

Secteur	Biotech. Végétales
Cours au 20/02/15	32,80€
Capitalisation	20,9M€
Marché	Marché libre

Actionnariat

Jean-Paul Fèvre	49,1%
Frédéric Bourgaud	10,1%
Eric Gontier	10,4%
Autres administrateurs	1,1%
Flottant	29,2%

M€ (31/12)	2014e	2015e	2016e	2017e
CA	0,9	1,7	2,9	6,4
Var %		85,9%	68,6%	122,8%
ROC	-0,8	-1,0	-1,3	-0,7
Marge op. (%)	-89,0%	-59,9%	-45,6%	-10,8%
RNpg	-0,1	0,0	0,0	0,7
BNPA publié (€)	-0,16	0,06	-0,03	0,77
Var. BNPA (%)		ns	ns	ns
Dividende net (€)	0,00	0,00	0,00	0,00
Rendement net (%)	ns	ns	ns	ns
FCF	-0,8	-2,0	-2,0	-1,1
Dette fin. nette	1,1	-2,1	-0,1	-1,9
Gearing (%)	36%	-25%	-2%	-16%

Prochain événement : Publication du Chiffre d'affaires annuel

Des technologies nouvelles pour mettre les plantes au service de la science

• Créée en 2005, Plant Advanced Technologies (PAT) se positionne sur le marché des extraits de plantes destinés aux secteurs de la cosmétique, de la pharmacie et de la chimie verte. Ces substances sont intégrées dans la composition de certains médicaments et produits de soins, mais elles sont difficiles à synthétiser et leur production naturelle reste souvent liée à des espèces protégées. Après 10 ans de recherche PAT dispose de savoirs faire novateurs dans la stimulation du métabolisme des plantes et dans l'identification, la révélation et la production de biomolécules rares, qui permettent de proposer des réponses à ces problématiques.

• PAT propose aux industriels des contrats de fourniture de molécules à partir de ses plateformes végétales de production. La société développe deux technologies brevetées : 1) PAT plantes à traire® : production et récolte des principes actifs par exsudation racinaire ; et 2) PAT Friday® : production et récolte de protéines recombinantes (cellule génétiquement modifiée) par sécrétion foliaire de plantes carnivores.

• PAT ambitionne de découvrir de nouvelles molécules complexes et de nouvelles applications pour des molécules existantes. Des molécules avec des propriétés nouvelles et remarquables en anti-cancer, en anti-Alzheimer, en anti-inflammation et en anti-âge ont d'ores et déjà été identifiées et sont en cours de validation préclinique.

Une preuve de concept déjà établie, prochaine étape : accélération des lancements produits et de la phase de mise en production

• Avec le lancement commercial d'un premier produit cosmétique en 2013, PAT a prouvé sa capacité à convaincre un grand du secteur d'inclure un de ses extraits dans la composition d'un produit, et sa capacité à produire la molécule à grande échelle via la plateforme PAT plantes à traire®. La prochaine étape va être de mener à bien la commercialisation d'autres produits dans le même secteur, mais également dans le secteur de la chimie verte et dans le secteur pharmaceutique.

• Pour PAT Friday®, la prochaine étape réside dans le passage à une production à plus grande échelle par des moyens propres, et l'accompagnement des projets en cours de développement : trois projets dans le secteur pharmaceutique et un projet dans le segment vétérinaire.

• Pour réaliser leurs ambitions, les dirigeants comptent poursuivre la structuration de la société, notamment par un renforcement des équipes de production, et par des investissements dans des outils de recherche et de production. Ces derniers envisagent donc un transfert du Marché Libre vers Alternext, et la réalisation d'une levée de fonds qui pourrait participer à accélérer le développement de la société.

Souscrire à l'offre

Nous avons valorisé PAT par la méthode des flux disponibles actualisés, et obtenons une valorisation de 39,5 € avant levée de fonds. En intégrant prudemment une levée de fonds de 5,4 M€ à 27 € par action (bas de fourchette, soit 18% de décote par rapport au dernier cours coté), notre valorisation ressortirait à 36,5 € par action. En cas de succès de l'opération, compte tenu du programme de lancement de produits et des projets de développements industriels, l'essor de l'activité devrait rapidement se concrétiser. Nous conseillons ainsi de souscrire à l'offre.

SOMMAIRE

1. CARACTERISTIQUES DE L'AUGMENTATION DE CAPITAL ASSOCIEE A L'INTRODUCTION SUR ALTERNEXT ..	4
1.1 Modalités de l'opération et de la levée de fonds.....	4
1.2 PAT est éligible au dispositif ISF PME, au PEA et au PEA PME	4
2. ARGUMENTAIRE D'INVESTISSEMENT	5
2.1 PAT, créateur et producteur de molécules végétales.....	5
2.2 Un pipeline fourni qui nécessite besoins de financement pour accompagner la croissance	6
2.3 Valorisation et conseil d'investissement	7
2.4 PAT est éligible au dispositif ISF PME, au PEA et au PEA PME	8
3. APPROCHE DE VALORISATION	9
4. PRESENTATION DE PLANT ADVANCED TECHNOLOGIES	11
4.1 Bref historique.....	11
4.2 Présentation de PAT plantes à traire ®	12
4.2.1 Le concept	12
4.2.2 Comment ça marche	13
4.2.3 Les avantages du procédé	14
4.2.4 L'industrialisation de la production de molécules d'intérêts à base de plantes	16
4.3 La découverte de biomolécules.....	18
4.3.1 Le principe de la méthode du target binding	18
4.3.2 Illustration de la méthode de recherche de biomolécules.....	18
4.3.3 Le consortium Bioprolor.....	19
4.4 Présentation de PAT Friday®	20
4.4.1 Le concept	20
4.4.2 Comment ça marche.....	21
4.4.3 Les avantages du procédé	22
4.5 L'organisation et les équipes.....	24
4.5.1 Présentation de l'équipe dirigeante.....	24
4.5.2 Les équipes opérationnelles	25
4.5.3 L'actionariat	26
5. PRESENTATION DE LA STRATEGIE ET DU POSITIONNEMENT	27
5.1 Les objectifs du déploiement	27
5.1.1 Le business model	27
5.1.2 Le pipeline de produits.....	28
5.1.3 Pour la plateforme PAT plantes à traire®	29
5.1.3.1 Pour la plateforme PAT Friday® à destination du secteur pharmaceutique	30
5.1.3.2 Les autres programmes en cours	31
5.2 L'environnement sectoriel	32
5.2.1 Les marchés adressés.....	32
5.2.1.1 La cosmétique.....	32
5.2.1.2 La pharmacie	34
5.2.1.3 La chimie verte	37
5.2.2 La concurrence	38
5.2.3 Le contexte réglementaire.....	40
5.2.3.1 Généralités.....	40
5.2.3.2 Les contraintes concernant spécifiquement PAT.....	44

6. DES PERSPECTIVES PROMETTEUSES	46
6.1 Un premier produit déjà commercialisés, et d'autres devraient suivre.....	46
6.1.1 Une activité peu représentative en historique	46
6.1.2 Une montée graduelle de l'activité au rythme de la maturation du pipeline	47
6.2 Une structuration de la société qui devrait s'accélérer	48
6.2.1 Un renforcement des équipes.....	48
6.2.2 Des performances opérationnelles qui devraient rester sous pression à court terme.....	49
6.2.3 Des investissements en équipements soutenus au cours des trois prochaines années	51
6.2.4 Des moyens de financement à compléter	52
6.3 Les ambitions en chiffres	53
6.3.1 Compte de résultat synthétique	53
6.3.2 Bilan synthétique	54
6.3.3 Tableau de flux synthétique.....	54
7. ANNEXES : COMMUNIQUE DE PRESSE DE CHANEL	55

1. CARACTERISTIQUES DE L'AUGMENTATION DE CAPITAL ASSOCIEE A L'INTRODUCTION SUR ALTERNEXT

1.1 Modalités de l'opération et de la levée de fonds

L'opération proposée :

- Transfert du Marché Libre sur Alternext d'Euronext Paris des 637.521 actions existantes composant le capital de la société PLANT ADVANCED TECHNOLOGIES ;
- Placement de 200 000 actions nouvelles à émettre dans le cadre d'une augmentation de capital en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription et par voie d'offre au public pouvant être porté à un maximum de 260 000 actions nouvelles (en cas d'exercice intégral de la clause d'extension et de l'option de surallocation) et de leur inscription aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris ;
- Transfert du Marché Libre sur Alternext d'Euronext Paris des 922.515 Bons de Souscription d'Actions Remboursables.

Période proposée : du 11 mars 2015 au 31 mars 2015.

Prix proposé : de 27,0 à 33,0 € par action, soit une décote allant de 18% (bas de fourchette) à un prix légèrement au dessus du dernier cours coté (32,8 €)

1.2 PAT est éligible au dispositif ISF PME, au PEA et au PEA PME

Avantages pour les investisseurs qui participent à l'augmentation de capital

Critères de comparaison	Réduction du montant de l'ISF 2015 à payer	Réduction de l'assiette de l'ISF 2016 et années suivantes*	PEA et PEA PME
Réduction de l'ISF	50% du montant de la souscription plafonnée à 90 000 € La souscription ne peut être faite via un PEA et un PEA PME	Les actions n'entrent pas dans l'assiette ISF du souscripteur aussi longtemps qu'il les conserve Pas de plafond d'investissement La souscription peut être faite entre autres via un PEA et un PEA PME, en respectant les plafonds d'abondement respectifs de ces Plans d'épargne	Les actions souscrites n'entrent pas dans l'assiette ISF du souscripteur aussi longtemps qu'il les conserve
Réduction de l'IR	Hors PEA et PEA PME, abattement sur les plus-values : >2 ans de détention : 50% > 8 ans de détention : 65%	Hors PEA et PEA PME, abattement sur les plus-values : >2 ans de détention : 50% > 8 ans de détention : 65%	Pas d'IR sur les revenus et les plus-values
Engagement de conservation	Engagement de conservation de 5 ans + année de souscription en cours (jusqu'au 1 ^{er} janvier 2021)	Pas d'engagement de conservation	Pas d'engagement de conservation

*Par exemple, pour sortir de l'assiette de l'ISF dès 2016 et les années suivantes le produit de cession d'un bien professionnel, d'un actif foncier, d'une œuvre d'art, ou pour réinvestir le produit de cession d'une participation ISF cédée avant le terme de l'engagement de conservation.

2. ARGUMENTAIRE D'INVESTISSEMENT

2.1 PAT, créateur et producteur de molécules végétales

Créée en 2005, Plant Advanced Technologies est une société basée à Nancy (centre de recherche et site de production) et qui compte 28 salariés à fin 2014. PAT se positionne sur le marché des extraits de plantes destinés aux secteurs de la cosmétique, de la pharmacie et de la chimie verte. Les plantes dans leur environnement naturel sont soumises à des agressions multiples du type insectes, bactéries, champignons, ou encore sécheresse, qui les ont conduit à développer des mécanismes de défense, dont la production de molécules par voie chimique. Les principes actifs de ces molécules, sont connus depuis des millénaires, et sont utilisés pour leurs vertus curatives, médicinales ou encore cosmétiques.

Après 10 ans de recherche en collaboration avec des universités et des sociétés privées, PAT dispose d'un savoir faire dans la stimulation du métabolisme des plantes et dans la génération de molécules d'intérêts, et est à la tête de trois familles de brevets. Les techniques développées lui ont permis d'améliorer la qualité des molécules produites (environnement totalement maîtrisé grâce à la culture sous serres), d'exploiter de nouvelles capacités (accès aux racines des plantes, surexpression et concentration des principes actifs.) et ainsi de faire progresser significativement les rendements de production de molécules par rapport aux méthodes plus classiques de culture en champs par exemple.

PAT est aujourd'hui capable de proposer aux industriels des contrats de fourniture de molécules à partir de ses plateformes végétales de production. La société développe deux technologies brevetées PAT plantes à traire[®] et PAT Friday[®], qui ont des bases communes : reproduction des plantes en interne (faible prélèvement dans la nature d'où recours à des plantes rares possibles), utilisation et optimisation des capacités naturelles des végétaux, culture sous serre, et pas de destruction des plantes qui sont ainsi utilisées pour plusieurs cycles de production(x 300 par rapport aux modes traditionnels de culture et d'extraction, mesures réalisées au cours des 5 dernières années par les équipes PAT)..

- PAT plantes à traire[®] : production et récolte des principes actifs par exsudation racinaire. Cette technologie est au stade industriel depuis 2012, et assure des revenus par le biais de partenariat de recherche avec des groupes de cosmétique mondiaux et par le biais de la fourniture de molécule d'intérêt (premier produit anti-âge commercialisé par un partenaire de taille mondiale en 2013¹) ;
- PAT Friday[®] : production et récolte de protéines recombinantes (cellule dont le matériel génétique a été modifié) par sécrétion foliaire de plantes carnivores génétiquement modifiées. Le concept porte sur l'utilisation de la capacité naturelle de certaines plantes carnivores à excréter des protéines à l'extérieur de leurs tissus. Cette technologie est au stade de développement et cible le secteur pharmaceutique pour la production de protéines thérapeutiques recombinantes. La recombinaison génétique consiste à introduire un gène étranger (codant une protéine d'intérêt) et à le faire exprimer au sein d'un micro-organisme hôte, avec comme objectif de synthétiser la protéine recherchée, base de futurs traitements médicaux.

PAT ambitionne de découvrir de nouvelles molécules et de nouvelles applications pour des molécules existantes. Des molécules avec des propriétés nouvelles et remarquables en anti-cancer, en anti-Alzheimer, en anti-inflammation et en anti-âge ont d'ores et déjà été identifiées et sont en cours de validation préclinique. L'objectif est de proposer ces produits à de futurs clients à l'issue des études précliniques (vente d'une licence d'exploitation ou vente de la molécule) ou de devenir le fournisseur du principe identifié (contrat d'exclusivité pour le partenaire dans son domaine d'activité).

¹ Se référer au communiqué joint en annexe de la présente note

Les revenus, essentiellement liés au financement de la R&D en historique, vont à l'avenir bénéficier graduellement de la fourniture de principes actifs (molécule entrant dans la composition d'un produit lui conférant ses propriétés thérapeutiques) et de la vente molécules d'intérêt, en parallèle de la mise sur le marché des molécules présentes dans le portefeuille de produits de la société.

2.2 Un pipeline fourni qui nécessite besoins de financement pour accompagner la croissance

Avec le dépôt de trois familles de brevets, et des découvertes prometteuses de principes actifs, PAT a déjà fait ses preuves dans le domaine de la recherche sur les molécules d'intérêt à base de plantes. Les travaux devraient se poursuivre, en interne, et par le biais de la participation à des consortiums de recherche (possibles subventions) ou par le biais des contrats de partenariats avec de futurs clients (co-financement de la recherche). Sur une base historique, et sur ce qui a été communiqué pour 2014, la société investit plus d'1 M€ par an en matière de R&D (en partie activée, en partie passée en charge).

Avec le lancement commercial d'un premier produit en 2013 (chiffre d'affaires fourniture d'ingrédients dès 2012 pour PAT), PAT a prouvé sa capacité à convaincre un grand du secteur de la cosmétique (au 9ème rang sur le marché mondial) à inclure un extrait PAT dans la composition d'un de ses produits. La société a également démontré sa capacité à industrialiser la production sur la plateforme PAT plantes à traiter® avec la livraison de cette molécule à grande échelle pour ce même client. La prochaine étape va être de mener à bien la commercialisation d'autres produits avec des clients de ce même secteur (une dizaine de produits devraient sortir d'ici 2018, dont deux en 2015), dans le secteur de la chimie verte (un projet en cours, commercialisation prévue en 2018) ou dans le secteur pharmaceutique (trois projets en cours, commercialisation prévue entre 2018 et 2020).

Pour PAT Friday®, la prochaine étape réside dans le passage à une production à plus grande échelle par des moyens propres, et l'accompagnement des projets en cours de développement : trois projets dans le secteur pharmaceutique et un projet dans le segment vétérinaire (lancements commerciaux prévus pour 2018-2020).

Pour réaliser leurs ambitions les dirigeants comptent poursuivre la structuration de la société, notamment par un renforcement des équipes de production, et par des investissements dans des outils de recherche et de production :

- Doublement des capacités de production sur le site dans la région de Nancy : serre horticole à équiper pour appliquer la technologie PAT plantes à traiter®, mise en place d'une chaudière biomasse (bois) pour remplacer les équipements existants à gaz et fioul, etc. L'investissement est estimé à 2 M€ ;
- Création et équipement d'une serre confinée dédiée OGM sur le site de Nancy (réserve foncière disponible) de manière à internaliser la phase de production de PAT Friday®. L'investissement est estimé à 1 M€ ;
- Renforcement du pôle phytochimie et hémisynthèse (synthétisation des molécules naturelles) par l'achat d'équipements analytiques. L'investissement est estimé à 0,5 M€ ;
- Ouverture d'une filiale en Outre-Mer. Un projet de recherche sur l'île de La Réunion est en cours, et vise à exploiter la biodiversité tropicale et comprend la construction d'une serre de R&D. L'investissement est estimé à 1 M€ (avant subvention). L'objectif à terme est d'y installer une serre de production pour pouvoir produire toute l'année à moindre coût (problématique du chauffage des serres à Nancy) et fournir ainsi une solution alternative à la production sur le territoire métropolitain (diversification des risques).

Par ailleurs, les dirigeants envisagent la construction d'un bâtiment sur leur site de production proche de Nancy (réserve foncière suffisante) qui accueillera le siège de la société, les bureaux administratifs et les laboratoires de recherche, de manière à rationaliser les implantations existantes et les différentes équipes réparties sur trois sites : le siège à Vandoeuvre les Nancy (loué dans des locaux de pépinière d'entreprises), R&D hébergée à l'Université de Lorraine à Vandoeuvre les Nancy, et une partie de la production à Laronxe. L'investissement est estimé à 1 M€.

