées, ce retard a néanmoins eu des conséquences sur l'activité du groupe en décalant la commercialisation de cet implant.

I.Ceram reste toutefois confiante quant à une obtention rapide, et est dans les starting-blocks pour lancer la commercialisation de son implant.

Le sternum chargé en gentamicine, quant à lui, devrait faire l'objet d'une demande de marquage CE dès 2018 avec une obtention espérée en 2019-2020.

### III. Qui permet de s'extraire des contraintes du marché de l'orthopédie « classique » et d'élargir les perspectives de développement

Avec sa technologie Céramil®, I.Ceram dispose d'un matériau qui lui ouvre des voies de développement considérables en ciblant tant les marchés de l'orthopédie classique que ceux à très forte valeur ajoutée de l'infectiologie et de la lutte contre les métastases osseuses.

#### A. Un marché de l'orthopédie de plus en plus contraint

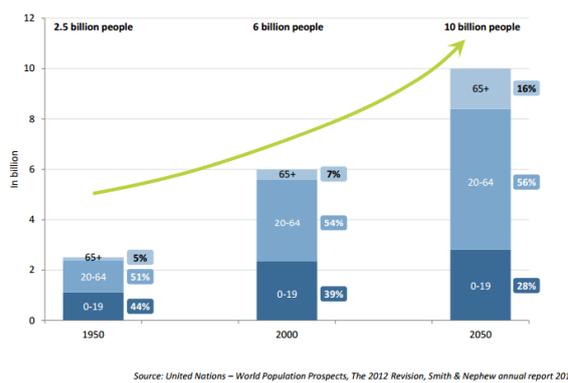
##### 1. Une tendance qui reste structurellement porteuse

Selon une étude de mars 2017 de Xerfi, le marché de l'orthopédie reste très porteur, lié à des moteurs sociodémographiques particulièrement favorables mais également aux avancées de la médecine et des innovations des fabricants qui permettent d'étendre les interventions chirurgicales aux personnes de tout âge et aux patients à différents niveaux de risque. « Les progrès de l'anesthésie et l'allègement des techniques opératoires ont ainsi permis une forte hausse des poses de prothèses de hanche et de genou, notamment chez les plus de 85 ans. Et les applications potentielles des dernières technologies médicales (imagerie, robots d'assistance, etc.) dans l'activité chirurgicale laissent encore augurer une progression de la demande en implants ».

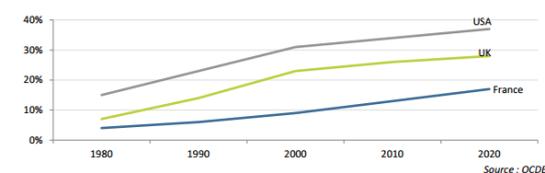
Plus précisément la croissance du marché sera largement soutenue par l'augmentation de l'accès aux soins dans les pays émergents mais également par le vieillissement des populations des pays industrialisés ainsi que par la prévalence, dans ces pays, des affections de longues durées telles que le diabète et l'obésité, alimentées par la sédentarisation et la croissance des conduites à risque (consommation d'alcool, de tabac, de drogues, sports extrêmes).

En effet, le vieillissement de la population s'accompagne d'un développement de l'arthrose, notamment chez les personnes de plus de 60 ans, générant une hausse de la demande en prothèses du genou et de hanche.

L'obésité, quant à elle, en forte croissance notamment au sein des pays les plus développés entraîne une usure prématurée des articulations et des os qui se traduit également par un besoin d'opération plus fréquent.



#### Obesity in developing countries % of inhabitants



Source : Avicenne Research & Analysis 2015

La démocratisation et l'élargissement de la gamme de produits offerts par les fabricants, permettant de traiter un plus grand nombre de patients, ainsi que le développement du marché de la révision, seront également des facteurs de soutien du marché.

Compte tenu de tous ces éléments, la croissance mondiale attendue devrait être de l'ordre de 3,8% par an en moyenne à horizon 2022 pour un marché mondial estimé à 44,1Mds\$ (source : Xerfi).

Pour autant ce marché est aujourd'hui soumis à des contraintes de plus en plus fortes conduisant les acteurs à être dans des logiques d'économie d'échelle et de réduction de coûts et favorisant le développement de grands groupes mondiaux et la concentration du secteur.

## 2. Mais des politiques de remboursement de plus en plus tendues

Si ce marché reste en croissance et bénéficie globalement d'une bonne visibilité, les fabricants doivent néanmoins faire face à un certain nombre de contraintes qui pèsent sur leurs performances, à commencer par des tarifs de remboursement en baisse.

En effet, si les systèmes de remboursement et de paiement des soins médicaux varient sensiblement d'un pays à l'autre, une constante demeure dans tous les pays, avec une tendance à un contrôle accru des dépenses de santé, conduisant à une réduction des taux de remboursement des traitements.

Les prix des prothèses étant largement basés sur les tarifs de remboursement accordés par les systèmes de santé, ceux-ci seront donc plutôt tirés à la baisse dans les années à venir. Cette tendance a d'ailleurs commencé en France, où les prothèses sont remboursées à 100 % selon une grille tarifaire nommée «LPPR» (Liste des Produits et Prestations Remboursables).

Or, face à la forte hausse des volumes, les autorités publiques ont tenté de juguler la hausse des dépenses de santé via des baisses tarifaires pour les prothèses de hanche et de genou depuis 2013. Si celles-ci ont été en grande partie annulées par le Conseil d'État, cette tendance devrait néanmoins perdurer et témoigne de la volonté des pouvoirs publics de réguler davantage les dépenses en Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) en utilisant tous les leviers possibles (baisses tarifaires, radiations de produits de la liste, révision des lignes génériques, etc.).

Ces mesures ont corrélativement entraîné une baisse des prix de vente de ces dispositifs pour les fabricants, du fait que les établissements de santé privés achètent les prothèses au prix de remboursement. Les hôpitaux publics, quant à eux, organisent des appels d'offres selon le Code des marchés publics en vigueur en France.

## 3. Une pression sur les prix de plus en plus forte

Les industriels sont également confrontés à une pression sur les prix de plus en plus forte. En effet, pour faire face à la restriction de leurs budgets, les hôpitaux s'appuient de plus en plus sur de puissants groupements d'achats, qui tirent les prix vers le bas.

Autrefois cantonnés à quelques domaines restreints, ces groupements d'achats montent en puissance et interviennent désormais dans tous les domaines de l'achat hospitalier, y compris les DMI, encouragés par le ministère au travers du plan d'optimisation des achats qui soutient des projets de mutualisation et d'optimisation, notamment ceux qui consistent à grouper les achats aux niveaux national ou régional.

En outre, le regroupement des établissements de santé s'accélère, tant dans le secteur public que privé entraînant une mutualisation et une optimisation des achats qui intensifient encore la pression sur les prix. Ce mouvement devrait encore s'accélérer avec, depuis le 1er juillet 2016, le rassemblement d'hôpitaux dans des groupements hospitaliers de territoire (GHT).

Si ces groupements conduisent à tirer les prix vers le bas, pour améliorer les marges des hôpitaux, au détriment de celles des fabricants, ce phénomène reste encore pour l'instant limité, mais la menace est sérieuse, et la société estime que les remises peuvent aller de 10 à 30% dans les hôpitaux contre 0 à 5% dans les cliniques privées.

## 4. Favorisant les gros acteurs et la concentration du secteur

Cette massification des achats, tant en France que dans le monde, rendent indispensables les regroupements d'industriels pour atteindre une taille critique et réaliser des économies d'échelle. Les opérations de fusions-acquisitions se sont ainsi multipliées et les challengers, dont l'offre est plus étendue, personnalisée et attractive avec des services de haut niveau, ont gagné du terrain face aux leaders.

Le marché reste néanmoins encore dominé par de grands groupes mondiaux, principalement d'origine américaine ( J&J, Depuy et Synthes, Zimmer, Biomet, Medtronic, Stryker...) qui cumulent environ 65% des ventes réalisées dans le monde aux cotés desquels gravitent une multitude de PME plus ou moins spécialisées de moins de 500 M€ de chiffres d'affaires, tant étrangères (ex: Aesculap en Allemagne, Mathys Médical en Suisse, DJO Surgical aux Etats-Unis), que françaises parmi lesquelles Amplitude, le Groupe Lepine, Ceraver, Aston Medical, FH Orthopedics, Implanet, etc.