Compte tenu des projets envisagés, les investissements devraient s'élever à plus de 7 M€ répartis au cours des trois prochaines années, ce que la société ne peut financer seule, les flux générés par l'activité ne permettant pas de faire face à une telle enveloppe.

2.3 Valorisation et conseil d'investissement

Sur la base de nos prévisions conservatrices qui n'intègrent que les produits communiqués dans de pipeline à ce jour, nous avons valorisé PAT par la méthode des flux disponibles actualisés (DCF ou *Discounted Cash Flows*). Nous obtenons une valorisation de 39,5 € par action, avant réalisation de l'augmentation de capital, soit un potentiel de hausse de près de 20% par rapport au cours actuel.

Pour financer ses développements futurs, la société pourrait bénéficier de l'exercice des BSAR (Bons de Souscription en Action ou remboursables) soit près de 2,8 M€ de fonds levés. Cependant les instruments émis actuellement ne pourront pas permettre de financer la totalité du programme de développement. Dans le cadre de son transfert, PAT cible une levée de fonds de l'ordre de 5,4 M€ à 8,6 M€.

Simulation de l'augmentation de capital sur la valorisation de PAT

	Prix par action (€)	Nb de titres	Montant levé (M€)	Valorisation de PAT (M€)	Par action (€)
Avant augmentation de capital	39,5	637 521		25,2	
Bas de fourchette	27	200 000	5,4	30,6	36,5
Milieu de fourchette	30	230 000	6,9	32,1	37,0
Haut de fourchette	33	260 000	8,6	33,8	37,6

Source : ARKEON Finance

Après dix années consacrées aux travaux de recherche, et à la mise au point de procédés et de technologies de production (brevets déposés), PAT est dans une nouvelle étape de son développement. La plateforme PAT plantes à traire® est entrée en phase de commercialisation des produits et des molécules d'intérêts, avec une première expérience couronnée de succès dans la cosmétique, et la plateforme PAT Friday® dans une phase d'industrialisation de la production qui sera probablement facilitée par l'expérience PAT plantes à traire®.

Par ailleurs le transfert de la société du Marché Libre vers Alternext, et l'élargissement probable de son actionnariat à l'occasion de l'augmentation de capital amélioreront vraisemblablement la liquidité du titre. Nous conseillons ainsi de souscrire à l'offre.

2.4 PAT est éligible au dispositif ISF PME, au PEA et au PEA PME
Avantages pour les investisseurs qui participent à l'augmentation de capital

Critères de comparaison	Réduction du montant de l'ISF 2015 à payer	Réduction de l'assiette de l'ISF 2016 et années suivantes*	PEA et PEA PME
Réduction de l'ISF	<p>50% du montant de la souscription plafonnée à 90 000 €</p> <p>La souscription ne peut être faite via un PEA et un PEA PME</p>	<p>Les actions n'entrent pas dans l'assiette ISF du souscripteur aussi longtemps qu'il les conserve</p> <p>Pas de plafond d'investissement</p> <p>La souscription peut être faite entre autres via un PEA et un PEA PME, en respectant les plafonds d'abondement respectifs de ces Plans d'épargne</p>	<p>Les actions souscrites n'entrent pas dans l'assiette ISF du souscripteur aussi longtemps qu'il les conserve</p>
Réduction de l'IR	<p>Hors PEA et PEA PME, abattement sur les plus-values :</p> <p>>2 ans de détention : 50%</p> <p>> 8 ans de détention : 65%</p>	<p>Hors PEA et PEA PME, abattement sur les plus-values :</p> <p>>2 ans de détention : 50%</p> <p>> 8 ans de détention : 65%</p>	<p>Pas d'IR sur les revenus et les plus-values</p>
Engagement de conservation	<p>Engagement de conservation de 5 ans + année de souscription en cours (jusqu'au 1^{er} janvier 2021)</p>	<p>Pas d'engagement de conservation</p>	<p>Pas d'engagement de conservation</p>

**Par exemple, pour sortir de l'assiette de l'ISF dès 2016 et les années suivantes le produit de cession d'un bien professionnel, d'un actif foncier, d'une œuvre d'art, ou pour réinvestir le produit de cession d'une participation ISF cédée avant le terme de l'engagement de conservation.*

3. APPROCHE DE VALORISATION

Synthèse de la modélisation										
M€	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Chiffre d'affaires	1,7	2,9	6,4	11,8	20,9	25,1	27,6	29,0	29,8	30,6
Croissance	85,9%	68,6%	122,8%	85,8%	77,1%	20,0%	10,0%	5,0%	3,0%	2,5%
EBITDA	-0,3	-0,2	0,7	3,3	9,3	11,3	12,4	13,0	13,3	13,5
Marge	-19,3%	-6,7%	10,7%	28,2%	44,4%	45,0%	45,0%	45,0%	44,5%	44,1%
Amortissement	0,7	1,1	1,4	1,6	1,6	1,8	1,7	1,4	1,3	1,3
% CA	40,6%	38,9%	21,5%	13,2%	7,6%	7,0%	6,0%	5,0%	4,5%	4,1%
EBIT	-1,0	-1,3	-0,7	1,8	7,7	9,5	10,8	11,6	11,9	12,2
Marge	-59,9%	-45,6%	-10,8%	15,1%	36,8%	38,0%	39,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Croissance	Ns	Ns	Ns	Ns	332%	24,0%	12,9%	7,7%	3,0%	2,5%
Subventions	0,3	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impôts	0,8	1,0	1,1	0,9	-0,7	-1,9	-3,2	-3,9	-4,1	-4,2
Taux d'impôts	Ns	Ns	Ns	Ns	9,5%	20,0%	30,0%	34,0%	34,0%	34,0%
Variation du BFR	-0,1	-0,7	-0,8	-2,2	-3,6	-1,7	-1,0	0,0	0,4	0,4
BFR	1,0	1,7	2,5	4,7	8,4	9,7	10,2	10,2	9,8	9,5
% CA	60,0%	60,0%	40,0%	40,0%	40,0%	38,5%	37,0%	35,2%	33,0%	31,0%
Investissements	-2,8	-2,4	-2,3	-1,8	-1,7	-1,8	-1,4	-1,2	-1,2	-1,2
% CA	165,7%	84,2%	36,2%	15,0%	8,0%	7,0%	5,0%	4,0%	4,0%	4,0%
Flux de trésorerie disponibles	-2,2	-2,0	-1,1	0,3	3,3	6,3	7,3	7,9	8,4	8,5
Croissance	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	95%	15%	10%	5%	1%
% CA	-129,1%	-71,5%	-17,3%	2,5%	15,6%	25,2%	26,3%	27,4%	28,1%	27,7%
Flux de trésorerie disponible actualisés	-1,9	-1,6	-0,7	0,2	1,7	2,5	2,5	2,4	2,2	1,9
Somme des flux de trésorerie actualisés	9,0									
Valeur terminale	17,3									
Croissance à l'infini	2,0%									
Taux d'actualisation	14,5%									
Beta	2,8									
Prime de risque de marché	4,5%									
Taux sans risque	2,5%									
Valeur d'entreprise	26,3									
Dette nette	1,1									
Augmentation de capital	0,0									
Valeur des capitaux propres	25,2									
Nombre de titre	637 521									
Valeur par action (€)	39,5									

Source : ARKEON Finance

Nous avons basé notre modélisation sur les hypothèses suivantes :

- Pas de nouveau lancement de produits par rapport au pipeline communiqué (derniers lancements prévus pour 2020), soit un net ralentissement de la croissance du CA attendu à partir de 2022. Notre scénario est conservateur, la société ambitionne en effet de poursuivre ses recherches, qui pourraient déboucher sur la découverte ou la mise en valeur de nouvelles molécules d'intérêts. Cependant les budgets d'investissements à consacrer, la taille des marchés adressés, ou encore les horizons de lancement de produits sont difficilement prévisibles. Ainsi, nous avons fait le choix prudent de limiter notre scénario aux produits communiqués à ce jour dans le pipeline ;
- Une marge opérationnelle stabilisée à 40% ;

- Un BFR (Besoin en Fonds de Roulement) relativement élevé (40% du CA retenu), lié à l'activité de la société : nécessité de produire en amont et stocker des produits finis et semi-finis stocker pour pouvoir approvisionner les clients toute l'année. La culture et la récolte de principes actifs à base de plante requièrent des temps de traitement incompressibles, qui impliquent une anticipation des besoins des clients pour ne pas risquer des ruptures de livraison d'un ingrédient qui pourraient bloquer la fabrication du produit final. Une légère baisse du BFR en parallèle du ralentissement de la croissance du CA ;
- Les investissements prévus ont été intégrés sur la période 2015-2017 (résumés en 1.2), puis nous prévoyons une réduction de ce poste à partir de 2018, les investissements devenant uniquement des investissements de remplacement après 2021 car notre scénario n'intègre pas de nouveau produit ;
- Un taux d'actualisation de 14,5% ;
- Une croissance des flux à l'infini à 2,0%.

Nous obtenons une valorisation par action de 39,5 € (hors levée de fonds), soit un potentiel de hausse de près de 20% par rapport au cours actuel de (32,80 €).

Tableau de sensibilité de notre approche de valorisation

		Taux d'actualisation				
		12,5%	13,5%	14,5%	15,5%	16,5%
Croissance à l'infini	1,5%	52,2	44,7	38,5	33,2	28,8
	2,0%	54,0	46,0	39,5	34,1	29,5
	2,5%	55,9	47,5	40,6	34,9	30,2

Sur la base de notre scénario détaillé en section 6.2.4, la levée de fonds réalisée en 2015 serait de 5,4 M€ (200 000 titres créés à 30 € par action), et de la conversion des BSAR (92 283 titres créés à 30 € par actions), notre objectif de cours par action s'élèverait à 35,9 €. La dilution potentielle serait ainsi de 31% sur la base du capital pleinement dilué.

	Valorisation de PAT (EURm)	Nombre d'actions	Valorisation par action (€)
Avant augmentation de capital	25,2	637 521	39,5
Après augmentation de capital	30,6	837 521	36,5
Après augmentation de capital et conversion des BSAR	33,4	929 804	35,9

Source : ARKEON Finance

4. PRESENTATION DE PLANT ADVANCED TECHNOLOGIES

4.1 Bref historique

Ingénieur en agriculture, Jean-Paul Fèvre (actuel Président Directeur Général de la société, et actionnaire à hauteur de 49,1%) a passé une grande partie de sa carrière dans des grands groupes à des postes de responsable de recherche en France et à l'international (Etats-Unis et Canada) : SANOFI (filiales : Rustica en France et King / Canada), de 1981 à 1994, et Euralis (coopérative agricole de plus de 5 000 salariés) de 1994 à 2003. Il a été directeur puis Président de PAU Seeds Inc. aux USA, filiale de Euralis et de Aventis de 1994 à 2003, directeur de recherche maïs en Europe de 1996 à 2003 ainsi que Président de Pau Semillas en Argentine, filiale de Euralis, de 2000 à 2003.

En 2004, il a décidé de se lancer dans l'entrepreneuriat en découvrant un brevet déposé par l'INRA-INPL (Institut National de Recherche Agronomique-Institut National Polytechnique de Lorraine) intitulé « Procédé de production de métabolites à partir de végétaux cultivés hors sol ». Le terme métabolite désigne un composé organique issu du métabolisme.

Il a convaincu les deux chercheurs à l'origine du brevet, les professeurs Frédéric Bourgaud (Vice-Président et responsable de la recherche et actionnaire à hauteur de 10,1%) et Eric Gontier (Administrateur et actionnaire à hauteur de 10,4%), de le rejoindre dans l'aventure pour fonder Plant Advanced Technologies (PAT) mi-2005. La marque PAT plantes à traire® a alors été déposée, cette dernière étant basée sur un contrat de licence exclusive obtenu auprès de l'INRA, et ce sur la durée de vie du brevet, soit jusqu'en 2019. 4% des revenus issus de PAT plantes à traire® sont ainsi reversés à l'INRA.

Depuis lors la société a franchi de nombreuses étapes.

2005	Création de la société et dépôt de la marque PAT plantes à traire® Premières embauches : un ingénieur et un doctorant
2006	Premiers contrats de recherche avec des groupes de cosmétique pour la production d'actifs naturels Première demande de brevet sur la technologie PAT Friday®, production de protéines thérapeutiques par exsudation foliaire des plantes carnivores
2008	Brevet sur la régénération de plantes carnivores Lancement du projet Smartcell en collaboration avec des laboratoires et des entreprises privées pour produire des molécules thérapeutiques dans les cellules végétales (projet achevé en 2011)
2009	Entrée au Marché Libre et levée de près de 0,5 M€ dans le cadre du dispositif ISF PME (réduction d'Impôt de Solidarité sur la Fortune au titre des investissements dans des PME éligibles pour les contribuables assujettis) Lancement du projet Saarlorbiotech en collaboration avec les régions Alsace-Lorraine et Sarre (Allemagne) dans le domaine de la biotransformation d'actifs végétaux par des levures modifiées génétiquement (projet achevé en 2013)
2010	Levée de fonds de 1,6 M€ dans le cadre du dispositif ISF PME Lancement du projet Bioprolor avec des universitaires et des partenaires privés pour fédérer des savoirs faire tels que la purification, la séparation, l'optimisation chimique, la formulation, etc. (projet achevé en 2014)
2011	Rachat de Synthelor spécialisée dans la chimie médicale pour compléter les savoirs faire de la société (2 ingénieurs chimistes) Lancement de la première plateforme PAT plantes à traire® dans une serre horticole proche de Nancy pour industrialiser la production d'actifs naturels
2012	Premier contrat de fourniture d'actifs naturels à destination d'un produit cosmétique (produit lancé commercialement en 2013) Dépôt de brevet dans l'utilisation d'une séquence génétique particulière pour produire une famille d'actifs végétaux rares Première production d'Interféron gamma (substance ayant des propriétés antivirales et anticancéreuses) produits à partir d'une espèce de plante carnivore
2013	Acquisition d'une serre horticole de 2,3 hectares sur 6 hectares de terrain proche de Nancy pour y transférer la production et une partie de la recherche dans un site à plus grande capacité
2014	Lancement d'un projet de recherche à La Réunion pour étudier, et à terme exploiter, les ressources de cette région riche en végétaux Levée de fonds de 1 M€ par augmentation de capital dans le cadre du dispositif ISF PME et émission de BSAR (Bons de Souscription en Actions)

Forte de près de 10 ans de recherche en collaboration avec des universités ou des sociétés privées, la société est à la tête de trois familles de brevets, et dispose d'un savoir-faire dans la stimulation du métabolisme des plantes et dans la génération de molécules d'intérêts.

Avec 28 salariés à fin 2014, dont 14 chercheurs, PAT dispose d'une extractothèque (collection d'extraits) de 600 échantillons, et qui ne cesse de s'enrichir. Cela lui permet d'adresser des secteurs variés, tels que la cosmétique, la pharmacie ou encore la chimie verte.

La meilleure illustration du caractère novateur des techniques développées par la société, tant dans le domaine de la recherche des molécules d'intérêt que dans leur production, est le contrat conclu avec un géant du luxe mondial. Après plusieurs années d'étroite collaboration avec les équipes Recherche et Technologie de ce client (près de 3 Mds€ de CA en 2013, dans le domaine de la mode, de la beauté, et des parfums), un extrait PAT a été introduit dans la composition d'un produit commercialisé au niveau mondial (cf communiqué de presse Chanel en partie 6 Annexes) (depuis 2012). PAT est ainsi devenu le fournisseur d'une molécule d'intérêt (molécules ayant une activité biologique) pour une gamme anti-âge issu d'une plante tropicale.

4.2 Présentation de PAT plantes à traire[®]

4.2.1 Le concept

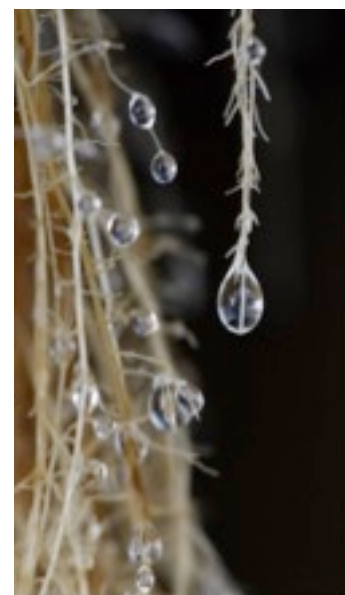
Figure 1 : Visuel de la serre propriété de PAT



Figure 2 : Visuel de l'aéroponie (nutrition par vaporisation)



Figure 3 : visuel de l'exsudation racinaire



Source : Société

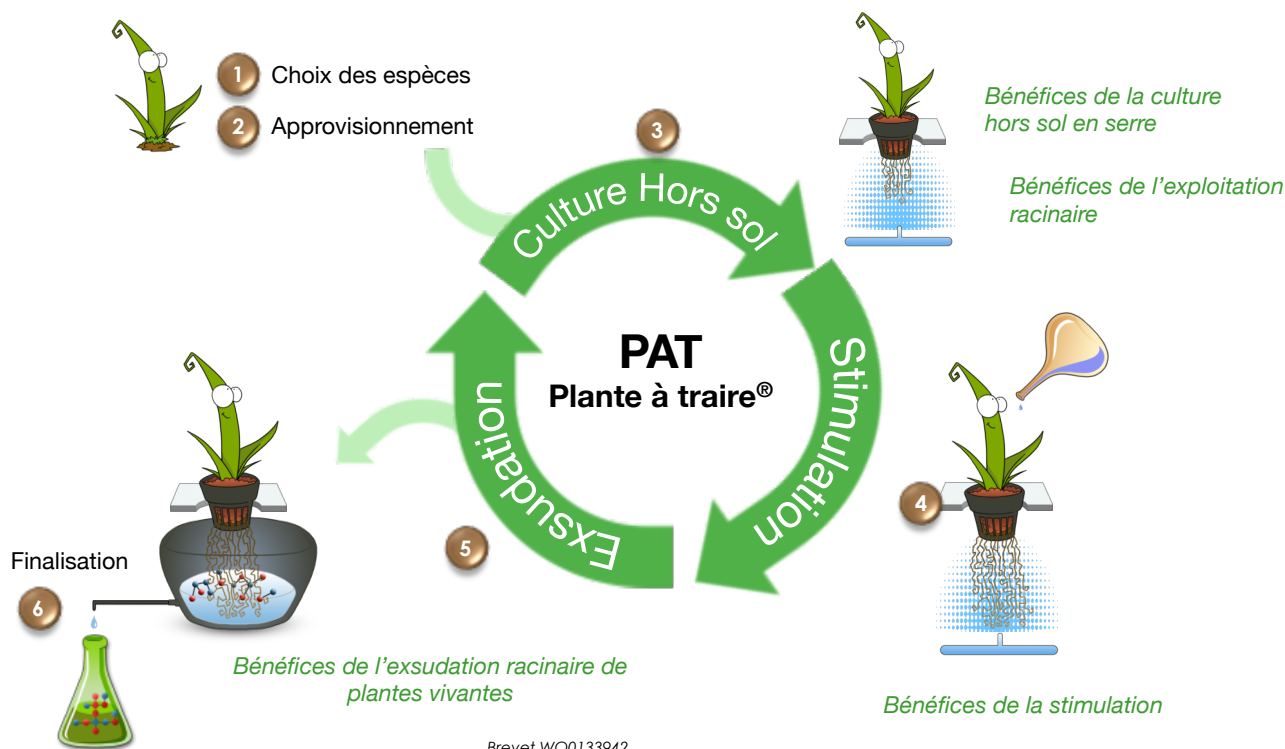
PAT a mis au point un mode de culture des plantes hors-sol, sous serre (figure 1), en aéroponie (figure 2). Les racines pendent dans le vide et sont alimentés par une vaporisation de solutions nutritives. Il devient ainsi possible de maîtriser l'ensemble des paramètres du milieu (concentration des éléments nutritifs, leur proportion, le pH, la température, etc.).

En contrôlant au plus près l'environnement des plantes, et grâce au recours à des nutriments précurseurs (molécule servant de point de départ à la synthèse d'une autre molécule) et des nutriments éliciteurs (molécule qui déclenche les mécanismes de défense des plantes avec production de substances défensives), la technologie PAT permet de stimuler la production de molécules cibles.

Par un procédé d'exsudation (libération d'un liquide à la surface d'un tissu, figure 3), la récolte des molécules d'intérêt s'effectue alors directement au niveau des racines des plantes.

4.2.2 Comment ça marche

Figure 4 : le cycle de production de PAT plantes à traire®



Source : Société









- 1 La première étape de la production est le choix de l'espèce, qui se base sur les données bibliographiques existantes et/ou sur la présence dans leurs racines de molécules d'intérêt
- 2 Les plantes sélectionnées sont approvisionnées en quelques unités pour être multipliées en interne par des techniques de bouturage ou de multiplication *in vitro*
- 3 } Les plantes sont ensuite cultivées et stimulées dans le but d'augmenter la production des molécules d'intérêt (simulation d'attaque d'insecte, de champignons, etc.)
- 4 }
- 5 Exsudation : les racines sont plongées dans un solvant qui favorise la sortie des molécules d'intérêt (à base de produits naturels ou dérivés du pétrole, compatibles avec le cahier des charges du client final), puis les racines sont lavées et les plantes repartent en culture
- 6 Le produit de l'exsudation, est alors filtré (procédé de nano-filtration basé sur l'utilisation de membranes semi-perméables) pour isoler les molécules d'intérêt du solvant.

4.2.3 Les avantages du procédé

Grâce aux techniques de production mises en place par PAT, PAT plantes à traire® présente de nombreux avantages par rapport aux procédés existants de collecte et de culture des plantes, dans le but d'en extraire les molécules d'intérêts.

- Culture hors sol PAT plantes à traire® versus récolte ou culture traditionnelle

Par rapport à la cueillette ou à la culture en pleins champs, la culture hors sol sous serre PAT plantes à traire® présente l'avantage de :

-  Préserver la plante et ainsi la rendre disponible pour plusieurs cycles, d'où une réduction des surfaces nécessaires pour la production
-  Pouvoir utiliser des plantes rares grâce à une reproduction en interne (bouturage ou multiplication *in vitro*)
-  Sécuriser les sources d'approvisionnements en végétaux face à des risques climatiques ou géopolitiques
-  Sécuriser la qualité par la maîtrise de la reproduction, de la pousse et de la stimulation des plantes
-  Pouvoir accéder à l'ensemble du réseau racinaire des plantes, riches en molécules d'intérêts, et peu accessibles jusqu'alors
-  Fournir des rendements élevés et sur-exprimer les molécules qui sont naturellement présentes à l'état de traces dans les plantes (apports de nutriments et stimuli)
-  Présenter un univers confiné ce qui permet de répondre au cahier des charges de l'industrie pharmaceutique (maîtrise des intrants)
-  Limiter l'impact environnemental de l'activité (aucun pesticide n'est utilisé chez PAT et les rejets sont tracés et recyclés).

- Culture sous serre versus culture *in vitro* classique

Par rapport aux autres techniques de culture cellulaire végétale *in vitro* qui nécessitent des conditions stériles pour qu'aucun champignon ou bactérie ne viennent coloniser les milieux de culture, les technologies utilisées par PAT plantes à traire® lui permettent de conserver, multiplier, et cultiver les plantes dans un environnement proche d'une exploitation horticole classique, d'où des coûts de fonctionnement bien plus faibles.

- Plante à traire® versus méthode d'extractions traditionnelles

Les techniques d'extraction des molécules d'intérêt des plantes ont peu évoluées au cours des 30 dernières années.






Parmi les principales techniques traditionnelles, on peut citer :

- Les percolations (principe de la cafetière) : du solvant est versé sur de la poudre de plante, et le marc obtenu est pressé ;
- les infusions : pour les feuilles, les fleurs, et les tiges non ligneuses ; de l'eau chaude est ajoutée à la plante moulue, le mélange final est tamisé ;
- les décoctions : pour les racines, les écorces, et les tiges ligneuses ; de l'eau froide est versée sur les plantes moulues, puis portée à ébullition et enfin refroidie pour être tamisée ;
- les macérations : racines et graines, la plante est laissée à tremper dans un mélange d'eau et d'alcool à température ambiante et en vase clos dans un endroit sombre et frais, le liquide est ensuite égoutté et le marc obtenu est pressé et filtré.

Parmi les principales techniques scientifiques, on peut citer :

- L'hydro distillation, en 4 étapes : 1-Un mélange d'eau et de plante est porté à ébullition, les vapeurs sont récupérées dans un autre récipient après condensation dans un réfrigérant ; 2-Du chlorure de sodium (sel) est ajouté au liquide obtenu ; 3-Une phase de décantation permet de séparer les huiles essentielles (faible densité en surface) ; 4-Les huiles obtenues sont séchées puis filtrées pour en retirer les impuretés ;
- Le CO₂ super critique : une plante est introduite dans un extracteur (équivalent d'un silo), du CO₂ comprimé est acheminé vers l'extracteur et chauffé à 40°C maximum. Le liquide présent dans l'extracteur se charge ainsi en composé extrait, puis il est détendu. Le CO₂ retrouve alors une forme gazeuse qui lui permet de se séparer de l'extrait. L'extrait est récupéré par décantation ;
- Le cryo-broyage : la partie active de la plante sèche est pulvérisée en la broyant à froid sous azote liquide à -196°C. Une poudre fine et homogène est obtenue ;
- La centrifugation différentielle : méthode identique au procédé de décantation. La force centrifuge accélère la séparation de principes actifs en fonction de leur densité.

Par rapport à ces techniques d'extraction PAT plantes à traire® présente les avantages suivants :

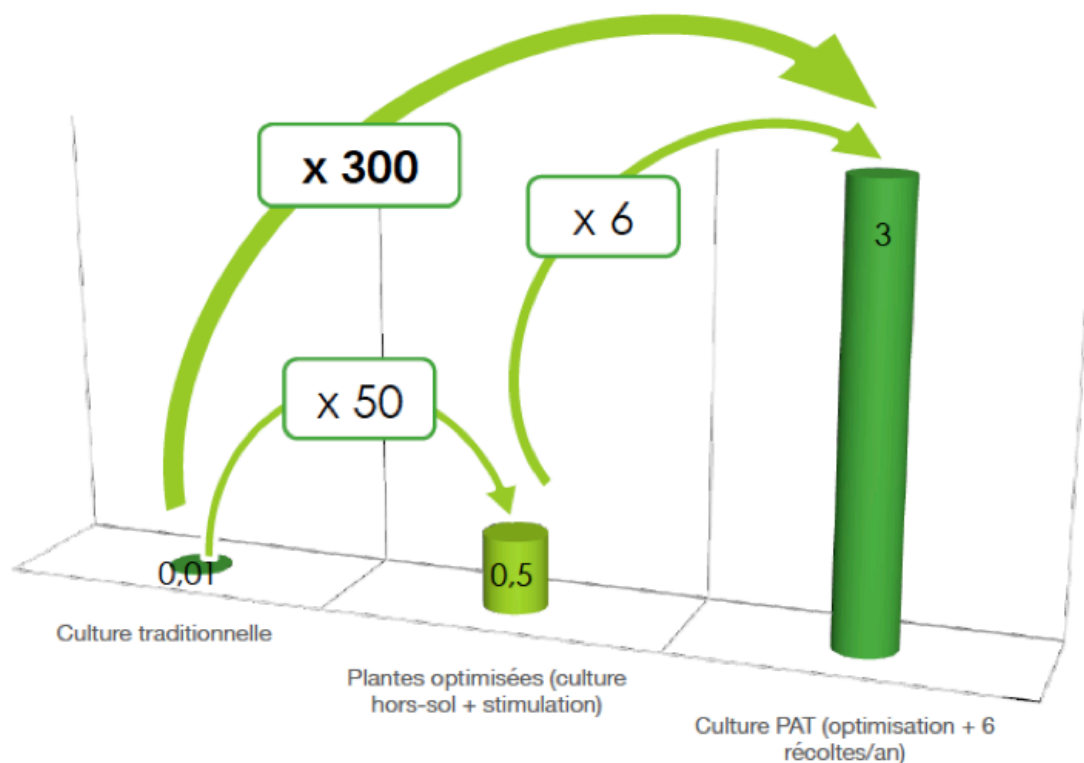
-  Le végétal est préservé pour plusieurs cycles d'extraction, réduction des quantités à cultiver
-  L'extraction des molécules d'intérêt est réalisée par la totalité du système racinaire, y compris les racines secondaires, segment encore peu exploité ouvrant la voie à de nouvelles ressources
-  La possibilité de revisiter ou révéler des capacités pour des espèces très connues, certaines techniques d'extractions traditionnelles détruisant par leur procédé une partie des molécules d'intérêts (chaud, froid par exemple)
-  Un meilleur rendement grâce à une plus grande concentration des molécules d'intérêt dans les effluents obtenue
-  Tous les intrants (solvants et eau principalement) du procédé sont rigoureusement sélectionnés, tracés et recyclés ou réutilisés (réduction de la consommation d'eau)

D'abord testée en laboratoire au sein de l'Université de Nancy, la production a été réalisée dans des serres louées dès 2005 (200 à 400 m²), puis à partir de 2011 à plus grande échelle (1 200 m²). La plateforme PAT plantes à traire® a ainsi fait la preuve de la possibilité d'industrialiser la production des molécules d'intérêts à base de plantes.

4.2.4 L'industrialisation de la production de molécules d'intérêts à base de plantes

Grâce aux technologies et savoir faire développés par PAT depuis 2005, la société a significativement amélioré les rendements de production de molécules d'intérêts : x 300 par rapport aux modes traditionnels de culture et d'extraction (mesures réalisées au cours des 5 dernières années par les équipes PAT).

Figure 6 : Contenu racinaire en molécule cible pour PAT plantes à traire® comparé à une culture traditionnelle (Grammes/m²/An)



Source : Société (moyenne des résultats obtenus depuis 5 ans)

Grâce à l'optimisation de la production végétale, la société estime que 1 000 m² de production de PAT plantes à traire® remplacent en moyenne 30 hectares en champs traditionnels.

Figure 7 : Amélioration du rendement par rapport à la culture traditionnelle



Source : Société

Forts de ces résultats à grande échelle, les dirigeants ont décidé de se doter d'un outil de production propre avec le rachat d'une ancienne serre horticole en difficulté financière en 2013 (2,3 hectares de serres sur 6 hectares de terrain) pour 350 000 €, dont 6 000 m² sont d'ores et déjà équipés pour pouvoir produire de nombreuses molécules d'intérêt, notamment la molécule destinée au produit anti-âge du premier client industriel. PAT plantes à traire[®] est aujourd'hui capable de produire à grande échelle.

Figure 8 : Visuel de la variété des végétaux cultivés



Figure 9 : Visuel de la production industrielle d'une même plante



Figure 10 : Visuel du procédé de récolte : équivalent de la salle de traite dans le milieu bovin



Source : Société

En parallèle de la mise au point de la production de molécule d'intérêt à base de plantes à échelle industrielle, les équipes de PAT ont orienté leurs efforts vers la recherche de nouvelles molécules issues du monde végétal et vers la recherche d'applications pour ces principes actifs.

4.3 La découverte de biomolécules

4.3.1 Le principe de la méthode du target binding

Sur la base des récoltes issues de PAT plantes à traire[®], la société opère des travaux de recherche qui permettent d'identifier de nouvelles molécules ou des extraits complexes uniques, et de caractériser le potentiel biologique de ces découvertes (composé anti-cancer ou de blanchiment de la peau par exemples) grâce au procédé du *target binding* ou « liaison à des cibles ». Cette approche novatrice permet d'identifier rapidement et simplement les molécules d'un extrait responsables de l'activité biologique.

Les extraits complexes sont mis en contact de cibles biologiques isolées dans des conditions permettant la formation de liaisons. Des complexes spécifiques vont alors se former entre les composés capables de se fixer sur les cibles à la différence des autres molécules de l'extrait qui resteront en solution. Les molécules fixées aux cibles seront ensuite identifiées formellement par spectrométrie de masse. Cette approche de type clé-serrure permet de faire rapidement la différence entre un composé « actif », c'est-à-dire capable de se fixer sur la cible, et un composé « inactif » incapable d'une telle interaction.

La force de cette technique réside dans sa rapidité de mise en œuvre une fois les cibles validées. Elle permet d'obtenir en quelques heures les réponses habituellement obtenues en plusieurs mois par les approches classiques de fractionnement bioguidé travaillées par les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Dans ces approches les extraits sont testés pour identifier leurs propriétés biologiques. Si une réponse positive est observée, les extraits bioactifs sont fractionnés et testés à nouveau dans les essais biologiques. Le processus est renouvelé autant de fois que nécessaire afin d'isoler les molécules bioactives, ce qui implique des délais longs et donc des coûts plus élevés que la technique du *target binding*.

4.3.2 Illustration de la méthode de recherche de biomolécules

Un extrait végétal produit selon la technologie PAT plantes à traire[®] a été sélectionné sur base de son pouvoir anti-oxydant hors normes. Cet extrait a démontré *in vitro* un potentiel intéressant en protection de neurones en culture. A partir de ces premiers résultats, la molécule majoritaire de l'extrait (un polyphénol complexe) a été purifiée et testée de nouveau *in vitro* mais également *in vivo* : par administration directe (par injection, méthode invasive) dans le cerveau de souris modèles de la maladie d'Alzheimer.