## 5. Un ensemble de contraintes qui ne touchent pas la gamme Céramil®

Le segment des céramiques et en particulier celui de la délivrance pharmaceutique, objet des développements actuels de la société, est beaucoup moins exploité et I.Ceram bénéficie sans aucun doute d'un avantage concurrentiel dans ce domaine.

En outre, compte tenu de la spécificité de ses produits, la gamme Céramil® ne devrait pas entrer dans le champ des produits nomenclaturés pour le remboursement. En effet, certains DMI qui apportent une forte amélioration du service rendu sortent du champ des GHS et sont inscrits sur une liste « en sus », leur prise en charge vient donc en sus des prestations d'hospitalisation, et leur prix de remboursement est déterminé en fonction de critères médico-économiques qui incluent le bénéfice du service rendu et les économies potentielles pour l'Assurance-maladie.

La société estime ainsi que son sternum non chargé pourrait être vendu 7000€, un prix qui a été validé lors de ses premières ventes.

Par ailleurs avec ces nouveaux implants, la société adresse un marché et une population de chirurgiens beaucoup plus large qui s'étend aux chirurgiens thoraciques et cardiovasculaires.

## B. Infection et métastases osseuses : des marchés où tout reste à faire

De par sa capacité à véhiculer les molécules actives et à les délivrer au cœur même du site infecté, et ses propriétés de réhabilitation osseuse, l'implant Céramil® constitue une véritable innovation de rupture très prometteuse, tant dans le traitement des infections que des tumeurs osseuses.

### 1. L'infection prothétique, un risque non négligeable

Bien que les techniques chirurgicales avec pose de matériel prothétique ont révolutionné le traitement des pathologies articulaires dégénératives ou inflammatoires, l'infection de prothèse ostéo-articulaire demeure une complication non négligeable, tant au niveau individuel qu'en termes de santé publique.

Le risque infectieux est, en effet, une complication grave qui impose le plus souvent une ré-intervention et peut dans les cas les plus extrêmes conduire à l'amputation. S'il reste modéré lors d'une première implantation de prothèse articulaire (inférieur à 1% pour les prothèses de hanche et d'épaule, inférieur à 2% pour les prothèses de genou et inférieur à 9% pour les prothèses de coude), il augmente en revanche considérablement lors d'ostéosynthèse notamment sur fractures ouvertes (5 à 10% des implants d'ostéosynthèse vont s'infecter, avec une incidence des infections après ostéosynthèse pour fractures fermées généralement plus basse (0,5-2%), tandis qu'elle peut s'élever à plus de 30% pour la fixation de fractures ouvertes de stade III) et lors de chirurgie de reprise.

La contamination peut avoir lieu au cours de l'opération et peut être influencée par la durée de l'intervention mais également par l'état de santé du patient, avec des facteurs de risques aggravants tels que le diabète, les maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, lupus), les traitements immunosuppresseurs, l'obésité, l'utilisation d'anticoagulant, la tabagie ou encore la présence d'une tumeur.

Mais certains facteurs peuvent également favoriser l'infection *a posteriori* tels que la chimiothérapie, certains traitements de fond qui engendrent une baisse des défenses immunitaires, le diabète ou encore l'obésité.

En cas d'infection, un traitement chirurgical est quasiment toujours nécessaire pour nettoyer le site infecté et peut être pratiqué en plusieurs interventions. Or toute réintervention augmente le risque d'infection comme le montre le tableau ci-dessous.

### Incidence des infections sur matériel implanté

Types d'interventions	Sans antécédent septique	Première reprise	Seconde reprise et suivante	Incidence totale
Prothèse totale de hanche (PTH)	0,7%	1,2%	2,6%	0,9%
Prothèse articulaire de hanche (hors PTH)	1,1%	2,2%	2,9%	1,6%
Prothèse articulaire de genou	0,4%	0,6%	2,3%	0,6%
Autres prothèses articulaires	0,7%	1,5%	1,4%	1,0%

Source : Document de Base société

La technologie d'I.Ceram apporte une véritable solution pour éradiquer ce phénomène même en dehors de tout chargement en antibiothérapie. En effet, de par sa capacité d'intégration à l'os, l'implant Céramil® évite la réintervention et par conséquent les risques d'infection qui y sont liés et présente un rapport coût/bénéfice bien meilleur que les autres solutions actuelles.

Le taux d'infection après implantations de prothèses et ostéosynthèses qui devrait poursuivre son augmentation dans les années à venir, en lien direct avec la croissance du marché, associé à une augmentation de la population à risque (vieillesse, augmentation du taux de prévalence aux facteurs aggravants : diabète, obésité...), ouvre à I.Ceram une voie de développement considérable.

## 2. Des métastases osseuses portées par la hausse du nombre de cancers

Avec 12 à 14 millions de nouveaux cas chaque année dans le monde, le cancer est un véritable fléau, en France, et dans la plupart des pays développés, qui représentent 43% des nouveaux cas annuels. Les causes principales de l'augmentation restent comme pour de nombreuses pathologies liées 1/ à l'augmentation et au vieillissement de la population 2/ à des facteurs comportementaux (activité physique, alimentation, tabagisme et consommation alcoolique, exposition au soleil, etc.) et environnementaux (pollution...) mais également 3/ à l'amélioration des techniques de diagnostic et de dépistage. Par extrapolation, les experts estiment qu'il pourrait y avoir 26 millions de nouveaux cas et 17 millions de décès annuels dans le monde à horizon 2030.

Issues d'un cancer principal, les métastases (localisation secondaire de cellules cancéreuses pouvant être locorégionales ou à distance de la tumeur principale), sont donc vouées à se développer, en lien avec l'évolution du nombre de cancers.

Selon une étude relayée par « info cancer », les métastases osseuses sont les plus fréquentes des métastases avec une prévalence très importante chez l'adulte de plus de 40 ans. Elles sont notamment une complication fréquente de certains cancers comme celui du sein ou de la prostate.

En effet la fréquence des métastases osseuses est de 50% à 80% en cas de cancer du sein, 65% à 75% en cas de cancer de la prostate, 30% à 50% en cas de cancer du rein et du poumon et de 40 à 60% en cas de cancer de la thyroïde. Or, parallèlement à la hausse du nombre de cancers, on constate une baisse du nombre de cancers les plus agressifs (œsophage, estomac, ORL) alors que les cancers ayant la plus forte incidence de métastases osseuses (sein, colon, poumon et prostate) ont nettement augmentés.

Le cancer du sein représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes et est celui le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes (1,7 millions de femmes diagnostiquées avec un cancer du sein chaque année). Et selon les dernières études de l'IARC 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%. Quant à celui de la prostate, il représente 1,1 millions de nouveaux cas par an.

### Taux de métastases osseuses en fonction du type de cancer

Localisation	Incidence	Révéléateur de la maladie	Aspect à la radiographie
Sein	50 à 80 %	10 %	Lytique ou condensant
Prostate	65 à 75 %	30 %	Condensant
Thyroïde	40 à 60 %	2 %	Lytique
Rein	30 à 50 %	10 %	Lytique
Poumon	30 à 50 %	20 %	Lytique
Digestif	5 %	5%	Lytique
Autres		13 %	Lytique ou condensant

#### LES MÉTASTASES OSSEUSES, EN RÉSUMÉ....

- Ce sont les plus fréquentes des métastases
- Plus des deux tiers ont pour origine le cancer du sein, du poumon, de la prostate, du rein, de la thyroïde
- C'est près de moitié des localisations secondaires des cancers et apparaissent chez 30 à 70 % des patients

Source : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/cancers-secondaires-des-os/epidemiologie.html>

Ainsi, l'envahissement du squelette par les métastases osseuses concernerait 30% à 70% des patients malgré les progrès constants réalisés dans la prise en charge du cancer et la hausse du taux de guérison. On constate en outre la présence de métastases osseuses chez 70 à 80% des patients qui décèdent d'un cancer et plus de 90 % des décès liés au cancer sont déterminés par l'expansion des cellules malignes aux organes vitaux.

Ces métastases osseuses sont responsables de complications douloureuses et invalidantes qui altèrent la qualité de vie des patients, d'autant que l'atteinte par des métastases osseuses est le plus souvent multiple, l'atteinte d'un seul os étant rare (5 à 10%).