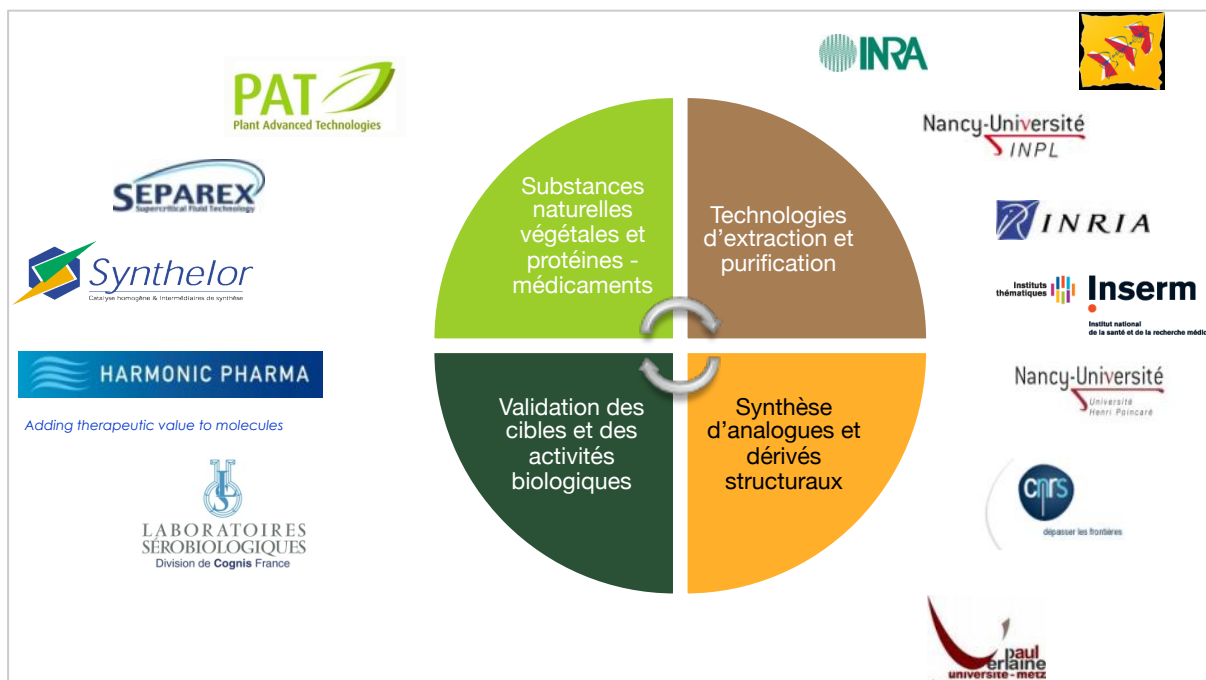
Portés par des résultats encourageants de cette molécule aux vertus neuro-protectrices dans cette deuxième série de tests, la plante a alors été cultivée à plus grande échelle selon la technologie PAT plantes à traire[®] pour permettre la purification d'un lot plus important de la biomolécule. Ce composé a ensuite été formulé en vue d'une administration non invasive (cette voie d'administration innovante est en cours de protection), pour préfigurer la possibilité de l'intégrer à terme dans un traitement, avant d'être testé à nouveau *in vivo*.

Le composé formulé a permis aux souris modèles d'Alzheimer de retrouver toute leur mémoire à court terme et à long terme. Ces résultats ont été obtenus sur deux expérimentations distinctes et sont en cours de transfert sur d'autres modèles animaux. La prochaine étapes du travail sur ce composé est d'étudier l'absence de toxicité, même si le champ est à priori favorable car issu d'une plante à usage alimentaire. Les brevets relatifs à ses travaux sont en cours de rédaction.

Avec l'arrivée de Paul Hannewald (Docteur en pharmacie et en chimie, et spécialiste en chimie analytique appliquée aux molécules naturelles végétales) en 2010, aujourd'hui directeur adjoint, et le lancement du consortium Bioprolor notamment, PAT a significativement accéléré ses développements dans ce domaine.

4.3.3 Le consortium Bioprolor

Figure 11 : Illustration du consortium Bioprolor



Source : Société

Le programme BIOPROLOR (BIOactifs PROduits en LORaine pour les industries pharmaceutiques et cosmétiques) réunit 12 partenaires : des entreprises travaillant dans la conception et/ou la production de substances actives (partie gauche de l'illustration ci-dessus), et des centres de recherches et universitaires (partie droite). Il a été lancé fin 2010 pour une période de 4 ans, et a reçu une subvention de la Région Lorraine de 3,2 M€.

En se fondant sur leurs expertises, les partenaires avaient pour ambition de développer un programme de recherche qui visait à déterminer de nouvelles molécules à fort potentiel thérapeutique ou cosmétique, produire ces nouveaux principes actifs, extraire, purifier et formuler les molécules actives et en valider le potentiel.

En tant que chef de file et coordinateur du projet, PAT a participé activement à des programmes de recherche, qui lui ont permis d'accélérer et de compléter les procédés de découverte des molécules d'intérêt. Ce projet lui a permis par ailleurs de travailler avec les équipes de chimistes de Synthelor, équipes qui font désormais partie des forces vives PAT (société reprise en 2011).

Les travaux de recherche engagés au sein de Bioprolor ont permis à PAT de poursuivre des études sur des extraits innovants réalisés à partir d'une liste de plantes prioritaires. Trois de ces extraits ont ainsi montré des activités anti-oxydantes, trois des activités anti-Alzheimer et deux des activités anti-cancer dont une molécule inconnue à ce jour. Les cultures de ces plantes ont été transposées pour des essais d'expérimentation à plus grande échelle et les procédures de dépôts de brevets sont en cours.

Conscients de l'accélérateur que peut fournir la mise en commun de compétences, la société envisage la possibilité de lancer un projet Bioprolor 2, élargi à la Grande Région (Saare, Luxembourg, Belgique) et les régions Alsace et Bourgogne. Projet qui pourrait de nouveau être co-financé par les pouvoirs publics au niveau des régions concernées, mais également au niveau européen.

La plateforme PAT plantes à traire® permet d'améliorer significativement le processus naturel de production des plantes en matière de molécules d'intérêt. Mais les chercheurs de la société sont allés encore plus loin en procédant à des manipulations de plantes, carnivores notamment, pour produire des protéines recombinantes, base de nombreuses thérapies, au sein de la plateforme baptisée PAT Friday®.

4.4 Présentation de PAT Friday®

4.4.1 Le concept

Grâce aux avancées scientifiques en matière de génie génétique et de biologie moléculaire, il est aujourd'hui envisageable de modifier le patrimoine génétique d'un organisme vivant en lui incorporant un fragment d'ADN provenant d'une espèce différente, et de lui faire exprimer cette information génétique étrangère. Ces savoir-faire nouveaux de la génétique ont permis d'ouvrir des voies de recherche et de développement. Il devient possible aujourd'hui, en s'appuyant sur ces méthodologies, de reprogrammer le code génétique d'un organisme en lui insérant un gène précis, qui lui permettra de produire une protéine recombinante précieuse (à usage médical : interféron, insuline, hormone de croissance, etc., ou industriel : enzymes).

Les procédés biotechnologiques permettent de produire des molécules nouvelles, trop complexes à synthétiser par voie chimique, et constituent une alternative plus intéressante en regard d'autres procédés d'obtention de molécules actives. A titre d'exemple, l'utilisation de l'hormone de croissance autrefois extraite d'hypophyses de cadavres a malheureusement entraîné des cas de maladie de Creutzfeld-Jacob (lié à un prion présent dans ces extraits), risque aujourd'hui inexistant avec l'utilisation de la même hormone recombinante, c'est-à-dire obtenue par génie génétique.

Par le recours à des modifications génétiques, les protéines produites sont dites recombinées. La recombinaison génétique consiste à introduire un gène étranger (codant une protéine d'intérêt) et à le faire exprimer au sein d'un organisme hôte, avec comme objectif de synthétiser la protéine recherchée. Une phase de production proprement dite permet de fabriquer le volume de protéines souhaité. Le procédé est finalisé par des techniques de séparation et d'extraction de la protéine du milieu de culture, suivie par une purification de celle-ci.

Lancé sur les mêmes bases que PAT plantes à traire® : utilisation et optimisation des capacités naturelles des végétaux, culture en serre, reproduction en interne, pas de destruction des plantes utilisées plus plusieurs cycles de production, etc., le concept PAT Friday® porte sur l'utilisation de la capacité naturelle de certaines plantes carnivores à excréter des protéines à l'extérieur de leurs tissus.

La preuve de concept, d'abord élaborée sur l'espèce *Drosera* (propriétés relativement bien décrites dans la littérature, figure 12), a été transférée par la suite à l'espèce *Népenthes* (figure 13) dans un souci de pouvoir passer à une échelle de production industrialisable (réservoir naturel pour les excréments). Les brevets dans ce cadre appartiennent à la société PAT. Ils ont été déposés en 2006 en France, puis étendus au reste de l'Europe, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle Zélande, en Inde, en Chine et au Japon.

Figure 12 : Visuel d'excrétion foliaire de *Drosera*



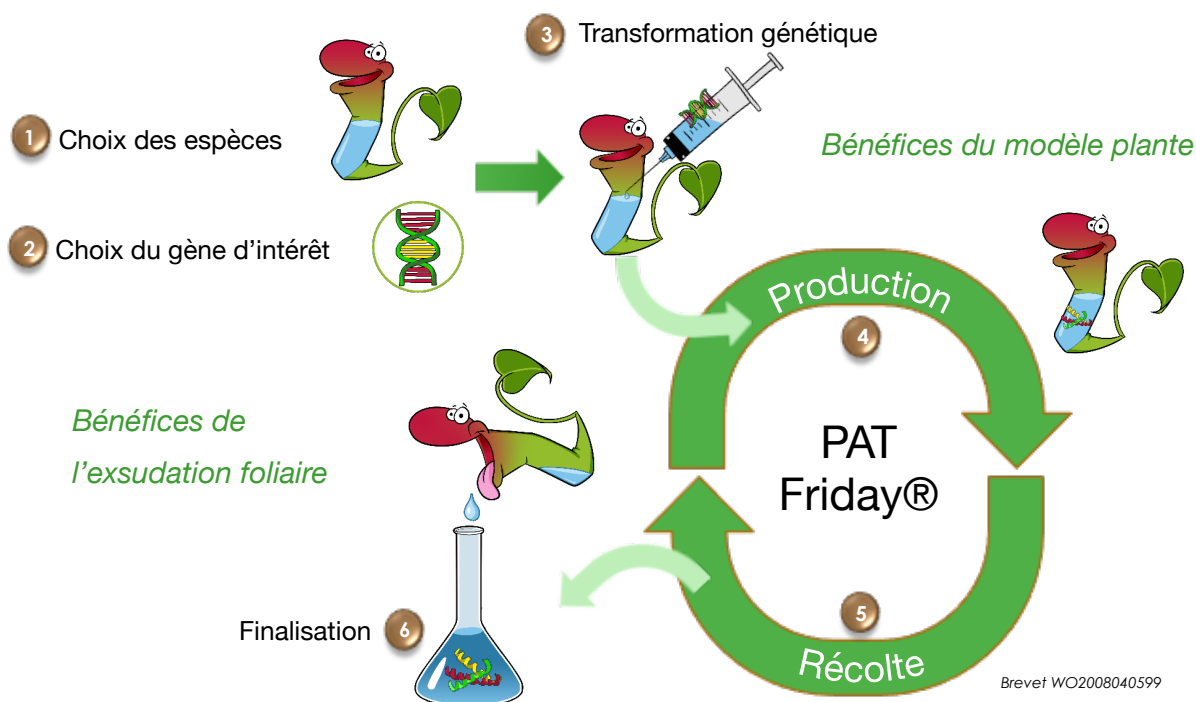
Figure 13 : Visuel de *Népenthes*



Source : Société

4.4.2 Comment ça marche

Figure 13 : le cycle de production de PAT Friday®



Source : Société

- 1** La première étape de la production est le choix de l'espèce : Drosera commune, espèces à grandes feuilles, Népenthès
- 2** Choix du gène d'intérêt : les gènes humains codants sont synthétisés et optimisés pour être introduit dans les végétaux
- 3** Transformation génétique : insertion d'un gène codant dans l'ADN végétal. Des cellules modifiées sont sélectionnées et servent de base pour régénérer des plantes entières, qui sont acclimatées pour favoriser leur mise en culture en serre confinée (catégorie des OGM)
- 4** La production des protéines : les plantes en culture sous serre vont produire les protéines d'intérêt dans les liquides excrétés sous forme de glu pour Drosera ou de fluide pour Népenthès
- 5** Les protéines sont alors récupérées par la récolte de ces liquides. La plante repart en culture pour un nouveau cycle de production
- 6** Purification des protéines pour produire des lots de protéines d'intérêt.

Les cultures au stade de la recherche sont réalisées par les équipes PAT hébergées au sein du Laboratoire Agronomie et Environnement de l'ENSAIA (Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie des Industries Alimentaires) de Nancy. Pour la partie production en serre, encore limité au stade du projet, la société a recours à un site de l'INRA dans la région de Nancy (8 m²). En effet, la culture d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM) est strictement encadrée en France, et le site horticole acquis par la société en 2013 ne bénéficiait pas encore de tels agréments.





4.4.3 Les avantages du procédé

Une vaste gamme de systèmes de production de protéines recombinantes est aujourd'hui disponible.

- La bactérie *Escherichia coli* ou E. coli : à l'origine du procédé de protéines recombinantes (hormones de croissance, insuline, chymosine, interféron, etc.). Elle est facile à utiliser, se prête bien à la culture de masse en fermenteur, et a des taux d'expression élevés (grandes quantités de protéines produites, jusqu'à plusieurs grammes par litre). Mais secrétant mal la protéine, il est souvent nécessaire de « casser » la bactérie, ce qui induit des problèmes notamment de purification ou de solubilisation. E. coli n'effectue pas les modifications post-traductionnelles des protéines (modifications particulières) qui constituent souvent une condition *sine qua non* d'activité de la protéine. Enfin E. coli étant une bactérie, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de toxines bactériennes dans les protéines purifiées ;
- La levure *Saccharomyces cerevisiae* : utilisée depuis des millénaires dans l'alimentation humaine par les boulangers notamment. Les protéines recombinantes produites sont par exemple l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, l'insuline, l'hirudine, etc. Son matériel génétique est simple et elle ne présente aucune toxicité. Les taux d'expression des protéines sont relativement bons (de l'ordre de la centaine de milligrammes par litre). La levure est capable de fabriquer des protéines complexes et de réaliser des modifications post-traductionnelles (condition d'activité de la protéine). Mais les protéines synthétisées sont souvent obtenues à l'intérieur de la cellule, qui nécessite là encore d'être « cassée » pour récupérer les protéines. La sécrétion est possible, mais en général au détriment des rendements : elle fonctionne bien pour des petites molécules telles que l'insuline, mais beaucoup moins bien pour de grandes protéines ;
- Les cellules CHO (*Chinese Hamster Ovary* ou ovaires de hamster) : Les protéines recombinantes produites sont par exemple l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, l'hormone de croissance, les cytokines (hormones du système immunitaire), l'érythropoïétine (hormone facteur de croissance des globules rouges dans la moelle osseuse), les facteurs de coagulation, etc. Méthode déjà employée dans la production d'un vaccin contre l'hépatite B, les cellules CHO se prêtent très bien à la culture de masse en bioréacteur. Un avantage discriminant de ces cellules réside dans leur capacité à synthétiser des protéines complexes de poids moléculaire élevé. Mais les cellules CHO s'avèrent fragiles et leur culture onéreuse ;
- D'autres bactéries : *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, etc. A leur actif, celles-ci possèdent des capacités de sécrétion supérieures à E. coli. Cependant leur génétique est moins connue, et le niveau de production de protéines est inférieur à celui obtenu avec E. coli ;
- D'autres levures et champignons filamenteux, des cellules d'insectes utilisant des vecteurs d'expression développés à partir du *Baculovirus* (classe de virus spécifique aux insectes). Ces cellules sont capables de sécréter la protéine recombinante et d'effectuer les opérations post-traductionnelles, et les rendements sont bons (centaines de milligrammes par litre). Par ailleurs il est possible également d'utiliser des larves de vers à soie vivants. Mais les systèmes de fermentations sont particuliers et la production coûteuse ;

- Les animaux transgéniques : les principales techniques de transgénèse utilisées sont la micro-injection dans les pronuclei (noyaux présents dans un œuf fécondé) ou dans le cytoplasme (partie de la cellule entre le noyau et la membrane) de l'embryon, les vecteurs rétroviraux et les cellules embryonnaires souches de mammifères. Les animaux transgéniques peuvent être utilisés afin de produire des protéines recombinantes : production de facteur de la coagulation dans le lait de brebis, lactoferrine humaine obtenue dans le lait de vache, hormone de croissance humaine dans le lait de souris, hémoglobine humaine produite dans le sang du porc, etc. L'intérêt d'une production de protéines recombinantes dans le lait ou le sang d'animaux transgéniques se heurte cependant à des niveaux d'investissements très lourds, à une croissance lente et des rendements faibles (de l'ordre de 10 milligrammes par litre) ;
- Les plantes transgéniques : différentes techniques sont employées afin de transférer un gène d'intérêt dans le patrimoine génétique d'une plante : vecteurs bactériens, injection de cellules embryonnaires, biolistique (transfert d'un gène directement dans la cellule à l'aide d'un canon à ADN), etc. La mise au point de plantes transgéniques à partir de végétaux comme le tabac, le colza ou encore la pomme de terre, permet de produire une variété de protéines recombinantes précieuses (*molecular farming*) : l'interféron (agent de défense contre les virus, bactéries, etc.), certaines interleukines (protéines qui servent de messenger entre les cellules du système immunitaire), certains facteurs de coagulation, l'hirudine (protéine aux propriétés anticoagulantes), etc. Dans ce domaine, restent principalement à résoudre les problèmes de niveau d'expression des protéines (rendements faibles), ainsi que d'extraction et de purification puisque la protéine recombinante est extraite en même temps que l'ensemble des autres protéines végétales (méthode d'exclusion stérique, d'échange d'ions, de chromatographie d'affinité, etc.).

Par rapport à d'autres techniques de production de protéines recombinantes, l'usage des plantes carnivores tel que développé par la société dans sa technologie PAT Friday® présente les avantages suivants :

-  Le végétal est préservé pour plusieurs cycles d'extraction, réduction des quantités à cultiver
-  L'extraction est simplifiée car le liquide est récolté directement au sein des plantes
-  La purification des molécules d'intérêt est simplifiée car le liquide obtenu ne contient qu'une dizaine de protéines différentes contrairement à des tissus foliaires ou des graines qui peuvent contenir plusieurs centaines de protéines différentes
-  La culture des plantes génétiquement modifiée est moins coûteuse que dans le cas du recours à des cellules animales, la croissance est plus rapide, et elle offre une meilleure sécurité sanitaire (problématique des prions, virus, etc.)

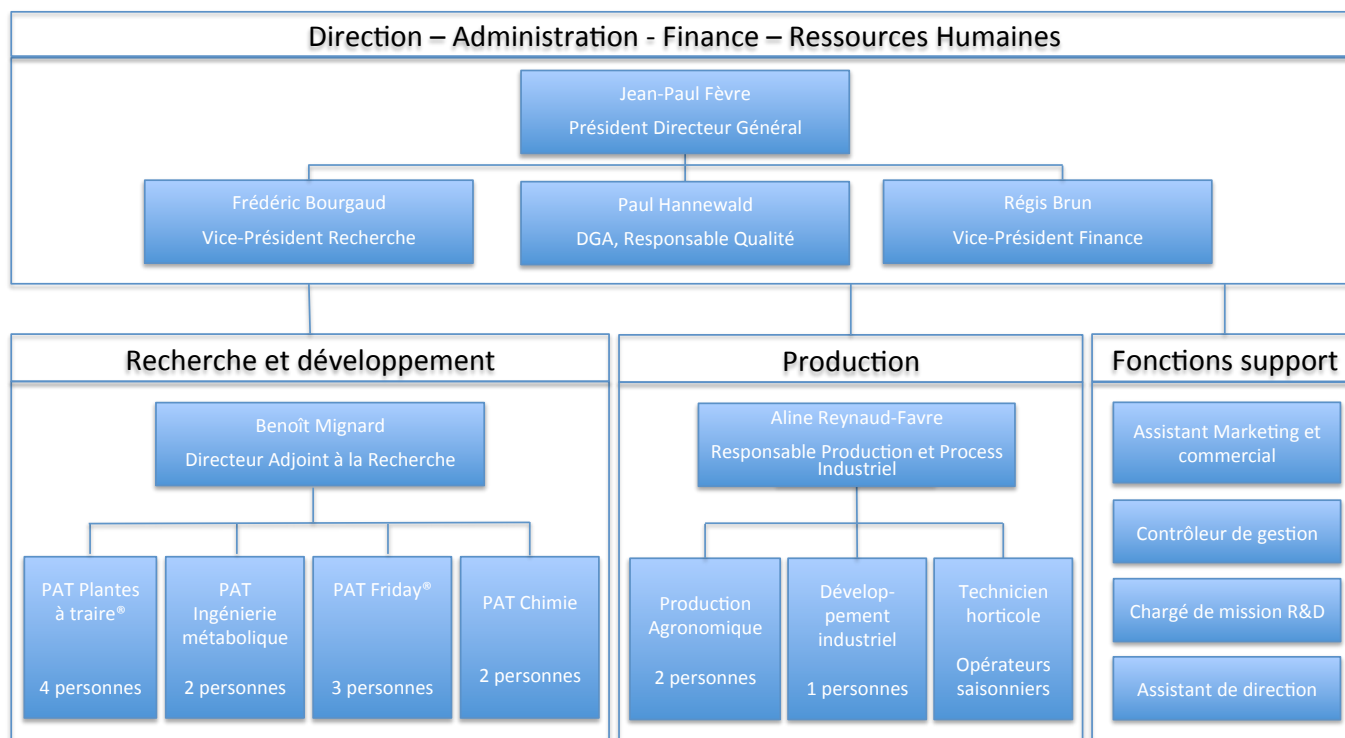
La plateforme Pat Friday® est encore en phase de développement. Les premiers lots de protéines thérapeutiques produits ont présenté des activités biologiques prometteuses. Un premier contrat a été signé sur cette technologies pour des applications potentielles d'une protéine cible en pharmacie et pharmacie vétérinaire.

La prochaine étape, en cas du succès du partenariat, sera le passage à un niveau industriel de la production de molécule d'intérêt à partir de la plateforme PAT Friday® .

Pour réaliser ces nombreux projets et partenariat, PAT s'appuie sur une équipe de direction et de recherche expérimentée.

4.5 L'organisation et les équipes

Figure 14 : Organigramme Opérationnel



Source : Société

4.5.1 Présentation de l'équipe dirigeante

- **Jean-Paul Fèvre (60 ans)**, Co-fondateur, Président Directeur Général



Ingénieur en agriculture, ex-Directeur de Recherche en semences de maïs du groupe Pau Euralis (1994-2003). Il s'est occupé plus particulièrement des recherches maïs en Europe et à l'étranger (direction de filiales aux USA et en Argentine), responsable recherche chez Rustica en France et King au Canada (filiales de Sanofi de 1981 à 1994). Au cours de sa carrière, il a été impliqué dans de nombreuses évaluations et achats de sociétés, notamment avec Sanofi (1981-1994) et Aventis puis Bayer CropScience (filiale commune avec Euralis aux USA), ainsi que de nombreuses négociations internationales de licences (Monsanto, Dow).

- **Pr. Frédéric Bourgaud (49 ans)**, Co-fondateur, Vice-Président Recherche



Il est professeur des Universités à l'ENSAIA où il enseigne les biotechnologies, et dirige le Laboratoire Agronomie et Environnement de l'INRA/ENSAIA, qui travaille entre autres sur les substances naturelles végétales à fort pouvoir thérapeutique. Il est l'inventeur de plusieurs brevets notamment celui qui a servi de base à PAT plantes à traire®. Il est également membre du comité de veille scientifique de l'Institut Technique des Plantes Médicinales, Institut en charge notamment de l'identification des nouvelles plantes médicinales. Il est à 20%, soit une journée par semaine, au service de PAT en tant que responsable de la recherche.

- **Régis Brun (68 ans)**, Vice-Président Finance



Ancien Président de la société DIATELIC société de télémédecine jusqu'en juin 2013, date à laquelle il a rejoint PAT. Il fut aussi Directeur Fondateur de l'Incubateur Lorrain où il contribua à la création de plus de 30 entreprises innovantes dont PAT. Auparavant il a été Délégué Général de la SAEM Solorex où il a instruit 250 études par an pour le Conseil Régional de Lorraine. Il a créé en 1988 Saar-Lor-Lux Seed Capital SAH, une des premières SCR spécialisée dans l'innovation. Régis BRUN a été également Délégué Régional de la SDR LORDEX, plus particulièrement en charge du financement de la reconversion Sidérurgique et Minière.

- **Dr. Paul Hannewald (34 ans)**, Directeur Général Adjoint et Responsable qualité



Docteur en Pharmacie et Docteur en Chimie, spécialisé en chimie physique et analytique. Il est l'auteur de plusieurs publications et a développé des protocoles innovants de recherche d'activité biologique par spectrométrie de masse. Il a travaillé chez LONZA en Belgique en tant que responsable du développement analytique avant de rejoindre la société PAT en 2010, en tant que Directeur Adjoint de la Recherche puis de Directeur Général Adjoint.

4.5.2 Les équipes opérationnelles

Au stade du développement actuel de la société, les équipes de recherche et développement constituent la majorité des équipes opérationnelles (14 salariés sur les 28 que compte la société). Avec le montée en puissance attendue de la production pour PAT plantes à traire® et PAT Friday®, la constitution d'une offre produit (nécessité de mise en place d'une structure commerciale à terme), ou encore le renforcement des équipes support en parallèle de la croissance de la société, le poids des équipes de recherche devrait se réduire. Cependant par son positionnement de créateur de molécules, la recherche devrait rester très probablement le cœur de métier de Plant Advanced Technologies

- La recherche, l'équipe est structurée en 4 départements :
 - département « petites molécules naturelles », travaillant principalement au développement des produits et des innovations issus de la technologie PAT plantes à traire® (1 docteur, 4 ingénieurs et 1 technicien supérieur) ;
 - département « protéines recombinantes », travaillant au développement des plateformes PAT Friday® (2 Docteurs, 1 technicien supérieur) ;
 - département « ingénierie métabolique » (1 Docteur, 1 ingénieur Doctorant) ;
 - département « chimie » (2 Docteurs dont un expert en chimie médicinale).

- La production :

L'équipe de production comporte 2 ingénieurs et 2 techniciens expérimentés dans la culture horticole en serre. Durant la saison de production, jusqu'à 6 ouvriers sont embauchés pour répondre aux besoins saisonniers de main d'œuvre.

- Marketing & commercialisation :

Une assistante marketing a été embauchée il y a environ 2 ans, afin d'assister la direction générale dans la présentation de ses offres aux clients. Compte tenu de la technicité des produits proposés par PAT les responsables recherche assistent également les dirigeants lors des contacts avec les clients.

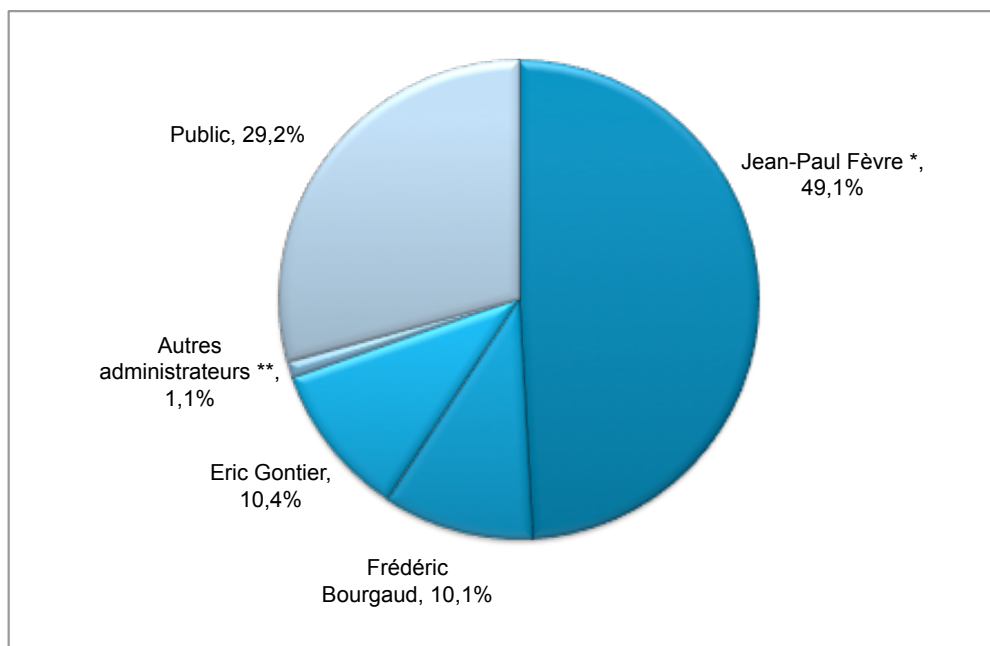
- Administration et gestion :

Une assistante de direction remplit pour le moment toutes les fonctions de secrétariat ainsi qu'une partie des opérations de saisie comptable. La comptabilité et la gestion de la paie sont externalisées auprès d'un cabinet d'expert-comptable nancéen. Un contrôleur de gestion a été nouvellement embauché.

4.5.3 L'actionariat

A l'issue des levées de fonds successives (2009-2010-2014), les trois fondateurs restent largement majoritaires avec 69,7% du capital. La société est contrôlée par Jean-Paul Fèvre, actionnaire à hauteur de 49,1% du capital.

Figure 16 : Actionariat à fin 2014



* En direct et via une holding ;

** Régis Brun, Paul Hannewald, Thierry Fèvre post distribution de l'auto-détention (0,31%)

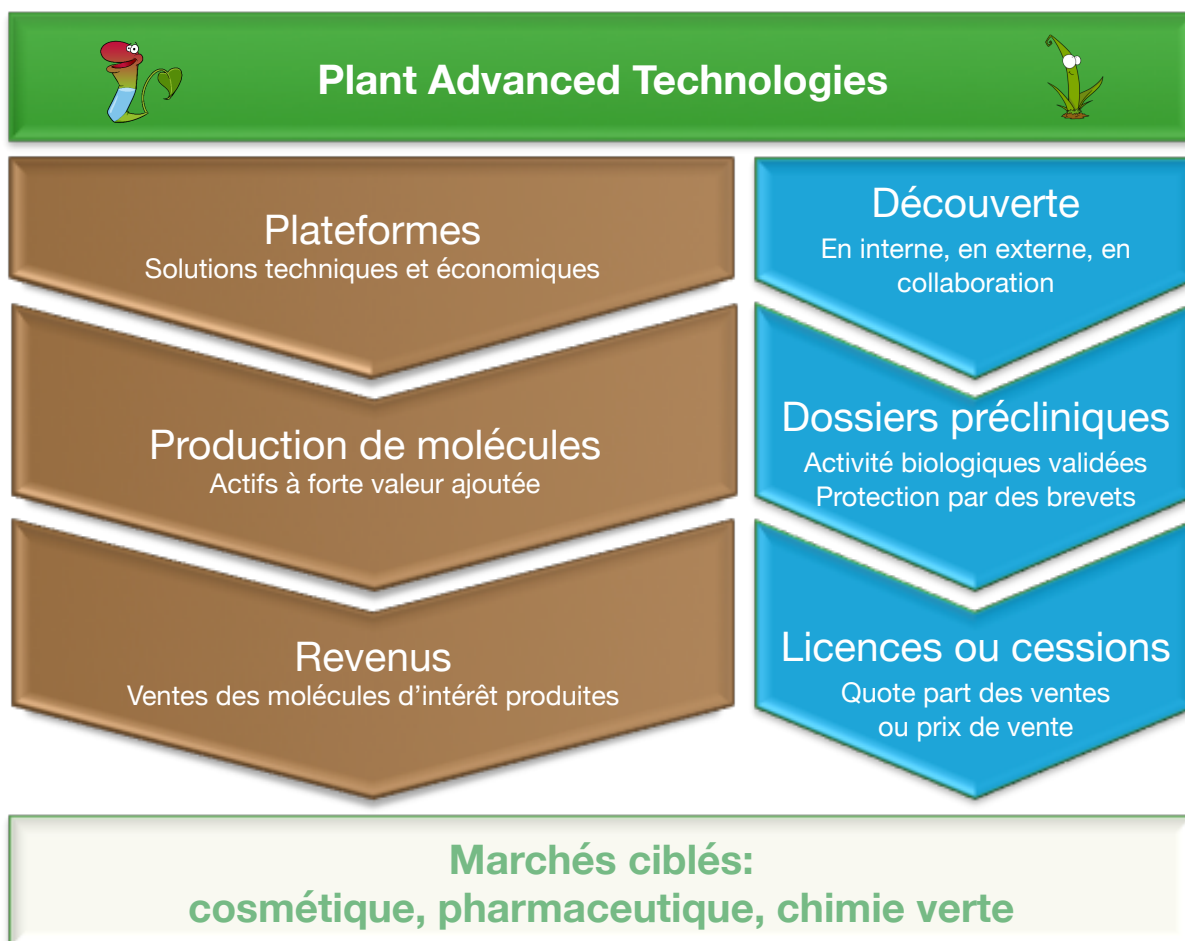
Source : Société

5. PRESENTATION DE LA STRATEGIE ET DU POSITIONNEMENT

5.1 Les objectifs du déploiement

5.1.1 Le business model

Figure 17 : Schéma du business model



Source : Société



Au sein de ses plateformes PAT Friday® et PAT plantes à traire®, la société souhaite fournir à ses clients des solutions techniques et économiques qui leur permettront d'inclure une molécule d'intérêt produite par PAT dans leurs produits finaux. Dans ce modèle les revenus proviendront de la fourniture de la molécule d'intérêt. Ils dépendront donc du prix contractualisé et des volumes commandés. L'objectif est d'établir des contrats pluriannuels sur la base de l'exclusivité de la molécule pour le client, c'est le cas pour le premier client en cosmétique par exemple.

Dans le cadre de PAT plantes à traire®, l'activité de recherche et découverte de molécules devrait se poursuivre. L'objectif n'est pas de procéder en direct à la mise sur le marché de nouveaux produits, processus long et coûteux dans le cas de produits pharmaceutique, mais de mener des études précliniques qui permettront de mettre en lumière le potentiel des molécules et susciter l'intérêt d'autres sociétés de recherche ou des industriels pharmaceutiques. La molécule brevetée sera dans ce cas soit vendue, soit fera l'objet d'un contrat de licence. Dans le premier cas le revenu est immédiat et fixe, et dans le deuxième cas le revenu est différé mais il devrait être récurrent. PAT a pour ambition d'offrir une double solution aux laboratoires pharmaceutiques : découvreur de molécules d'intérêt et producteur de ces molécules par la technologie PAT plantes à traire®.

5.1.2 Le pipeline de produits

Pour des raisons de confidentialité, la société ne souhaite pas communiquer sur le principe actif de certains de ses produits et sur les plantes associées. Les projets concernés sont ainsi désignés par des lettres dans la figure ci-dessous.

Figure 18 : Illustration de l'avancée des différents produits

Domaine d'application	Type de produits	Procédé d'obtention du produit	Preuve d'activité biologique pré-clinique	Possibilité de production à grande échelle	Tests réglementaires (toxicologie)	Lancement commercial
Produits issus de PAT Plantes à traire® 						
Cosmétique	Extrait antiâge	2010	2011	2012	2012	2013
	Extrait B	2012	2013	2014	2014	2016
	Extrait C	2013	-----	2014	2015	2015
	Extrait D	2013	-----	2014	-----	2016
	Extrait E	2012	-----	2014	2014	2015
	Extrait F	2013	-----	2014	2014	2017
	3 Molécules antiâge	2014	2014	-----	2017	2017
	Extrait H	2014	2016	2016	2017	2017
	Extraits I,J,K	2014	2017	2017	2018	2018
	Extrait T	-----	2016	2016	2016	2017
	Extraits U,V	-----	2016	2017	2018	2018
Chimie verte	Anti-fongiques / Insecticides	2014	-----	2017	N/A	2018
Pharmaceutique	3 Anti-inflammatoire	2013	-----	2014	2017	2018
	Anti-cancer	2012	-----	2014	2019	2020
	Anti-Alzheimer	2010	-----	2014	2019	2020
Produits issus de PAT Friday® 						
Pharmaceutique	Interféron Gamma	2012	2014	2018	2019	2020
	Facteur Instrinsèque	2013	2014	2018	2019	2020
	Anti-cancer	-----	2016	2019	2020	2020
Vétérinaire	Cicatrisation des plaies	2014	2018	2018	2019	2020

Légende: - - - - - - - - - - Etapes en cours

Source : Société

Au sein de la figure présentée ci-dessus :

- le procédé d'obtention du produit comprend : l'identification de la source végétale, l'optimisation de la production, le retraitement, la purification, la modification chimique et la formulation.
- La preuve d'activité biologique du produit est obtenue par des tests *in vitro* et/ou *in vivo*, en interne, par prestation ou par collaboration.