Bien que les cancers soient de mieux en mieux guéris, le pronostic des patients atteints de métastase(s) au moment du diagnostic ou lors d'une rechute reste à ce jour très mauvais (moins d'un an d'espérance de vie pour un patient atteint d'un cancer des poumons et présentant des métastases osseuses, contre 36 mois pour un patient ayant un cancer des poumons sans métastase).

Suivant les chiffres donnés par l'IARC on peut estimer que d'ici 2020, c'est environ 9,8 millions de patients qui seront atteints de métastases osseuses chaque année, dont près de 2,6 millions qui développeront des fractures pathologiques.

### 3. Le marché spécifique du sternum

Premier os de gros volume développé avec la technologie Céramil®, l'implant sternal en biocéramique adresse, avec ses versions chargées et non chargées, tant le segment de l'infectiologie que celui de l'oncologie. Ce marché de niche est pour autant porteur car aucune solution véritablement satisfaisante n'est aujourd'hui présente sur le marché.

L'infection du sternum apparaît essentiellement à la suite d'une intervention cardiaque. Selon les données recueillies par la société, le nombre d'interventions chirurgicales dans ce domaine dépasserait le million par an dans le monde et les médiastinites post-opératoires représentent entre 0,4% et 5% des opérations, selon les études.

Cette infection est une complication redoutable tant pour le patient que pour chirurgien. Non traitée, la survie est quasi-nulle, et traitée de manière classique, la mortalité est d'environ 17%. Ce type d'infection devrait être amené à se développer sous l'effet de la hausse des interventions cardiaques.

### Risque d'infections sternales post opératoire

	USA	France	Europe élargie	Japon	Australie	Total
Chir cardiaque	500000	35000	259250	60000	200000	
<b>Médiastinite</b>						
Risk 0,5%	2500	175	1296	300	1000	<b>5096</b>
Risk 5%	25000	1750	12962,5	3000	10000	<b>50963</b>
<b>Destruction sternum</b>						
Risk 0.5 % - 30%	750	52,5	388,8	90	300	<b>1581</b>
Risk 5 % - 30%	7500	525	3888,75	900	3000	<b>15814</b>

Source : société

Dans ce domaine I.Ceram a d'ores et déjà démontré au travers de ces 10 poses de sternums chargés et non chargés qu'il apportait une avancée considérable dans le traitement de cette pathologie et la survie des patients. Il est le seul acteur connu à pouvoir proposer une telle technologie ce qui lui donne un avantage concurrentiel considérable.

Dans le domaine de la cancérologie le marché est également significatif. En effet, selon les études, au niveau mondial, les atteintes sternales représenteraient 6% des métastases issues d'un cancer du sein et 10% de celles issues d'un cancer de la prostate. Des pourcentages élevés qui représentent près de 150 000 cas de métastases sternales par an.

Si I.Ceram n'a pas encore démontré sa capacité à intégrer des anti-tumoraux dans ses implants, en revanche son sternum est dès à présent une solution pour remplacer un sternum métastasé.

#### 4. Des traitements actuels peu satisfaisants et coûteux

Que ce soit au niveau du traitement des infections osseuses ou de celui des métastases osseuses, les techniques actuellement utilisées sont peu satisfaisantes malgré des coûts de traitements très élevés.

A ce jour, les techniques de lutte contre les foyers infectieux sur prothèses combinent le retrait du matériel infecté et une antibiothérapie prolongée. Or, ces traitements pour éradiquer l'infection sont lourds et longs, principalement dû au fait que les molécules antibiotiques diffusent généralement assez mal dans les tissus osseux. Même si, selon les études, les résultats sont probants avec des taux de guérisons supérieurs à 80%, ils demandent l'utilisation de doses massives d'antibiotiques qui entraînent des effets secondaires non négligeables et favorisent le développement de résistances des agents infectieux.

Le traitement des tumeurs osseuses, quant à lui, reste un véritable challenge clinique. En effet, la maladie osseuse est à la fois causée par la tumeur elle-même mais peut également être une conséquence de la thérapie anti-tumorale qui peut induire secondairement des pertes osseuses que ce soit directement ou indirectement. Il existe à ce jour trois solutions principales pour traiter les métastases osseuses, en fonction de leur état d'avancement et de l'état de santé du patient : les solutions médicamenteuses (chimiothérapie, radionucléides, traitements hormonaux et antihormonaux), la radiothérapie et/ou la chirurgie qui vise à stabiliser le squelette atteint ou menacé de fractures.

La combinaison des différents traitements (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie) et les progrès en matière de chirurgie ont certes permis de diminuer le recours à l'amputation qui représente désormais « seulement » 5% des cas mais l'impact psychologique des modifications physiques et de la rééducation pour des capacités fonctionnelles qui ne sont pas toujours recouvrées est l'inconvénient majeur de ces solutions.

Par ailleurs, bien qu'il soit impossible de chiffrer précisément la valeur de ces marchés du traitement des infections et des métastases osseuses tant les coûts sont composites, les études estiment que le coût d'un traitement se situerait en moyenne à 3 500€ par mois et par patient.

## 5. Et une concurrence quasi-inexistante

Alors que le segment des implants orthopédiques classiques est extrêmement concurrentiel, le segment des biocéramiques et en particulier celui de la délivrance pharmaceutique, objet des développements actuels de la société, est aujourd'hui quasiment inexploité.

Les concurrents les plus proches de la société sur sa partie biocéramique Céramil® sont les fabricants de substituts osseux. Or, les substituts osseux actuellement proposés sur le marché sont tous des substituts résorbables dont aucun ne permet une réhabilitation osseuse et aucun n'offre de possibilité d'y associer une substance médicamenteuse.

fabricant	dénomination	Matériaux	Porosité (%)	taille des macropores (µm)	Résistance mécanique	Résorbable	Ré habitation osseuse	Capacité de délivrance pharmaceutique
SBM	biotechma	beta-TCP	20	150 - 400	> 120 MPa	OUI	NON	NON
CERAVER	calciresorb		45	100 - 400	20 MPa	OUI	NON	NON
DePuy Synthes (J&J)	ChronOS		72	100 - 500	7,5 MPa	OUI	NON	NON
Mathys	CyelOS		70	100 - 500	/	OUI	NON	NON
SBM	Tecma-Fix	HAP	30	150 - 400	100 MPa	OUI	NON	NON
Biomatlante	MBFC	HAP /TCP	70	300 - 600	< 10 MPa	OUI	NON	NON
Medtronic	BCP		80	400 - 600	/	OUI	NON	NON
Kasios	TCH		60 - 80	/	≥ 5 MPa	OUI	NON	NON
Kasios	Osmosys		61 - 80	200 - 500	1 à 5 MPa	OUI	NON	NON
I.Ceram	Céramil	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	60%	200 - 600	> 20 MPa	NON	OUI	OUI

Source : Société

Par ailleurs, les substituts osseux Céramil® sont les seuls du marché à apporter à la fois inertie et résistance. Contrairement aux biocéramiques Céramil®, les autres substituts osseux du marché se limitent donc à une fonction de comblement de vides osseux.

Le segment de la délivrance pharmaceutique est quant à lui occupé exclusivement par les pompes implantables qui permettent d'injecter de façon maîtrisée différents principes actifs dans le cas de douleurs chroniques mais également dans le traitement du cancer. Ce marché de la délivrance pharmaceutique par implants estimé à moins d'1Mds€ est encore un marché naissant et extrêmement concentré autour de deux acteurs majeurs, Medtronic et Johnson & Johnson, qui se partagent le marché (Source : étude - Le marché des dispositifs médicaux implantables – septembre 2011). Toutefois, selon la société aucun dispositif de ce type n'existe pour la délivrance d'antibiotiques.

Il n'existe donc pas de réels produits concurrents actuellement commercialisés. À la connaissance de la Société, il n'existe pas non plus de produits concurrents actuellement en développement.

Pour autant, le marché est en attente de solutions plus efficaces que l'injection, l'ingestion ou l'inhalation de médicaments dans de nombreuses pathologies, qui le prédispose à une forte croissance si tant est que des produits répondent à ces attentes (Source : étude - Le marché des dispositifs médicaux implantables – septembre 2011).

## 6. Qui confère à I.Ceram un réel avantage concurrentiel en apportant une réponse aux attentes du marché en matière d'innovation

Cette technologie qui associe une molécule active à un implant et qui apporte une délivrance médicamenteuse, directement au cœur de l'infection lors de l'intervention chirurgicale pour en accroître l'efficacité, offre des perspectives nouvelles très prometteuses, en particulier pour la cancérologie osseuse et répond totalement aux attentes du marché en matière d'innovation, notamment dans le domaine de la délivrance pharmaceutique par implants.

Selon le Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME), la prise en compte de ce besoin est une priorité, et les implants liés à la délivrance de médicaments font partie des domaines d'excellence scientifique et médicale à valoriser au sein de la filière française des dispositifs médicaux.

Le savoir-faire d'I.Ceram combinant simultanément une délivrance médicamenteuse et une reconstruction osseuse par intégration de l'implant apportent d'ores et déjà un bénéfice par rapport aux traitements et solutions jusqu'à présent proposés. Le succès de ses premières implantations de sternum Céramil® lui confère un réel avantage concurrentiel et constitue une véritable barrière à l'entrée y compris face à de grands acteurs du marché, dotés de moyens financiers importants.

A termes, cette technologie innovante permettra en outre de lutter plus efficacement contre les cellules cancéreuses grâce à une délivrance médicamenteuse plus précise tout en limitant significativement les effets secondaires négatifs induits par la thérapie anti-tumorale.

Le sternum n'est en effet qu'une première étape et le groupe a déjà démontré sa capacité à éradiquer d'autres types d'infections (fémur). C'est donc l'ensemble du marché des infections et des métastases osseuses que vise le groupe et qui pourra à terme être potentiellement traité par la technologie Céramil®, ce qui représente des centaines de milliers de cas chaque année dans le monde.

## C. Un environnement réglementaire de plus en plus exigeant

Le domaine des dispositifs médicaux implantables fait face depuis plusieurs années à un degré d'exigence croissant vis-à-vis des preuves de l'efficacité d'un produit et à une réglementation de plus en plus stricte.

Le contexte réglementaire mondial est en constante évolution. Que ce soit en France avec l'ANSM (Autorité Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), en Europe avec la Commission Européenne, aux Etats-Unis avec la FDA où dans les autres pays avec les autorités réglementaires, la tendance générale vise à renforcer les exigences concernant les dispositifs médicaux.

Si dans certains pays des réformes visent à simplifier les processus d'enregistrement des produits (projet d'uniformisation des procédures d'enregistrement en Asie) la tendance est inverse en Europe où la Commission européenne a renforcé les procédures de désignation et de contrôle des organismes en charge d'étudier et d'accorder le marquage CE, ce qui a alourdi le processus d'obtention du marquage CE et en a considérablement allongé les délais.

L'obtention du marquage CE est également soumise à l'obtention d'une certification ISO 13485, qui doit être renouvelée tous les trois ans. La société a obtenu cette certification pour la 1<sup>ère</sup> fois en 2006, et a obtenu le renouvellement de son certificat ISO 13485 2012, accrédité COFRAC, en 2017. Les marquages CE sont en cours de renouvellement.

Outre le renforcement des réglementations, des exigences de plus en plus fortes envers les produits (liées à de grands scandales, très médiatisés, comme les prothèses mammaires PIP) conduisent d'une part à un allongement des délais de certifications qui engendre des problèmes de « time to market » et d'autre part à des coûts de développement supplémentaires pour les fabricants. La société en est d'ailleurs victime puisque le marquage CE de son sternum non chargé n'a toujours pas été délivré alors qu'il était attendu pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2017, retardant la commercialisation de ce produit.

Les contraintes devraient encore s'alourdir à partir de 2019 avec une modification de la réglementation instaurant 1/ une nouvelle classification des Dispositifs Médicaux 2/ une traçabilité du produit dès son cycle de production, avec la création

d'un site nommé EUDAMED, dont l'objectif est de donner un niveau de traçabilité identique à celui du médicament 3/ une obligation de mettre en place un responsable réglementaire dans les entreprises, avec un délai de trois ans pour s'adapter.

Pour faire face à ces contraintes qui, en contrepartie créent une véritable barrière à l'entrée, le groupe a d'ores et déjà 1/ recruté un responsable réglementaire, issue d'un grand groupe international et parfaitement affûtée tant aux pratiques des demandes de certifications en Europe que d'homologations aux Etats-Unis 2/ mis en place un ERP qui lui permet de préparer dès à présent la mise en place de la traçabilité.

La société procède, en outre, à un contrôle minutieux de la qualité des produits. Le contrôle qualité intervient à chaque lot de pièces fabriquées pour vérifier leur résistance mécanique afin d'autoriser leur mise sur le marché, ce qui garantit leur fiabilité. La géométrie de l'implant est également vérifiée pour lui assurer une stabilité optimale.

## IV. Maîtrise de l'ensemble de la chaîne de valeur

Afin d'être totalement indépendant, I.Ceram a fait le choix dès sa création de maîtriser l'ensemble de la chaîne de valeur, de la conception à la distribution.

### A. Une maîtrise de l'outil de production gage de qualité

#### 1. Des machines à la pointe de la technologie

Contrairement à de nombreuses sociétés du secteur qui externalisent la production de leurs implants, I.Ceram a choisi d'intégrer non seulement sa conception mais également sa production. Pour ce faire, la Société a investi dans l'aménagement d'un laboratoire qui permet à ses équipes de réaliser en interne le chargement des implants en molécules actives et cherche aujourd'hui des solutions pour industrialiser ce chargement.

La société a en outre constitué un outil industriel s'appuyant sur des technologies de pointe et notamment des machines à usinage par ultra-sons, seule technologie permettant l'industrialisation de ses implants en biocéramique. L'enjeu désormais est d'automatiser le cycle de fabrication de ces produits.

La maîtrise des savoir-faire et d'un parc machines complet permet d'une part à la société d'être performante dans la conception et la réalisation de ses produits et d'autre part de s'assurer de la pérennité et de la reproductibilité de la qualité de l'ensemble des composants fabriqués.

#### 2. Un projet d'usine du futur à deux - trois ans

Pour faire face à sa montée en puissance et créer une vitrine de la qualité de ses produits et de son savoir-faire, le groupe envisage d'ici à 2020 de se déplacer sur un nouveau site plus grand qui sera son « usine du futur ».

Pour ce faire, la Société a créé en juillet 2016, I.Ceram U.F. (pour « I.Ceram Usine du Futur ») une filiale détenue pour l'instant à 100%. Des industriels extérieurs au groupe apportent leurs savoir-faire et expertises en matière immobilière.

Une option sur un terrain a été prise par cette société courant 2017 et la finalisation de ce projet de construction est attendue pour 2020.

#### 3. Un partenariat dans l'impression 3D

Le groupe a également conclu un partenariat avec une jeune société spécialisée dans l'impression 3D pour le domaine médical. Ce partenariat a pour objectif d'utiliser l'impression 3D pour faire des pièces uniques (type prototype), de petites séries pour des pièces à plus faible valeur ajoutée de façon à privilégier l'usage de son outil de production hautement technologique pour de plus grandes séries à forte valeur ajoutée.

## B. Une stratégie de distribution différente en France et à l'international

### 1. Une commercialisation qui s'appuie sur une équipe interne pour la France

- Des équipes renforcées pour préparer l'avenir

En France, qui concentre encore près de 95% du chiffre d'affaires, la stratégie du groupe est de commercialiser ses implants en distribution directe. Jusqu'à il y a peu de temps, l'ensemble de la partie commerciale reposait sur André Kerisit, fondateur de l'entreprise, qui, compte tenu de son historique relationnel et de sa proximité avec les équipes chirurgicales assurait seul le développement de l'entreprise.

Le groupe a depuis deux ans constitué une équipe de 7 commerciaux chargés de promouvoir l'ensemble des gammes d'implants orthopédiques et de substituts osseux pour accélérer son développement et mailler le territoire. Pour autant les ventes restent encore relativement stables aujourd'hui dans la mesure où les commerciaux doivent totalement construire cette relation de proximité et de confiance avec les chirurgiens mais également parce que les ventes restent encore aujourd'hui très centrées sur des implants classiques, sans innovation de rupture.