5.1.3 Pour la plateforme PAT plantes à traire®

- Dans le domaine de la cosmétique

Avec le lancement commercial de l'anti-âge en 2013 en Asie et aux Etats-Unis, et en 2014 en Europe illustré dans la première ligne de la figure 18, PAT a prouvé sa capacité à mener un projet à son terme. Projet qui a débuté par une phase de recherche collaborative (dès 2008), puis a débouché sur la sélection de molécules d'intérêt produites en petite série, pour finir au passage à une production à grande échelle pour être introduit dans la composition d'un produit largement diffusé. Les revenus futurs de PAT sur cette gamme dépendront des volumes vendus par le client.

Depuis 2006, la société travaille avec d'autres grands groupes cosmétiques sur des projets ciblés, dont certains sont dans un stade d'avancement proche de la commercialisation (lancements prévu dès 2015). En effet, les projets identifiés de B à F dans la figure 18 (anti-âges, anti-oxydant, etc.) correspondent à des extraits destinés à cinq groupes cosmétiques importants, dont le stade pré-industriel a été validé, et qui sont prêts à entrer au stade industriel. A noter cependant qu'au cours de la dernière phase du développement, des tests sont effectués par le client, ces tests décideront de la mise sur le marché des produits : lancement, modification du concept marketing avant lancement, ou abandon du dit projet.

D'autres projets pour le segment de la cosmétique, devraient aboutir mais dans un horizon plus lointain (projets T à V).

Dans ce segment PAT est lié par contrats avec huit groupes cosmétiques au total pour le développement en collaboration de nouveaux actifs à partir de la technologie PAT plantes à traire®. La propriété de toutes les découvertes réalisées sur les plantes, leur culture, les molécules identifiées et toute optimisation du procédé est réservée à PAT. Les activités cosmétiques découvertes par les partenaires sur les extraits restent quant à elles propriété de ces derniers.

- Dans le domaine de l'agrochimie/la chimie verte

Les équipes de PAT étudient les propriétés anti-fongiques et anti-bactériennes des extraits issus de la technologie PAT plantes à traire®.

Un contrat de collaboration a été signé avec un géant de la chimie pour la découverte, à partir des molécules naturelles issues des plantes, de nouveaux biopesticides (fongicides, herbicides, insecticides). Ce contrat réserve la propriété des molécules découvertes à PAT tout en lui donnant accès aux plateformes de test à grand débit du partenaire en échange d'un droit exclusif d'exploitation dans les domaines considérés. L'objectif est de participer à l'élaboration de produits phytosanitaires naturels avec un partenaire spécialisé dans ce secteur, et commercialisés par ce dernier.

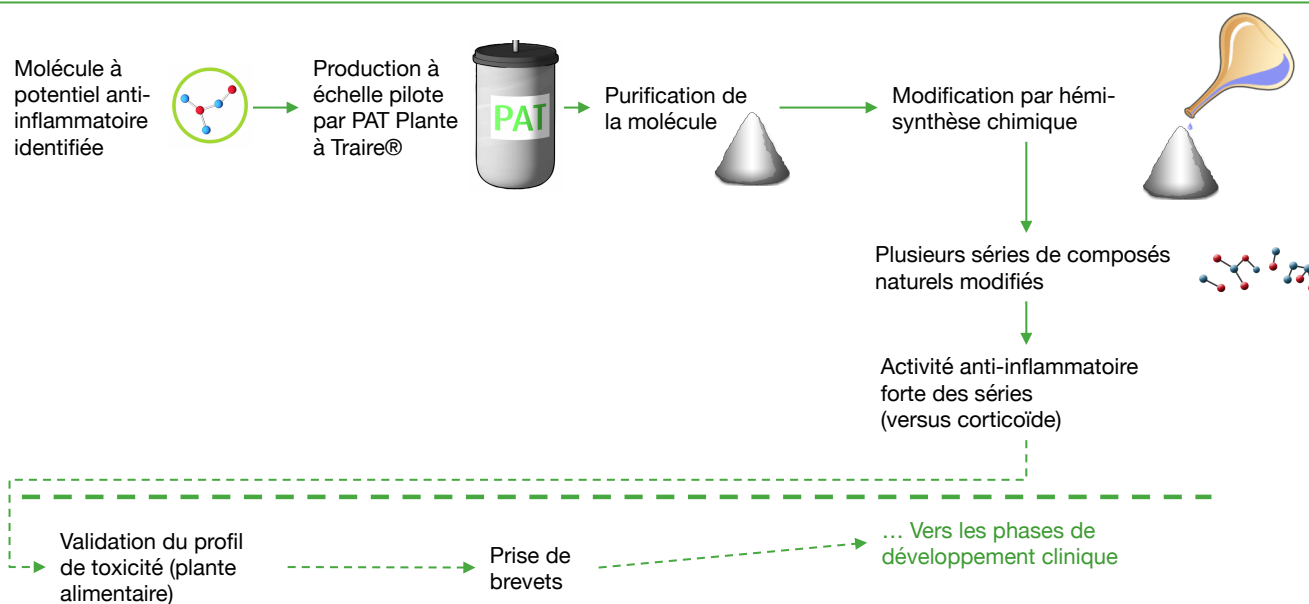
- Dans le domaine pharmaceutique

Grâce au consortium Bioprolor coordonné par PAT, plusieurs molécules naturelles produites directement par la plateforme PAT ou hémi-synthétiques (c'est-à-dire produites par PAT plantes à traire® puis modifiées chimiquement) ont montré de fortes activités biologiques : anti-inflammatoire, anti-cancer et anti-Alzheimer.

Sur la base de ces résultats prometteurs, les tests sont en cours d'élargissement afin de constituer des dossiers précliniques les plus aboutis possibles. L'objectif est de trouver des partenaires/clients qui mèneront les études cliniques nécessaires à la mise sur le marché des produits. Aucune commercialisation de produits dans ce segment n'est envisagée avant 2017.

Historiquement, PAT a participé à trois consortiums de programmes de recherches collaboratifs (Saarlorbiochem, Smartcell et Bioprolor), et envisage de poursuivre ces partenariats. L'objet de ces programmes est de découvrir et produire des nouveaux actifs à partir des plateformes innovantes PAT. Dans le cadre de ces programmes, les droits de propriété intellectuelle sont accordés aux partenaires en fonction de leurs apports respectifs. Les partenaires industriels jouissent d'un droit préférentiel sur l'exploitation des résultats des programmes.

Figure 19 : Illustration de développement produit, cas des anti-inflammatoires



Source : Société

Par ailleurs, PAT et l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes de Strasbourg (IBMP) se sont engagés dans une coopération scientifique et technologique appelée LabCom TerpFactory. Le premier projet de recherche porte sur la production d'un puissant anti-inflammatoire issu d'une espèce végétale en voie d'extinction.

5.1.3.1 Pour la plateforme PAT Friday® à destination du secteur pharmaceutique

- L'Interféron gamma

Les interférons, dont l'interféron gamma, font partie des cytokines. Ce sont de petites protéines naturellement sécrétées par différents types de cellules, ayant une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire. Ils sont fabriqués par les globules blancs. On connaît deux catégories d'interférons, la classe I (activité antivirale) : qui concerne l'interféron alpha (utilisés dans le traitement de l'hépatite B, l'hépatite C aiguë et chronique, du sida, certains cancers, etc.), et l'interféron bêta (sclérose en plaques), et la classe II (activité immunitaire) qui concerne l'interféron gamma.

L'interféron gamma est prescrit dans le traitement de la granulomatose septique chronique ou syndrome de Bridges et Good, une maladie familiale rare, qui induit un déficit immunitaire presque toujours chez les garçons, et se manifeste par des infections souvent sévères et répétées, à germes divers, bactéries ou champignons, atteignant la peau, le système lymphatique, les poumons, le foie et la rate.

A ce jour les interférons gamma sont produits via des fermenteurs bactériens ou cultures de cellules animales (CHO *Chinese Hamster Ovary*), soit via des formes animales. PAT a démontré que l'espèce de plantes carnivore *Drosera* pouvait produire cette protéine. L'enjeu désormais est de démontrer le potentiel de production de l'espèce *Népenthes* pour envisager une production à grande échelle, et ainsi intéresser des donneurs d'ordres (usage thérapeutique ou diagnostic). Compte tenu de l'avancée du projet, le lancement commercial est prévu à 5 ans, soit en 2020.

- Le Facteur Intrinsèque de Castle

Le Facteur Intrinsèque, appelé aussi facteur de Castle (du nom de son découvreur William Bosworth Castle), est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse de l'estomac. Il est indispensable à l'absorption de la vitamine B12 par l'organisme. Cette vitamine est indispensable au système nerveux (maintien de la gaine de myéline qui protège les nerfs et optimise leur fonctionnement), et à la formation des globules rouges.

La maladie de Biermer est due à une mauvaise assimilation de la vitamine B12 consécutive à un manque de sécrétion du facteur intrinsèque, liée à une inflammation de l'estomac, entraînant une diminution considérable du nombre de globules rouges. Les premiers symptômes sont une grande fatigue, une pâleur, des troubles du rythme cardiaque, des troubles moteurs ou sensitifs. Les complications peuvent aller jusqu'à des incontinences urinaires, des atteintes neurologiques, ou une dégénérescence de la moelle épinière.

Le traitement substitutif à la vitamine B12 comporte deux phases : une cure d'attaque à doses importantes, visant à enrayer les progrès de l'atteinte nerveuse et à réparer l'anémie, puis un traitement d'entretien destiné à durer toute la vie restante du patient. La vitamine B12 est le plus souvent administrée par injection intramusculaire puisqu'il existe une mal-absorption digestive de cette molécule. L'autre possibilité est l'administration par voie orale de fortes doses de vitamine B12, permettant de compenser la mal-absorption.

La vitamine B12 étant essentiellement apportée par la consommation d'une alimentation d'origine animale, les personnes végétariennes ont également recours à de tels compléments pour parer à une carence de cette vitamine.

La vitamine B12 injectée ou ingérée par les individus, est essentiellement produite par fermentation bactérienne. Jusque-là, seule une équipe danoise (COBENTO) a pu démontrer la fonctionnalité du Facteur Intrinsèque produit dans une plante (*Arabidopsis thaliana*) mais avec les problèmes d'extraction communs aux autres systèmes plantes (faible rendement, difficulté de purification, etc.). PAT a obtenu des résultats formels d'activité de cette protéine produite et excrétée à partir de *Drosera* selon la technologie PAT Friday® (usage thérapeutique, curatif ou préventif). Avant d'aller plus loin dans le processus de développement, la mise au point de la production de la molécule à partir de *Nepenthes* notamment, les dirigeants de PAT souhaitent s'entourer de partenaires (chimie fine ou groupes pharmaceutiques) qui participeraient au financement des programmes.

La durée de mise au point est estimée à 24 mois. Suivra la production à grande échelle et la commercialisation, attendue pour 2020, soit dans 5 ans (catégorie *novel food* pour la mise sur le marché, processus moins long que dans le cas d'un médicament).

- Les autres projets de la plateforme PAT Friday®

Le troisième projet à but pharmaceutique correspond à un anti-cancer, et le produit vétérinaire à un produit de cicatrisation des plaies.

5.1.3.2 Les autres programmes en cours

La stratégie vise également à renforcer l'expertise de PAT en complément de la plateforme PAT plantes à traire®, l'objectif étant de consolider l'avance technologique de la société. Deux axes sont développés :

- L'ingénierie métabolique :

Les voies métaboliques de certaines espèces végétales produisant des molécules à forte valeur sont étudiées afin d'identifier les gènes responsables et les mécanismes de régulation. Ces technologies visent à améliorer la production de ces molécules sur la plateforme PAT plantes à traire®, en optimisant les mécanismes de régulation, ou en faisant exprimer ces gènes dans d'autres hôtes plus productifs à terme. Une demande de brevet sur un gène codant une enzyme a été déposée en 2012. Cette demande est en cours d'extension à l'étranger (PCT mondial, *Patent Cooperation Treaty* ou traité en coopération en matière de brevet).

- L'hémisynthèse organique :

Les molécules naturelles à forte valeur dont la production a été rendue possible par la plateforme PAT plantes à traire® sont systématiquement étudiées en terme d'activités biologiques. Des variantes de ces molécules sont synthétisées par hémisynthèse organique (transformation d'une molécule naturelle pour en faire un composé chimique nouveau) au sein du laboratoire de chimie de la société (ex société Synthelor acquise en 2011 pour 40 000 €). Des résultats prometteurs ont été obtenus dans le domaine de la cosmétique et de l'anti-inflammation et des brevets sont en phase finale de rédaction.

Plant Advanced Technologies était une société de pure recherche et développement, jusqu'en 2012. Grâce à la concrétisation du lancement de son premier actif anti-âge, PAT est alors entrée dans une ère industrielle avec les premières livraisons de molécules d'intérêt à plus grande échelle. Les enjeux sont désormais d'étendre le nombre de produits commercialisés, soit en faisant entrer des molécules d'intérêts issues des plateformes dans la composition de nouveaux produits cosmétiques, pharma ou phytosanitaires, soit en cédant l'utilisation des principes actifs révélés et/ou synthétisées par ses équipes.

5.2 L'environnement sectoriel

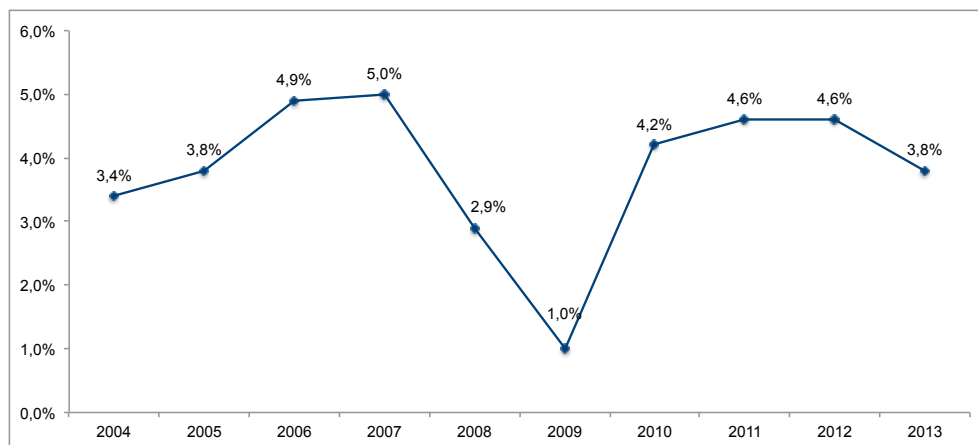
5.2.1 Les marchés adressés

A partir de ses extraits et molécules d'intérêt à base de plantes, la société adresse trois marchés principaux : la cosmétique, la pharmacie et la chimie verte.

5.2.1.1 La cosmétique

Grâce à une bonne résilience dans les pays développés, et la forte croissance des pays émergents (premiers contributeurs à la croissance du marché en 2013 : Chine, Brésil, Etats-Unis), le marché de la cosmétique est continuellement en croissance même en période de crise (+1% en 2009). Au cours des 10 dernières années la croissance annuelle moyenne du marché mondial a dépassé les 4%¹.