Ce travail de fond est néanmoins indispensable pour créer des liens avec les chirurgiens avant le lancement des gammes Céramil® qui devrait marquer le véritable décollage de l'activité.

- Une responsable commerciale spécifiquement dédiée à la commercialisation du sternum Céramil®

Le sternum s'adresse plus spécifiquement aux chirurgiens thoraciques, c'est pourquoi le groupe a recruté une responsable commerciale spécifiquement dédiée au sternum. Forte d'une expérience dans la distribution médicale et thoracique, elle connaît très bien le milieu des chirurgiens susceptibles de poser le sternum Céramil®.

Cependant la commercialisation de cet implant reste suspendue à l'obtention du marquage CE. Celui-ci aurait initialement dû être obtenu au cours 1<sup>er</sup> trimestre, décalé au 1<sup>er</sup> semestre puis au 2<sup>nd</sup> semestre pour des raisons administratives déjà évoquées. Ces décalages successifs ont entraîné plus de 6 mois de retard dans le lancement de cette commercialisation. Aujourd'hui l'ensemble des audits sont terminés, la société a répondu à toutes les questions de l'organisme notifié et espère obtenir rapidement cette certification.

### 2. Mais qui passera par un ou des partenariats pour une large ouverture sur l'international

- Des distributeurs pour les gammes d'implants traditionnels

A l'international, la commercialisation des produits de la Société est aujourd'hui réalisée soit par l'intermédiaire de ses filiales (Portugal et République Tchèque), soit par l'intermédiaire de distributeurs spécialisés dans le domaine médical (Angleterre, Belgique, Costa Rica, Espagne et Italie) avec qui la Société a conclu des contrats de distribution avec une exclusivité géographique.

Pays	Nom du distributeur	Date de signature
Angleterre	Lavender Medical	1 <sup>er</sup> avril 2015
Costa Rica	Urotec	15 octobre 2015
Italie	Biotim	27 avril 2012

Pour ses gammes d'implants « classiques » le développement international passera donc par un réseau de distributeurs qui permet de disposer immédiatement d'une force commerciale déjà bien implantée localement. Outre les pays sur lesquels la société est déjà implantée, elle envisage de poursuivre son ouverture à l'international, en Europe dans un premier temps.

Afin de mieux maîtriser son BFR la société privilégiera la vente par rapport à une mise à disposition.

- Un ou des partenariats avec des acteurs significatifs du secteur pour les gammes Céramil®

Dans le cadre de la mise sur le marché des nouveaux implants céramiques chargés ou non, la Société souhaiterait signer un accord avec un ou des partenaires spécialisés.

Un tel accord permettrait à la société de concentrer ses efforts sur la mise au point et la production de ses implants et de bénéficier de l'appui et de la force commerciale de son partenaire.

Compte tenu des exigences réglementaires qui nécessitent des études cliniques longues et coûteuses (régime d'Investigational Device Exemption), la société n'envisage un développement aux Etats-Unis qu'au-delà de 2020, sauf si le partenaire sélectionné lui permet de se positionner sur ce marché plus tôt.

## V. Perspectives financières plus mesurables mais dépendantes de la réactivité des organismes notificateurs

Compte tenu des avancées du groupe sur les deux dernières années et d'une approche désormais plus fine du marché adressable et de ses attentes, nous avons revu nos prévisions. Celles-ci sont plus conservatrices à court terme mais le potentiel considérable de développement de la société à plus long terme n'est en rien altéré, bien au contraire.

### A. Un chiffre d'affaires qui sera porté essentiellement par le déploiement des gammes Céramil®

Si la société a depuis de nombreuses années développé des gammes d'implants complémentaires qui lui ont permis d'acquérir un véritable savoir-faire et une notoriété sur le marché de l'orthopédie, son véritable potentiel réside dans sa capacité à développer et lancer sur le marché sa gamme d'implants innovants Céramil®.

Le « time to market » reste toutefois très dépendant de l'obtention des certifications et en particulier du marquage CE. La réduction du nombre d'organismes notifiés a fortement allongé ces délais d'obtention et la société subit déjà un décalage de plus de 9 mois dans la commercialisation de son sternum non chargé. Pour autant, la société reste confiante quant à une obtention rapide, les audits étant terminés et aucun frein n'ayant été évoqué par l'organisme certificateur.

Nous avons ainsi prévu un début de commercialisation du sternum non chargé au T1 2018, un lancement de la commercialisation du sternum chargé en 2020, post étude ISBA, et un lancement d'autres gammes Céramil® (type volet latéral du fémur) à partir de 2021.

Nos estimations prennent en compte 1/ pour le sternum non chargé, le nombre de cancers et le pourcentage de métastases sternales liées 2/ pour le sternum chargé, le nombre d'interventions cardiaques et le taux de médiastinites entraînant une ablation potentielle du sternum 3/ pour les volets latéraux, le nombre de fractures ouvertes opérées et le taux d'infections sur fractures ouvertes. Ces taux étant sensiblement les mêmes dans les pays où le groupe envisage de se développer nous avons adapté ces données à la population de chaque pays.

Nous avons considéré que la montée en puissance serait progressive pour atteindre une part de marché de 30% au-delà de 4-5 ans de commercialisation, qui est l'objectif visé par la société.

en M€	2014/15e -						
	15 mois	2016	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e
Implants orthopédiques	1,00	0,88	0,90	1,03	1,16	1,44	1,73
% var		NA	2%	15%	13%	24%	20%
%total	56%	58%	56%	51%	39%	23%	16%
Implants orthopédiques Céramil	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11
% var		NA	9%	10%	10%	10%	10%
%total	3%	4%	5%	4%	3%	2%	1%
Embout Protecteur de Broche (EpB)	0,32	0,33	0,34	0,36	0,39	0,43	0,47
% var		NA	3%	7%	8%	10%	9%
%total	18%	22%	21%	18%	13%	7%	4%
Ostéosynthèse	0,31	0,21	0,22	0,24	0,27	0,29	0,32
% var		NA	6%	10%	10%	10%	10%
%total	18%	14%	14%	12%	9%	5%	3%
<b>Sous-total implants "classiques"</b>	<b>1,69</b>	<b>1,48</b>	<b>1,53</b>	<b>1,72</b>	<b>1,91</b>	<b>2,26</b>	<b>2,63</b>
% var		-12%	3%	12%	11%	18%	16%
% total	96%	98%	95%	85%	65%	36%	24%
Implant Sternum Ceramil	0,00	0,01	0,02	0,22	0,80	1,72	2,70
% var			150%	819%	269%	114%	57%
%total	0%	1%	1%	11%	27%	27%	24%
Implant Ceramil chargés	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	2,14	4,58
% var						1430%	114%
%total	0%	0%	0%	0%	5%	34%	41%
Autres Implants Céramil	0,00	0,00	0,01	0,05	0,06	0,12	1,13
% var				400%	30%	100%	839%
%total	0%	0%	1%	2%	2%	2%	10%
<b>Sous-total gamme Céramil</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,26</b>	<b>1,00</b>	<b>3,98</b>	<b>8,41</b>
% var			247%	702%	280%	297%	111%
% total	0%	1%	2%	13%	34%	63%	76%
Autres	0,08	0,01	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
% var		NA	180%	5%	5%	5%	5%
%total	4%	1%	3%	2%	2%	1%	0%
<b>Total Chiffre d'affaires</b>	<b>1,77</b>	<b>1,51</b>	<b>1,60</b>	<b>2,02</b>	<b>2,96</b>	<b>6,28</b>	<b>11,08</b>
% var		NA	6%	26%	46%	113%	76%

Répartition du CA		2014/15e -						
en M€		15 mois	2016	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e
CA France		1,70	1,45	1,49	1,84	2,33	3,46	5,54
% var			NA	3%	24%	27%	49%	60%
% total		96%	96%	93%	91%	79%	55%	50%
CA International		0,07	0,06	0,11	0,18	0,63	2,82	5,54
% var			NA	83%	65%	243%	351%	96%
% total		4%	4%	7%	9%	21%	45%	50%
<b>Total CA</b>		<b>1,77</b>	<b>1,51</b>	<b>1,60</b>	<b>2,02</b>	<b>2,96</b>	<b>6,28</b>	<b>11,08</b>

Ces prévisions, plutôt conservatrices, nous semblent très raisonnables avec un chiffre d'affaires de 11M€ à horizon 2021 dont 50% à l'international

## B. Une croissance qui nécessitera encore de lourds investissements

Cette forte croissance nécessitera encore sur les prochaines années des investissements tant humains que matériels en accompagnement.