Figure 19 : Croissance annuelle du marché mondial de la cosmétique



Source : Estimations provisoires L'Oréal (prix net fabricants) hors savons, hygiène orale, rasoirs et lames

Sur un marché mondial estimé à près de 205 Mds\$, les 10 premiers acteurs concentrent près 60% du marché (clients et potentiels futurs clients pour PAT), mais il existe également une multitude de petits acteurs locaux. Les principaux acteurs sont les suivants (par taille de Chiffre d'Affaires) :²

¹ Source : rapport annuel 2013 de L'Oréal :

http://www.loreal-finance.com/_docs/pdf/rapport-annuel/2013/LOREAL_Rapport-Activite-2013_FR.pdf

² Source : WWD (Women's Wear Daily)

Figure 20 : Top 10 du marché mondial de la beauté en 2013

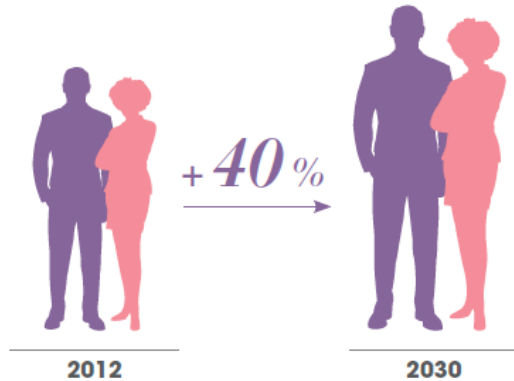
Société	CA Mds\$	Marques
L'Oréal (F)	30,5	Produits grand public : L'Oréal Paris, Garnier, Maybelline New York, SoftSheen-Carson, Essie, Nice & Lovely. Produits professionnels : L'Oréal Professionnel, Kérastase, Redken, Matrix, Mizani, Shu Uemura Art of Hair, PureOlogy. Segment luxe: Lancôme, Giorgio Armani Parfums and Cosmetics, Yves Saint Laurent, Kiehl's, Biotherm, Ralph Lauren Fragrances, Clarisonic, Shu Uemura, Urban Decay, Diesel, Helena Rubinstein, Parfums Cacharel, Viktor & Rolf, Maison Martin Margiela, Yue Sai, Paloma Picasso, Parfums Guy Laroche. Cosmétique active : Vichy, La Roche-Posay, SkinCeuticals, Roger & Gallet, Sanoflore. The Body Shop. Laboratoires Innéov, Galderma.
Unilever (US)	21,3	Axe/Lynx, Rexona/Sure/Degree, Clear Scalp & Hair Beauty Therapy, TRESemmé, Sunsilk/Seda/Sedal, Timotei, Motions, Nexxus, Mods, Alberto VO5 (hormis aux Etats-Unis et à Puerto Rico), Tigi, Brylcreem, Dove, Lux, Pond's, Suave, Vaseline, Monsavon, Radox, Duschdas, Black Pearl, Pure Line, 100 Recipes of Beauty, Silky Hands, St. Ives, Lifebuoy, Noxzema (hormis en Europe de l'Ouest), Just for Me, Simple, Impulse.
Procter & Gamble (US)	20,5	Pantene, Head & Shoulders, Clairol, Herbal Essences, Wella, Sebastian Professional, Nioxin, Vidal Sassoon, Aussie, Rejoice, Frédéric Fekkai (soins des cheveux). Cover Girl, Max Factor (maquillage). Hugo Boss, Gucci, Old Spice, Lacoste, Escada, Puma, Christina Aguilera, Rochas, Bruno Banani, Mexx, 007 (parfums). Dolce & Gabbana (parfums et maquillage). Venus, Olay, SK-II, Noxzema (en Europe de l'Ouest), DDF, Gillette, The Art of Shaving, Camay (soins de la peau). Secret (déodorant).
Estée Lauder (US)	10,4	Estée Lauder, Aramis, Clinique, Prescriptives, Lab Series, Origins, MAC Cosmetics, Bobbi Brown, Tommy Hilfiger, Kiton, La Mer, Donna Karan, Aveda, Jo Malone, Bumble and bumble, Darphin, Michael Kors, American Beauty, Flirt, Good Skin Labs, Grassroots Research Labs, Tom Ford Beauty, Coach, Ojon, Smashbox, Ermenegildo Zegna, Aerin Beauty, Osiao, Marni, Sean John, Tory Burch
Shiseido (JP)	7,8	Shiseido, Clé de Peau Beauté, Sea Breeze, Nars, Joico, Aupres, Senka, Urara, Pure & Mild, Za, D'ici Là, Ipsa, Ayura, Ettusais, Shiseido Professional, Zotos, Serge Lutens, Bare Escentuals, Tsubaki. Segment luxe: Parfums Issey Miyake, Parfums Jean Paul Gaultier, Parfums Narciso Rodriguez, Parfums Elie Saab.
Avon Products (US)	7,1	Anew, Avon Clearskin, Liz Earle (soins de la peau). Skin-So-Soft, Avon Naturals, Footworks (bain et soins du corps). Advance Techniques (soins des cheveux). Avon Makeup, Mark (maquillage). Fergie (parfums).
Beiersdorf (D)	6,4	Nivea, Eucerin, La Prairie, 8x4, Labello, Florena, Slek, Maestro.
Johson & Johnson (US)	6,0	Neutrogena, Aveeno, RoC, Clean & Clear, Johnson's, Lubriderm, Piz Buin, Le Petit Marseillais, Bebe, Natusan, Penaten, Prim'age, Vendome, Persavon, Sundown, Dabao, Elsker, Korres (en Amérique du Nord).
Chanel (F)	5,8	Chanel No.5, Allure, Coco, Coco Mademoiselle, Coco Noir, Chance, No.19, Cristalle, Bleu de Chanel, Allure Homme, Pour Monsieur, Anteus, Egoïste, Les Exclusifs (parfums). Sublimage, Les Temps Essentiels-Resynchronizing Skincare Program, Le Lift, Hydra Beauty (soins de la peau), Le Blanc (soins de la peau et maquillage). CC Cream, Rouge Allure, Rouge Coco, Le Vernis, Inimitable, Inimitable Intense, Le Volume, Sublime, Les 4 Ombres, Illusions d'Ombre, Les Beiges, Vitalumière, Perfection Lumière, Joues Contrastes (maquillage).
Kao (JP)	5,8	Kao: Bioré, Jergens, Curél (soins de la peau). Sofina, Est (soins de la peau et maquillage). Asience, Essential, Merit, Sifoné, Feather, Liese, Blauté, Segreta, Cape, Prettia, John Frieda, Guhl, Goldwell, KMS California (soins des cheveux). Aube (maquillage). Ban (déodorant hormis au Japon). Molton Brown (parfums et soins de la peau). Kanebo Cosmetics : Sensai, RMK, Suquq, Aqua Sprina, Twany, Impress, Freeplus, Dew Superior, Blanchir Superior, Freshel, Aqua Lunash (soins de la peau et maquillage). Lunasol, Coffret D'Or, Kate, Lavshuca, Media (maquillage). Doltier, Lissage, Chicca (soins de la peau et soins du corps, maquillage). Evita (soins de la peau, du corps et des cheveux, maquillage skin), Allie, Sala (soins solaires et soins des cheveux), Suisai (soins de la peau).

Source : WWD (Women's Wear Daily)

Les perspectives de croissance sont plus que prometteuses. Le marché cosmétique mondial pourrait doubler d'ici 10 à 15 ans, porté par les aspirations renouvelées des consommateurs, l'évolution de l'environnement social et culturel et l'innovation (hausse des dépenses en cosmétique par habitant), mais également par une croissance du nombre de consommateurs (montée en puissance des marchés émergents).¹

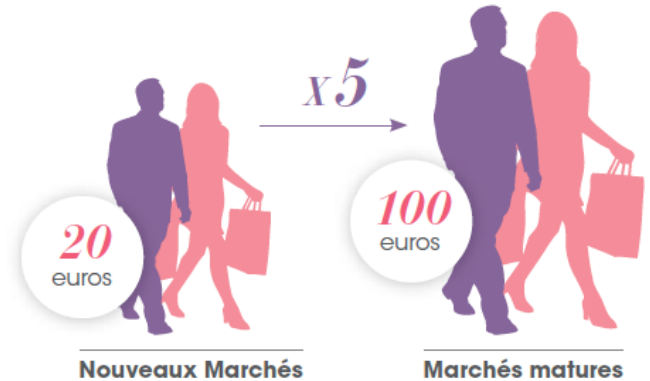
Figure 21 : Perspectives du marché mondial de la cosmétique

ESTIMATIONS DE L'ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CONSOMMATEURS DE PRODUITS COSMÉTIQUES



(1) Source : Estimations 2013 L'Oréal du marché cosmétique en sell-in.

ESTIMATIONS DES DÉPENSES COSMÉTIQUES PAR HABITANT⁽¹⁾



Source : Rapport annuel 2013 de L'Oréal

Les ingrédients naturels, quasi absents de la plupart des produits cosmétiques à échelle industrielle il y a encore quelques années, pour des contraintes de qualité, de stabilité des produits ou de coûts de production, commencent à être de plus en plus souvent intégrés dans les formulations des produits lancés portés notamment par l'engouement des consommateurs pour ce type de gammes.

Le marché mondial des produits finis cosmétiques dits naturels progresse fortement, il a atteint 7,7 Mds\$ en 2013, en hausse de 7%². A noter que les ingrédients en général, et ceux fournis par PAT en particulier ne correspondent qu'à une petite partie du prix du produit fini (molécule d'intérêt, moins de 1% du produit final), la principale source de coûts dans ce secteur étant la publicité et le marketing.

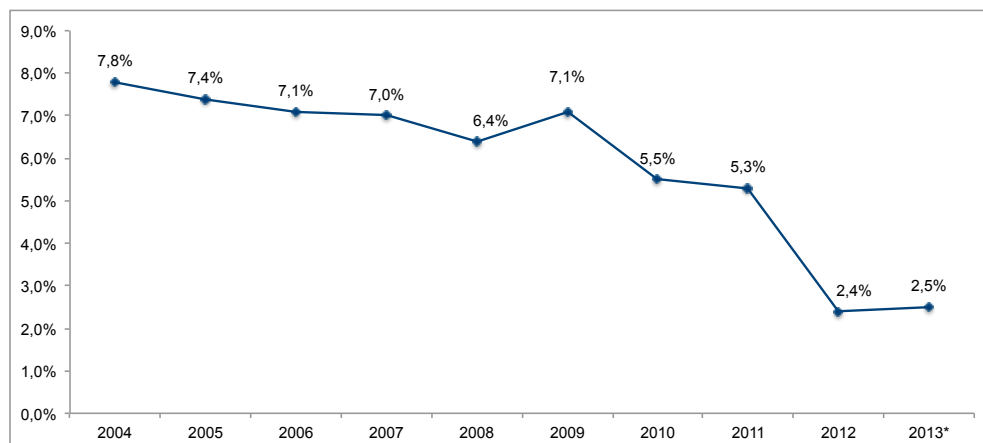
5.2.1.2 *La pharmacie*

Le marché mondial des produits pharmaceutiques (en prix de vente final : prix de ventes fabricants, taxes, marges distribution inclus) s'est établi à 989 Mds\$ en 2013³. Au cours des dix dernières années la croissance annuelle moyenne a dépassé les 6%. Elle s'est ralentie au cours des deux dernières années pour passer sous les 3% notamment pour cause de pression sur les prix (volonté de réduction des dépenses publiques, montée en puissance des génériques, etc.).

¹ Source : Rapport annuel 2013 de L'Oréal

² Source : Organic monitor

³ Source : IMS Health

Figure 20 : Croissance annuelle du marché mondial des produits pharmaceutiques (en dollar constant)


* En dollar courant

Source : IMS Health

Du côté des fabricants, le marché mondial est évalué à 639 Mds\$ de chiffre d'affaires en 2013 (contre moins de 200 Mds\$ en 1990), en croissance de 4,5% par rapport à 2012¹. La croissance du marché est pour beaucoup liée à celle des génériques et des biotechnologies dans les pays développés et celle de l'ensemble de la pharmacopée dans les pays émergents.

Depuis le début des années 1990, une phase de consolidation du marché est à l'œuvre. Les dix premiers acteurs pèsent désormais près de 40% du marché mondial.

Figure 21 : Top 10 du marché mondial des entreprises pharmaceutiques en 2013

Société	Pays	CA Mds\$	Part de marché
Novartis	Suisse	37,1	5,8%
Pfizer	Etats-Unis	32,5	5,1%
Sanofi	France	27,9	4,4%
Merck & Co	Etats-Unis	26,7	4,2%
Roche	Suisse	26,2	4,1%
Glaxosmithkline	Royaume-Uni	23,8	3,7%
Johson & Johnson	Etats-Unis	22,4	3,5%
Astrazeneca	Royaume-Uni	22,2	3,5%
Teva	Israël	17,8	2,8%
Lilly	Etats-Unis	16,9	2,6%

Source : IMS Health

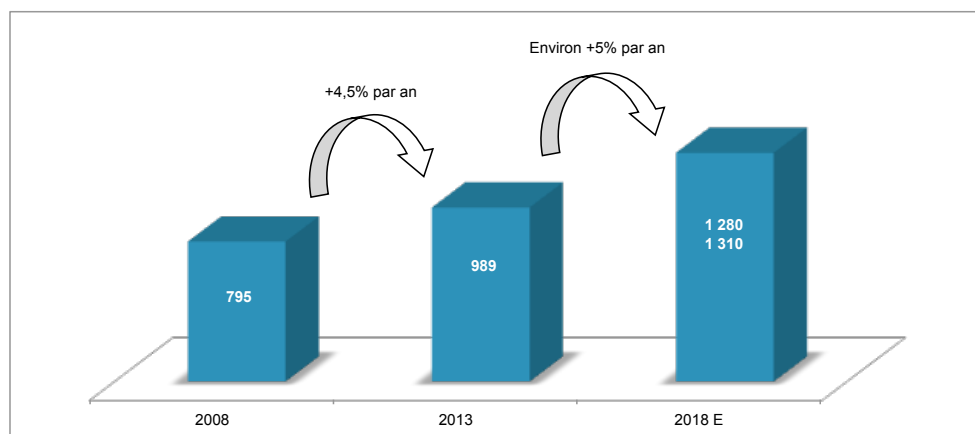
Le phénomène de concentration vise principalement à réaliser des économies d'échelle (coûts importants de la recherche et pression sur les prix dans un contexte de maîtrise des dépenses publiques), à compléter des implantations géographiques ou des domaines de compétences.

Compte tenu des coûts élevés des transactions, les entreprises cherchent d'autres moyens pour se renforcer : mise en place d'accords, d'alliances, ou recours à des compétences extérieures (sous-traitance) à tous les niveaux : recherche, développement, fabrication. Le partenariat peut par exemple prendre la forme d'accords de licence pour confier la commercialisation de certains médicaments à d'autres entreprises, et pour d'autres trouver des sources de lancement de nouveaux produits.

¹ Source : Leem (Les Entreprises du Médicament) <http://www.leem.org/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2014>

Les perspectives de croissance du marché restent prometteuses. IMS Health anticipe un marché des produits pharmaceutiques à plus de 1 300 Mds\$ d'ici 2018, soit une croissance de près de 30% durant la période, ou +5+6% par an. Au-delà des facteurs traditionnels de croissance (accroissement de la population, vieillissement de la population, meilleur accès aux soins, etc.), les pays développés devraient être portés par la mise sur le marché de nouveaux produits (cancer, maladies auto-immunes ou respiratoires, etc.). Les pays émergents devraient continuer à tirer le marché avec une croissance annuelle attendue à +8+11% d'ici 2018. Cependant, selon IMS Health si les pressions sur les prix venaient à perdurer, la croissance pourrait être amputée d'un demi-point.

Figure 22 : Evolution des dépenses totales de produits pharmaceutiques dans le monde (en Mds\$ courant)¹



Source : IMS Market Prognosis, septembre 2014

À horizon 2015, la tombée dans le domaine public de brevets de produits innovants et internationalisés commercialisés dans les années 1980-1990, la croissance du marché des génériques et la mise à disposition des patients de produits ciblés issus des biotechnologies, induisent une transformation du modèle économique de l'innovation, qui poussent depuis quelques années les acteurs en place à trouver de nouvelles solutions.

Que ce soit sous forme de principe actif pur ou recombinaison, parfois toujours tirées de la plante même ou obtenues en hémisynthèse, les substances naturelles (plantes, organismes marins, micro-organismes) sont à l'origine de 40 à 70% des médicaments (données 2005), dont environ un quart pour les plantes². En effet, les plantes sont depuis toujours une source de remède, de bien être ou même de poison utilisée par les hommes. Parmi les applications médicales les plus connues on peut citer : l'aspirine (origine : saule ou reine des prés), la codéine ou la morphine (origine : la pavot) dans la catégorie des analgésiques ; le taxol, le taxotère ou la vinblastine dans la catégorie anticancéreux (origine un arbre : l'if et une plante : la Pervenche de Madagascar) ; la quinine (origine un arbre : le quinquina) ou l'artémisine (origine : plante chinoise) dans la catégorie antipaludéen, la caféine comme stimulant, ou encore l'atropine pour la dilatation de la pupille (présent dans diverses plantes).

¹<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.762a961826aad98f53c753c71ad8c22a/?vgnnextoid=266e05267aea9410VgnVCM10000076192ca2RCRD&vgnnextchannel=a64de5fda6370410VgnVCM10000076192ca2RCRD>

² Source : CNRS http://historique.icsn.cnrs-gif.fr/IMG/pdf/la_grande_pharmacope_e_de_la_nature_-_le_journal_du_cnrs_-_cnrs.pdf

Au cours de la période 1981-2006, parmi les nouvelles molécules mises sur le marché ou en développement, les molécules d'origine naturelle sont toujours majoritaires. Les molécules de synthèse non dérivées d'une substance naturelle n'ont en effet représenté que 41,4% du total (voir tableau ci-dessous).

Figure 22 : Sources des nouvelles substances développées par les entreprises du médicament entre 1981 et 2006¹

Sources	Pourcentage	Nombre
Dérivés biologiques : macro molécules (protéines, peptides, acides nucléiques)	12,0%	124
Substances naturelles : extraits et molécules	4,3%	43
Molécules obtenues par modification chimique d'une ou plusieurs molécules naturelles (hémisynthèse)	23,0%	232
Molécules de synthèse dont tout ou partie est inspirée ou mime la nature	15,3%	154
Vaccins	4,0%	39
Molécules synthétiques sans origine naturelle	41,4%	418

Source : Newmann et Crag, 2007

Dans le monde plus de 3 500 000 espèces de plantes ont été répertoriées. Or on estime que 2% seulement des molécules biologiquement actives de ce réservoir unique ont été analysées pour leurs propriétés médicales potentielles². Par ailleurs les avancées technologiques permettent d'envisager une meilleure exploitation des ressources naturelles. Les plantes peuvent ainsi rester la principale source des innovations encore pour de nombreuses années.

5.2.1.3 La chimie verte

En 2012, le marché mondial de la chimie était de 3 127 Mds€³, en hausse de 12,8% par rapport à 2011, supérieur à la croissance annuelle moyenne des dix dernières années de +7% (2001-2011), notamment grâce à un rebond du marché chinois à +27,1% (57% de la croissance du marché mondial).