Le modèle économique d'I.Ceram, basé sur une intégration verticale de la chaîne de valeur, est générateur de frais fixes. Ceci pèsera sur les résultats des années à venir, mais procurera un fort levier au-delà du point mort. Une partie des charges

sera toutefois variabilisée, corrélativement au développement de l'international, dans la mesure où la société s'appuiera sur des partenaires.

Les prochains exercices resteront axés sur la poursuite des travaux de R&D visant 1/ à développer de nouvelles gammes d'implants Céramil® en travaillant notamment la matière sur de plus grands volumes 2/ poursuivre ses expérimentations en matière de délivrances pharmaceutiques sur d'autres molécules antibiotiques et anti-tumorales.

Le groupe prévoit de lourds investissements en Recherche et Développement sur les années à venir et nous estimons ces frais supérieurs à 1M€ par an (frais de personnels du labo inclus).

De plus la société étoffera encore tant ses équipes de production que sa force de vente de façon à accompagner sa croissance. Nous prévoyons une hausse des effectifs, toutes fonctions confondues de 12 personnes en 2018 et en 2019 et de 20 personnes en 2020 avec l'ouverture de l'usine du futur.

Outre l'accélération de la R&D sur la gamme Céramil®, les charges externes seront également affectées par :

1/ L'augmentation des royalties liée au développement de l'activité. En effet, la société développe ses produits en liens étroits avec les chirurgiens. Si elle garde la propriété de ces brevets, elle prévoit contractuellement de verser des royalties aux concepteurs. Ces Royalties représentent en moyenne 4% du CA.

2/ La montée en puissance de l'international. Le développement de l'international se fera via un réseau de distributeurs et partenaires. Nous avons estimé les frais de distribution à 40% du CA international.

3/ L'augmentation des frais de déplacement liée au développement de la force de vente.

4/ le déménagement dans l'usine du futur (les modalités financières n'étant pas définies pour l'instant, nous avons par prudence l'hypothèse d'une location avec un loyer additionnel de 200K€ par an).

Compte de résultat		2014/15e -								
M€	2012/13	2013/14	15 mois	2016	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	
CA	1,34	1,38	1,77	1,51	1,60	2,02	2,96	6,28	11,08	
<i>Croissance</i>	5,6%	2,8%	28,9%	-15,0%	6,3%	26,4%	46,1%	112,6%	76,4%	
Marge brute	1,02	1,48	1,82	1,68	1,59	1,60	2,40	4,81	8,46	
Autres charges	0,44	0,57	1,37	1,37	1,19	1,06	1,71	3,12	4,99	
Charges de personnel	0,67	0,73	1,27	1,50	1,89	2,45	2,98	3,87	3,94	
Subventions	0,10	0,16	0,00	0,00	0,00	0,15	0,27	0,20	0,00	
<b>EBITDA</b>	<b>0,01</b>	<b>0,35</b>	<b>-0,82</b>	<b>-1,20</b>	<b>-1,49</b>	<b>-1,76</b>	<b>-2,02</b>	<b>-1,97</b>	<b>-0,47</b>	
<i>% du CA</i>	0,6%	25,3%	-46,1%	-79,6%	-93,2%	-86,7%	-68,3%	-31,3%	-4,2%	
<b>ROC</b>	<b>-0,27</b>	<b>0,10</b>	<b>-1,15</b>	<b>-1,72</b>	<b>-2,07</b>	<b>-2,33</b>	<b>-2,79</b>	<b>-3,02</b>	<b>-1,54</b>	
<i>% de CA</i>	-20,1%	7,4%	-64,9%	-113,9%	-129,1%	-115,0%	-94,5%	-48,1%	-13,9%	
Résultat financier	-0,06	-0,05	0,00	-0,13	0,03	0,09	0,13	0,07	0,01	
<b>RN consolidé</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,05</b>	<b>-1,25</b>	<b>-1,89</b>	<b>-1,36</b>	<b>-1,51</b>	<b>-1,79</b>	<b>-1,99</b>	<b>-1,04</b>	
<b>RNPG</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,05</b>	<b>-1,25</b>	<b>-1,90</b>	<b>-1,36</b>	<b>-1,51</b>	<b>-1,79</b>	<b>-1,99</b>	<b>-1,04</b>	
<b>BPA en €</b>	<b>-0,10</b>	<b>0,02</b>	<b>-0,23</b>	<b>-0,36</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,34</b>	<b>-0,37</b>	<b>-0,20</b>	
<b>BPA dilué</b>	<b>-0,06</b>	<b>0,01</b>	<b>-0,23</b>	<b>-0,36</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,34</b>	<b>-0,37</b>	<b>-0,20</b>	
<i>croissance du BPA</i>		-116%	-2487%	51%	-28%	11%	19%	11%	-47%	
Dividende par action en €	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Source : I Ceram; Estimations VD Equity pour LCM-MCP

Ces charges seront pour partie compensées par une hausse de la marge brute, les produits de la gamme Céramil étant très fortement margés. La marge brute qui avait fortement été impactée par l'intégration de la gamme EpB, devrait remonter significativement pour atteindre 72% à horizon 2021 (hors impact du CIR) contre 57% en 2016.

Pour autant, la société sera en perte sur les prochains exercices et ne devrait commencer à engranger ses premiers bénéficiaires qu'à partir de 2022, après atteinte de son point mort, que nous estimons autour de 15M€ en base annuelle.

### C. Des besoins en capitaux pour accompagner la croissance

Pour réaliser les projections de croissance exposées ci-dessus, il est probable que le groupe aura besoin de lever de nouvelles ressources financières à l'avenir.

Outre les investissements humains et R&D nécessaires à la poursuite de ses développements, la société envisage d'investir dans un nouvel outil de production, pour accompagner sa croissance. Le montant global de ces investissements serait de près de 6M€, étalés sur la période 2018-2020, outre l'immobilier de l'Usine du futur.

Rappelons par ailleurs que le métier est relativement gourmand en termes de BFR dans la mesure où il est d'usage dans la profession que des stocks soient mis à disposition dans les centres hospitaliers mais que ce soient les fabricants qui les portent financièrement dans leur bilan jusqu'à la pose de l'implant sur le patient. Une multiplication du nombre de clients conduit donc à un accroissement mécanique et conséquent du niveau de stock. Dans la mesure où la société vend en direct en France elle subit donc, comme les autres fabricants cet impact sur son BFR. En revanche à l'international, dans la mesure où elle externalise sa distribution, la société vendra le stock au distributeur ce qui lui permettra de ne pas alourdir son BFR.

## VI. Un potentiel que très partiellement pris en compte dans les cours

Pour estimer la valeur d'I.Ceram nous avons étudié les méthodes de valorisation basées sur comparables boursiers et les DCF.

Pour autant, compte tenu des caractéristiques de la société, seule l'évaluation par les DCF prend en compte pleinement son potentiel de croissance à long terme. Nous avons donc écarté la méthode des comparables.

La Méthode des DCF aboutit à une valorisation de 64,7 M€, **soit 12,10€ par action**. Sur la base du cours actuel, cette valorisation fait apparaître un upside de plus de 50%.

### A. Approche par la somme des cash-flows actualisés

Notre approche par DCF comprend une période explicite jusqu'en 2027 avec des prévisions détaillées jusqu'en 2021.

A partir de 2021, nous avons considéré que le taux de croissance serait dégressif mais s'accompagnerait corrélativement d'une hausse des marges en lien avec le dépassement du point mort, pour se stabiliser à 35% (marge d'EBITDA).

Le taux de croissance à l'infini a été fixé à 2,5% compte tenu du développement du marché adressable et nous avons retenu un taux d'actualisation de 11% (détail ci-après).

DCF											
en M€	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
CA	1,6	2,0	3,0	6,3	11,1	22,2	37,7	56,5	73,5	80,8	86,5
Résultat opérationnel courant	-2,1	-2,3	-2,8	-3,0	-1,5	3,2	10,3	19,0	25,0	27,7	29,7
IS	0,7	0,8	0,9	1,0	0,5	-1,1	-3,4	-6,3	-8,3	-9,2	-9,9
Amortissements	0,6	0,6	0,8	1,1	1,1	1,2	1,0	0,8	0,7	0,6	0,6
Provisions	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Cash Flow d'exploitation</b>	<b>-0,8</b>	<b>-1,0</b>	<b>-1,1</b>	<b>-1,0</b>	<b>0,0</b>	<b>3,4</b>	<b>7,9</b>	<b>13,5</b>	<b>17,4</b>	<b>19,1</b>	<b>20,4</b>
Variation de BFR	0,7	-0,1	-1,0	-4,1	-4,7	-11,9	-15,8	-18,3	-15,4	-5,1	-0,7
Cessions	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements bruts	-0,2	-1,0	-2,0	-2,8	-0,2	-0,1	-0,2	-0,3	-0,4	-0,4	-0,4
<b>Cash Flow disponible</b>	<b>-0,3</b>	<b>-2,1</b>	<b>-4,1</b>	<b>-7,9</b>	<b>-4,8</b>	<b>-8,6</b>	<b>-8,1</b>	<b>-5,1</b>	<b>1,6</b>	<b>13,6</b>	<b>19,3</b>
<b>Cash Flow actualisés</b>	<b>-0,3</b>	<b>-1,7</b>	<b>-3,0</b>	<b>-5,2</b>	<b>-2,9</b>	<b>-4,6</b>	<b>-3,9</b>	<b>-2,2</b>	<b>0,6</b>	<b>4,8</b>	<b>6,1</b>
Somme des Cash flow actualisés (M€)	-12,2										
Valeur finale actualisée ( M€)	74,3										
Dette Nette (M€)	2,7										
Intérêts minoritaires fin 2016 (M€)	0,0										
Provisions non courantes fin 2016 (M€)	0,0										
Pensions retraites et divers (M€)	0										
<b>Valeur des fonds propres (M€)</b>	<b>64,7</b>										

Estimations VD Equity pour LCM-MCP

Notre valorisation par la méthode des DCF s'établit à 64,7M€. Nous avons actualisé les flux au coût des fonds propres de 11% (taux de l'OAT 10 ans normé à 1% ; prime de risque de 6% et facteur de risque spécifique que nous avons fixé à 4%, au regard des caractéristiques de la société et du risque de décalage des obtentions de certifications).

Le tableau de sensibilité de la valorisation au taux d'actualisation et au taux de croissance à l'infini retenus est présenté ci-contre. Le taux de croissance à l'infini sur lequel est basée notre évaluation peut être considéré comme prudent au regard du potentiel de croissance à long terme des secteurs de la santé sur lesquels se positionne I.Ceram.

G/CMPC	10,0%	10,5%	11,0%	11,5%	12,0%
1,5%	13,6	12,0	10,7	9,5	8,4
2,0%	14,5	12,8	11,3	10,1	8,9
2,5%	15,6	13,7	12,1	10,7	9,5
3,0%	16,9	14,8	13,0	11,4	10,1
3,5%	18,3	16,0	14,0	12,3	10,8

## B. Approche par les comparables boursiers

Cette méthode n'est pas applicable à ce stade pour plusieurs raisons.

En effet, bien que de nombreux acteurs de l'orthopédie soient côtés, I.Ceram, qui est en passe de révolutionner le marché de l'orthopédie avec sa gamme Céramil® nous semble plus proche d'acteurs très innovants, comme Pixium Vision, spécialisé dans le développement d'implants rétiniens électroniques, ou Mainstay Medical, qui développe un système de neurostimulation des muscles du dos, que des acteurs de l'orthopédie traditionnelle. Or, aucun ratio de valorisation n'est disponible pour ces sociétés comparables, qui comme I.Ceram se situent toujours à un stade expérimental.

En outre, les ratios de valorisations potentiellement utilisables pour appliquer cette méthode portent sur une période prospective courte (2-3 ans) et ne sont donc pas applicables à I.Ceram dont tout le potentiel repose sur sa capacité à lancer à grande échelle ses implants Céramil®, qu'ils soient chargés ou non.

La société est donc actuellement dans une phase transitoire avec de lourds investissements en R&D qui ne porteront leurs bénéfices qu'au-delà de 2021. Les ratios de valorisation assis sur les résultats ne peuvent donc pas être appliqués.

De même le chiffre d'affaires actuel ainsi que celui des trois prochaines années ne sont absolument pas représentatifs du potentiel de la société. Les critères de VE/CA ne sont donc pas non plus pertinents pour valoriser le groupe sur une base de comparables.

Nous avons donc écarté cette méthode.

## VII. ANNEXES

### A. Données financières

Compte de résultat									
M€	2012/13	2013/14	2014/15e - 15 mois	2016	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e
CA	1,34	1,38	1,77	1,51	1,60	2,02	2,96	6,28	11,08
<i>Croissance</i>	5,6%	2,8%	28,9%	-15,0%	6,3%	26,4%	46,1%	112,6%	76,4%
Marge brute	1,02	1,48	1,82	1,68	1,59	1,60	2,40	4,81	8,46
Autres charges	0,44	0,57	1,37	1,37	1,19	1,06	1,71	3,12	4,99
Charges de personnel	0,67	0,73	1,27	1,50	1,89	2,45	2,98	3,87	3,94
Subventions	0,10	0,16	0,00	0,00	0,00	0,15	0,27	0,20	0,00
EBITDA	0,01	0,35	-0,82	-1,20	-1,49	-1,76	-2,02	-1,97	-0,47
% du CA	0,6%	25,3%	-46,1%	-79,6%	-93,2%	-86,7%	-68,3%	-31,3%	-4,2%
ROC	-0,27	0,10	-1,15	-1,72	-2,07	-2,33	-2,79	-3,02	-1,54
% de CA	-20,1%	7,4%	-64,9%	-113,9%	-129,1%	-115,0%	-94,5%	-48,1%	-13,9%
Résultat financier	-0,06	-0,05	0,00	-0,13	0,03	0,09	0,13	0,07	0,01
RN consolidé	-0,33	0,05	-1,25	-1,89	-1,36	-1,51	-1,79	-1,99	-1,04
RNPG	-0,33	0,05	-1,25	-1,90	-1,36	-1,51	-1,79	-1,99	-1,04
BPA en €	-0,10	0,02	-0,23	-0,36	-0,25	-0,28	-0,34	-0,37	-0,20
BPA dilué	-0,06	0,01	-0,23	-0,36	-0,25	-0,28	-0,34	-0,37	-0,20
<i>croissance du BPA</i>		-116%	-2487%	51%	-28%	11%	19%	11%	-47%
Dividende par action en €	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Source : I Ceram; Estimations VD Equity pour LCM-MCP

Bilan financier									
M€	2012/13	2013/14	2014/15e - 15 mois	2016	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e
Immo corpo	0,6	0,5	0,9	2,4	2,0	2,5	3,7	5,4	4,6
Immo incorpo	0,0	0,2	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5
Immo fi	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Actifs courants	2,7	3,1	3,7	4,0	3,0	3,2	4,5	9,6	16,9
Trésorerie*	0,0	0,1	7,7	4,0	2,4	15,4	11,3	3,5	0,0
Actifs	3,4	3,9	13,1	11,2	8,2	21,8	20,3	19,3	22,2
Capitaux propres part du groupe	1,2	1,7	10,6	8,8	7,4	20,9	19,1	17,2	16,1
Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Provisions pour retraite et divers	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dettes financières*	1,3	1,0	1,6	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4
Dettes courantes	0,8	1,1	0,8	1,1	0,7	0,8	1,1	2,1	3,7
Passifs	3,4	3,9	13,1	11,2	8,2	21,8	20,3	19,3	22,2

\* Trésorerie nette ou dette nette à partir de 2017e

## B. Historique

Née en 2005 de la reprise à la Barre du Tribunal d'une société de fabrication de prothèses et de son rapprochement avec la société de négoce de prothèses médicales orthopédiques Implants Distribution dirigée par André Kérisit, la société I.Ceram a développé depuis son origine une gamme d'implants chirurgicaux anatomiques innovants brevetés.

**1999** : Création de la Société Implants Distribution par Monsieur Kérisit, société de négoce de prothèses médicales orthopédiques

**2006** : Reprise à la Barre du Tribunal d'une société de fabrication de prothèses et création de la société I.Ceram regroupant les activités commerciales d'Implants Distribution et les activités de production de la société reprise.

**2007- 2013** : Mise en œuvre d'une stratégie de R&D et de partenariat avec des praticiens pour développer une gamme de produits propres innovants. 7 brevets déposés sur le marché des implants articulaires (Cheville, Hanche, Rachis...).

Mutation progressive d'une activité de négoce pur à une activité de fabricant de produits chirurgicaux.

**2013** : Développement d'une céramique poreuse à relargage médicamenteux destinée aux tumeurs osseuses.  
Création d'un Comité Scientifique.  
Levée de fonds de 2,4 M€ en 2013 et début 2014.

**2014** : Renforcement de l'équipe dirigeante avec l'arrivée de Christophe Durivault en charge des finances.  
Introduction sur Alternext via un placement privé en décembre 2014. Levée de fonds de 2,7 M€.

**2015** : Première implantation mondiale d'un sternum en alumine poreuse.  
Première pose d'un implant de cheville Akile en GB.

**2016** : Structuration de l'équipe de recherche autour de l'arrivée d'Eric Denes, Directeur Scientifique  
Poursuite des implantations de sternums non chargés  
Pose des premiers sternums chargés  
Dépôt d'un dossier de marquage CE pour le sternum non chargé

**2017** : Validation *in vivo* de la cinétique de relargage pour le couple sternum-gentamicine  
Fin des poses dans le cadre de l'étude STOIC  
Pose d'un premier implant chargé dans un fémur

## C. Equipe dirigeante

### **André Kerisit (Président – 54 ans) :**

André Kerisit, a entamé son parcours professionnel dans l'orthopédie au sein la société O M C I de Quimper (devenu aujourd'hui Fournitures Hospitalières, un des leaders français) en 1985 à la gestion des stocks. Il poursuit sa carrière en tant que commercial, dans le nord-est de la France afin de créer un portefeuille clients pour la société. De 1993 à 1998, il occupe le poste de directeur commercial au sein de la SA Crystal à Limoges, où il structure une équipe commerciale et participe au développement du premier implant en céramique implanté dans le genou. Fort de cette expérience, André Kerisit créé la société Implants Distribution à Périgueux (1999), spécialisée dans la distribution d'implants orthopédiques, qu'il dirige jusqu'en 2005. Il créé ensuite la société I.Ceram à Limoges en 2006, afin de développer et de produire ses propres gammes d'implants. Il reçoit en 2007 un premier Prix de l'innovation à la Nuit des Leaders puis le Prix de la création d'entreprise et le Prix de l'innovation développement en 2009 et 2011 au cours de la Nuit des Carnot et des Turgot. Il obtient le prix régional des bonnes pratiques et du management participatif en septembre 2014 décerné par l'Association Française Qualité Performance Limousin.

### **Christophe Durivault (Directeur Administratif & Financier – 39 ans) :**

Ingénieur diplômé de l'Ecole Nationale Supérieure de Céramiques Industrielles, Christophe Durivault a commencé sa carrière en tant que développeur informatique décisionnel au sein de la société UNILOG et s'est occupé, entre 2001 et 2003, de la mise en place d'outils informatiques pour des grands comptes industriels. Il intègre par la suite l'agence Limousin Expansion en tant que chargé d'affaires auprès des créateurs d'entreprises et devient successivement responsable de service puis directeur du département création d'activités nouvelles ; durant cette période il met en place une équipe de prospecteurs et d'accompagnateurs de créateurs d'entreprises innovantes et de PME régionales. En 2010, il occupe le poste de directeur de l'agence. Il rejoint I.Ceram en janvier 2014 en qualité de directeur financier.

### **Eric DENES (Directeur Scientifique – 47 ans)**

Docteur en Médecine et titulaire d'un DESC en Pathologie Infectieuses et Tropicales, d'un Master en Recherche Evolutive et Intégrative, Infectiologie, d'un diplôme Inter Universitaire d'Antibiothérapie, et d'un diplôme Inter Universitaire de Pédagogie Médicale, Eric Denes était praticien hospitalier dans le service de Maladies Infectieuses et tropicales du CHU de Limoges avant de prendre en charge la Direction scientifique d'I.Ceram en septembre 2016. Membre du Comité Scientifique depuis sa création en 2013, Eric Denes bénéficie de 20 années d'expertise dans le domaine médical au service de la Société.

Au cours de sa carrière, il a mis en œuvre ses compétences médicales au sein du Centre Hospitalier Universitaire et de la Polyclinique de Limoges. Il a participé à la publication de plus de 70 articles ou communications médicales françaises et internationales.

## VIII. Disclaimer

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

1/Méthode des DCF : actualisation des flux de trésorerie futurs dégagés par l'exploitation de l'entreprise. Les flux de trésorerie sont déterminés par les prévisions financières de l'analyste et ses modèles. Le taux d'actualisation utilisé correspond au coût moyen pondéré du capital qui est défini par la moyenne pondérée du coût de la dette de l'entreprise et le coût théorique de ses capitaux propres tel qu'estimé par l'analyste.

2/Méthode des comparables : application de multiples de valorisation boursière ou observés dans le cadre de transactions récentes. Ces multiples peuvent être utilisés comme références et être appliqués sur les agrégats financiers de l'entreprise pour en déduire sa valorisation. L'échantillon est constitué par l'analyste en fonction des caractéristiques de l'entreprise (taille, croissance, rentabilité...). Celui-ci peut par ailleurs appliquer une prime/escompte en fonction de sa perception des caractéristiques de l'entreprise.

3/Méthode patrimoniale : estimation de la valeur des fonds propres à partir des actifs réévalués et corrigés de la valeur de la dette.

4/Méthode d'actualisation des dividendes : actualisation des flux de dividendes futurs estimés. Le taux d'actualisation retenu 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 en réaliser la somme.

### Grille de recommandations :

Achat : surperformance attendue supérieure à 10% par rapport au marché dans un horizon 6 – 12 mois

Neutre : performance attendue comprise entre -10% et +10% par rapport au marché dans un horizon 6 – 12 mois

Vente : sous-performance attendue supérieure à 10% par rapport au marché dans un horizon 6 – 12 mois

### Détections des conflits d'intérêts :

Entreprise	Cours de clôture (€)	Recommandation	Avertissement
I.CERAM	7,70	Achat	D,G

A LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP ou toute personne morale qui lui est liée détient plus de 5 % de la totalité du capital émis de l'émetteur;  
B L'émetteur détient plus de 5 % de la totalité du capital émis de LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP ou de toute personne morale qui lui est liée;

C LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP, seul ou avec d'autres personnes morales, est lié avec l'émetteur par d'autres intérêts financiers significatifs;

D LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP ou toute personne morale qui lui est liée est un teneur de marché ou un apporteur de liquidité avec lequel a été conclu un contrat de liquidité en ce qui concerne les instruments financiers de l'émetteur ;

E LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP ou toute personne morale qui lui est liée est intervenu, au cours des douze derniers mois, en qualité de chef de file ou de chef de file associé d'une offre portant sur des instruments financiers de l'émetteur rendue publique ;

F LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP ou toute personne morale qui lui est liée est partie à tout autre accord avec l'émetteur concernant la prestation de services d'investissement liés à l'activité corporate ;

G LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP et l'émetteur sont convenus de la fourniture par le premier au second d'un service de production et de diffusion de la recommandation d'investissement sur ledit émetteur.

### Répartition des recommandations

Au 01/12/2017 les recommandations émises par l'équipe de recherche Midcap de LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP se répartissent comme suit :

Recommandation	Entreprises suivies	dont Entreprises « Corporate »
Achat	56%	68%
Neutre	39%	32%
Vente	5%	0%

Les prix de référence utilisés dans ce document sont des prix de clôture. Toute opinion émise dans le présent document reflète notre jugement actuel et peut être amené à être modifiée sans avertissement préalable. LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP a adopté des modalités administratives et organisationnelles effectives, y compris des « barrières à l'information », afin de prévenir et d'éviter les conflits d'intérêts eu égard aux 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 ». Les performances passées ne préjugent pas des performances futures.