Figure 23 : Top 10 du marché mondial des entreprises de chimie en 2013 (hors pétrochimie)

Société	Pays	CA Mds\$
BASF	Allemagne	98,2
Dow Chemical	Etats-Unis	57,0
Ineos Group	Suisse	54,0
Bayer	Allemagne	53,3
Sabic	Arabie Saoudite	50,4
LyondellBasell	Etats-Unis	44,0
ChemChina	Chine	39,6
DuPont	Etats-Unis	36,4
Mitsubishi Chemical Holdings	Japon	34,9
AkzoNobel	Pays-Bas	19,4

Sources : Fortune Global 500 et sociétés

Le marché est attendu à 4 637 Mds€ d'ici 2030, soit de l'ordre de 3% par an, portés par les pays d'Asie et du Moyen Orient⁴.

La chimie verte est un vaste domaine qui regroupe des segments variés tels que les agro-matériaux (revêtements de sols, panneaux isolants, etc.), les biocarburants, les bio-solvants, ou les produits chimiques verts (lessives, biopesticides, etc.). La chimie verte est en croissance dans toutes les industries. Le chiffre d'affaires de la chimie du végétal devrait doubler entre 2012 et 2020, passant de 135 Mds€ dans le monde à 340 Mds€⁵.

¹ Source : http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/ed-06-08/010041760.pdf

² Source : http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbiodiv/?pid=decouv_chapC_p3

³ Source : Cefic, <http://asp.zone-secure.net/v2/598/765/42548/Cefic%2DFacts%2Dand%2DFigures%2D%2Epdf>

⁴ Source : <http://www.atkearney.com/documents/10192/536196/Chemical+Industry+Vision+2030+A+European+Perspective.pdf/7178b150-22d9-4b50-9125-1f1b3a9361ef>

⁵ Source : <http://www.lesmetiersdelachimie.com/Tendances/Chimie-verte>

À travers le développement des biocarburants et le développement d'une nouvelle chimie dite «verte» ou durable, ces secteurs sont en bouleversement. Le Grenelle de l'environnement en France a fixé comme objectif de passer, entre 2005 et 2015, la part de matières premières renouvelables pour ces industries de 5,3 à 15%. La directive européenne REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals*), succédant à d'autres règlements internationaux a créé un nouveau cadre d'exercice des industries de la chimie. Un des enjeux consiste à juguler la production massive de neurotoxiques cancérigènes tels le bisphénol A, le phosgène (polycarbonates et polyuréthanes), ou les perturbateurs endocriniens. Enfin, la hausse des coûts de l'énergie, la mise en place du marché des crédits d'émission ETS (*Emission Trading System*, échange de quotas d'émission de CO₂), les contraintes financières et réglementaires sur le traitement des déchets, le besoin de minimiser les impacts externes ont conduit à un regain d'activité au plan des procédés industriels.

Le marché de l'agrochimie est lui aussi en croissance avec les préoccupations grandissantes sur le changement climatique et sur l'impact environnemental de l'agriculture qui poussent les acteurs de la filière agricole vers des pratiques plus «vertes», on parle de biocontrôle (recours à des mécanismes naturels comme des répulsifs de ponte, le recours à des ennemis naturels, la stimulation des défenses naturelles, etc.).

La demande en biopesticides est ainsi soutenue par les nouvelles tendances de consommation tournées vers l'agriculture biologique et la sensibilisation de leurs effets sur la santé. Grâce à une croissance de 15 à 20% dans le monde, Monsanto, le leader des semences dans le monde, estime le marché actuel à 1,6 Md€¹.

Entre 2012 et 2017, la demande en biopesticides pour les céréales devrait se traduire par une croissance annuelle moyenne de plus de 16%. Le marché des biopesticides devrait atteindre 4,5 Mds\$ en 2023, soit près de 7% du marché total des pesticides². Les mesures gouvernementales vont en ce sens. En France par exemple, le plan Ecophyto prévoit une interdiction par les collectivités de l'usage de pesticide à horizon 2020 dans les espaces verts et de fleurissement.

5.2.2 La concurrence

Le positionnement de PAT, qui va de la recherche à la production de molécule d'intérêt à base de plantes est plutôt singulier. En effet la plupart des fournisseurs ne sont ni producteur (pour les plantes cultivées) ni collecteur (pour les plantes sauvages) de la matière première. Cela permet à PAT de maîtriser l'ensemble de la chaîne et d'aboutir à la découverte de nouvelles molécules et/ou d'optimiser la production de molécules existantes.

La concurrence à laquelle doit faire face PAT est multiple. Les premiers concurrents de PAT sont les clients eux-mêmes qui pour la plupart disposent d'une expertise pointue en matière de plantes dans leurs propres centres de R&D (Pierre Fabre, BASF, Bayer, Sumitomo, etc.).

Par ailleurs les fournisseurs d'ingrédients naturels se diversifient dans la recherche et la production de molécules d'intérêts. Ces derniers ont bien identifié l'intérêt d'être force de proposition auprès de leur clientèle pour entrer dans la composition des futurs produits. Les concurrents sont en général les mêmes pour les segments cosmétique et pharmaceutique, ces derniers ayant le plus souvent également une offre pour le secteur alimentaire (boissons incluses).

¹ Source : http://www.lepoint.fr/societe/les-bio-alternatives-aux-pesticides-sous-les-projecteurs-22-04-2014-1815008_23.php

² Source : Marketresearch.com

Le segment de la chimie verte est en général adressé par d'autres sociétés. Parmi les acteurs européens, on peut citer :

Figure 24 : fournisseurs européens de principes actifs à base de plante

Société	Pays d'origine	Cosmétique	Pharma-Nutraceutique	Chimie verte-Biocontrôle
Euromed	Espagne	✓	✓	
Finzelberg-Plantextrakt (groupe Martin Bauer)	Allemagne	✓		
Indena	Italie	✓	✓	
Naturex (320,8 M€ de CA en 2013)	France	✓ 5,8 M€ de CA	✓ 112,9 M€ de CA	
Symrise (1 830 M€ de CA en 2013)	Allemagne	✓	✓	
Compo	Allemagne			✓
De Sangosse (280 M€ de CA en 2013)	France			✓
Goëmar	France			✓
Ithec (groupe Lallemand)	France-Canada			✓
Vivagro	France			✓

Source : Sites internet sociétés

A noter que les aromaticiens comme IFF, Givaudan ou Robertet en France ne sont pas considérés comme des concurrents pour PAT. Leur activité est en effet plutôt centrée sur l'assemblage de goûts et d'odeurs, ce qui comprend une partie R&D, mais qui n'implique pas la révélation de principes actifs.

D'autres sociétés évoluent également dans des secteurs connexes comme la production d'enzymes (potentiels substituts à certaines molécules PAT) ou de bactéries, telles que Chris Hansen ou Solazymes.

Comme pour PAT, des sociétés ou des centres de recherche se sont lancés dans la recherche sur protéines recombinantes à base de plante. Les acteurs utilisant les plantes en pleins champs :

- L'Université d'Iowa State qui produit à partir d'un maïs stérile un vaccin contre E. coli ;
- Kentucky BioProcessing (filiale de Reynolds American, Owensboro, Kentucky, USA) qui propose des contrats de production à partir de tabac en serres ou en plein champs. Kentucky Bioprocessing a produit récemment des vaccins contre le virus Ebola à partir de tabac en serre ;
- PlantForm Corporation produit un anticorps monoclonal (provenant d'une seule cellule) à partir du tabac ;
- ProdiGene (USA) produit grâce au maïs de la trypsine utilisé comme réactif de laboratoire. Après des déboires dus à des contaminations en pleins champs, a été racheté par International Oilseed Distributors (Iowa, USA) ;
- L'Université d'Arizona qui produit un vaccin pour l'hépatite C grâce aux pommes de terre ;
- Ventria Bioscience et l'Université de Washington qui produisent toutes deux de la lactoferrine (première ligne de défense immunitaire de l'organisme) et un lysozyme (enzyme participant à la défense de l'organisme face aux bactéries) à base de riz.

Enfin, les systèmes concurrents les plus prometteurs pour la plateforme PAT Friday® sont :

- Protalix BioTherapeutics, Inc. (Nasdaq : PLX) développe un système de production de protéines thérapeutiques à partir d'une plateforme utilisant des cellules de carottes génétiquement modifiées. Le premier médicament produit à partir de cette technologie, une glucocérébrosidase, enzyme thérapeutique utilisée pour le traitement de la maladie de Gaucher, est sur le marché depuis 2012 en partenariat avec Pfizer. D'autres produits sont en cours d'homologation ;
- Medicago (Canada) qui produit des vaccins à partir de tabacs transformés par expression transitoire. Medicago est une société biopharmaceutique de stade clinique spécialisée dans le développement de nouveaux vaccins et de protéines thérapeutiques pour traiter un large éventail de maladies infectieuses à travers le monde. La société fournit des protéines thérapeutiques basées sur ses technologies de fabrication et ses particules pseudo-virales (PPV) exclusives utilisant un système d'expression transitoire qui produit des antigènes recombinants dans les plantes. Selon Medicago, cette technologie a le potentiel d'offrir des vaccins plus efficaces rapidement et à des coûts avantageux par rapport aux technologies concurrentes, permettant le développement d'un candidat-vaccin à des fins d'essais environ un mois après l'identification et la réception des séquences génétiques d'une souche pandémique. Cette rapidité de production présente le potentiel de permettre la vaccination de la population avant l'apparition de la première vague d'une pandémie ainsi que de fournir de grandes quantités de vaccins sur le marché mondial. Depuis 2013, Medicago appartient à 60% à Mitsubishi Tanabe Pharma Corp. (Japon) et à 40% à Philip Morris International Inc ;
- Greenovation (Allemagne) qui utilise des cultures in-vitro d'une espèce particulière de mousse ;
- Pharma Planta (Fraunhofer Institute, Allemagne) est un consortium public-privé qui développe des systèmes de productions en serres, à l'échelle laboratoire utilisant principalement des systèmes d'expression transitoire à partir de tabac.
- Icon Genetics (Allemagne) qui produit des anti-cancéreux à partir de tabacs transformés par expression transitoire également.

Par ses procédés en culture sous serre, PAT évite les problématiques liées à la culture en pleins champs (absence de maîtrise de l'environnement), et permet de dégager des rendements attractifs. S'appuyant sur son équipe R&D, et grâce à une étroite collaboration avec ses clients/partenaires, PAT dispose d'un pipeline de produits prometteur, qui devrait se concrétiser dans les années à venir, à l'image du lancement de l'actif anti-âge, commercialisé sur la base d'un principe actif développé et produit par PAT.

5.2.3 Le contexte réglementaire

5.2.3.1 Généralités

- Pour le segment de la cosmétique

Depuis le 11 juillet 2013, les produits cosmétiques vendus sur le marché de l'Union Européenne doivent répondre à une nouvelle réglementation (N°1223/2009). Il n'existe pas d'autorisation préalable de mise sur le marché. L'exigence prévue par les textes est l'absence de nocivité pour la santé.

Il incombe aux fabricants de garantir que leurs produits satisfont aux exigences législatives, réglementaires et ne présentent aucun danger pour la santé. Le fabricant ou le responsable de la mise sur le marché doit s'assurer de la sécurité de son produit et constituer un dossier technique à tenir à disposition des autorités de contrôle. Dans ce dossier doivent notamment figurer la formule qualitative et quantitative du produit, la description des conditions de fabrication et de contrôle, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini.

Le produit fini doit être contrôlé par le fabricant et faire l'objet de spécifications. Parallèlement à ces conditions, s'ajoutent des exigences spécifiques pour les composantes du produit fini, comme les ingrédients (REACH), les packagings ou encore pour les objets promotionnels et PLV (Publicité sur Lieu de Vente).

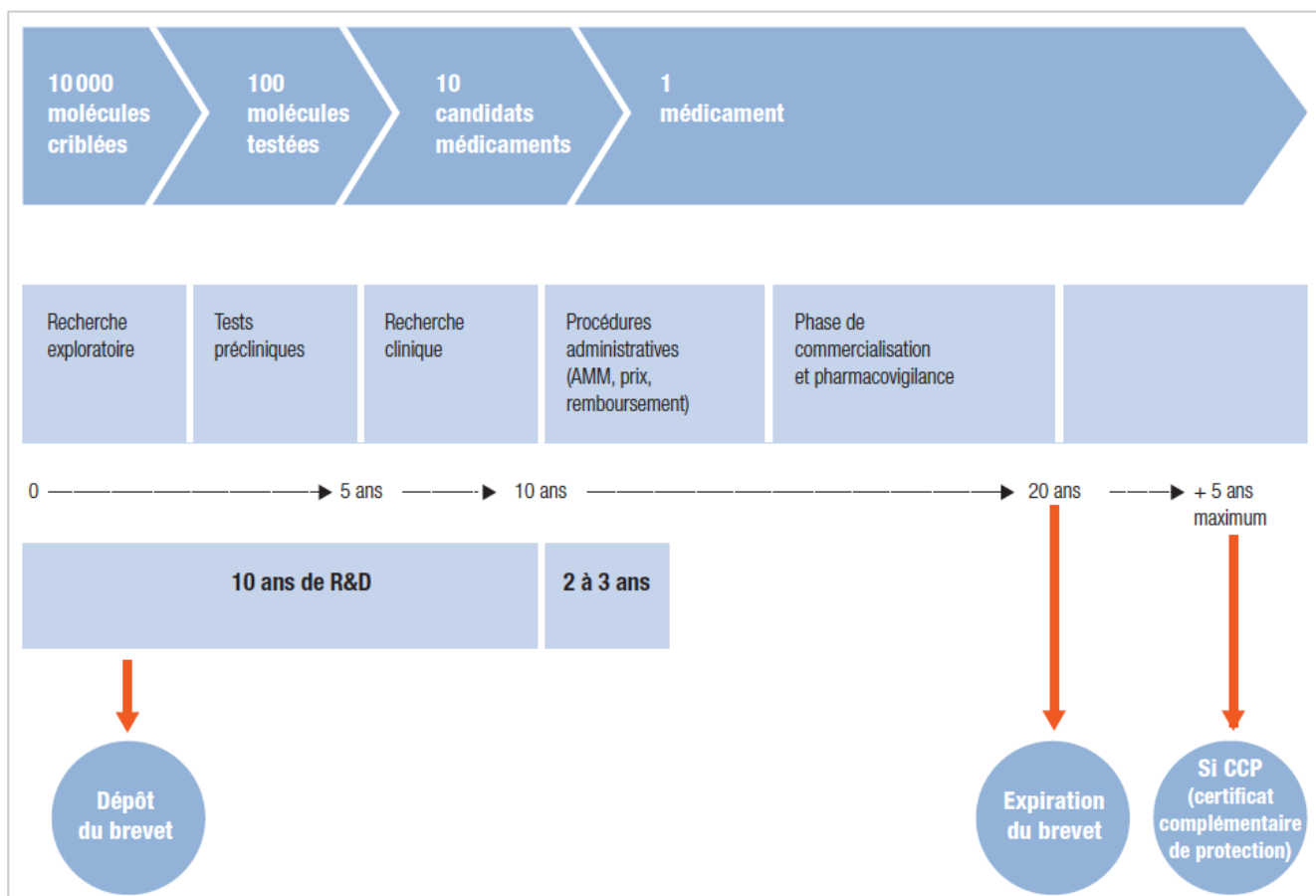
En complément de cette réglementation, les grands groupes du secteur se sont associés au niveau européen pour proposer des bonnes pratiques de fabrication avec la norme ISO 22 716. Les normes ISO/TC 217 et ISO/NP 16 128 permettent la mise en place de définitions et critères techniques pour les ingrédients et les produits « naturels » et « biologiques » en cosmétiques. Une description de l'extrait utilisé suffit pour introduire des extraits cosmétiques issus de plantes.

Le cycle de lancement d'un nouveau produit est ainsi généralement plus court que dans le segment pharmaceutique. Cependant la durée de vie d'un produit y est également plus courte (4 à 10 ans en moyenne).

- Pour le segment pharmaceutique

Avant leur mise sur le marché, les médicaments passent par un cycle long de recherche et de tests. Sur 10 000 molécules criblées, 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet, et une seule parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament. Le chemin de l'innovation jusqu'au malade est long (douze ans en moyenne), complexe et coûteux. La mise au point d'une nouvelle molécule représente un investissement d'environ 1 Md€¹.

Figure 25 : Genèse d'un médicament : de l'idée au produit



Source : Leem

¹ Source : Leem

Le brevet, essentiel au financement de la recherche, permet de protéger l'innovation pendant vingt ans. Il peut être prolongé d'une durée maximale de cinq ans par un certificat complémentaire de protection (CCP).

Le brevet débute dès que la molécule est identifiée. Celle-ci va ensuite subir des séries de tests précliniques et cliniques, qui s'étendent sur une dizaine d'années. Il lui restera encore à passer l'étape d'autorisation de mise sur le marché, de l'évaluation par la commission de la transparence et de la fixation du prix du médicament lors des négociations avec le CEPS (comité économique des produits de santé).

Les études précliniques et les essais cliniques sur l'homme sont les deux phases scientifiques conduites par l'entreprise pour développer le médicament. Ces études sont déclarées auprès des institutions sanitaires compétentes, qui contrôleront l'efficacité et la sécurité du médicament.

Les études précliniques

Ces essais sont des passages obligés avant toute étape de test sur l'homme.

- La pharmacologie expérimentale : des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures et, enfin, sur des modèles animaux. C'est la première preuve de concept ;
- La toxicologie : ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments ;
- La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination. Mais elles ont aussi pour but de prouver les propriétés pharmacologiques.

Si les résultats de ces études sont positifs, le médicament entre en phase d'essais cliniques sur l'homme.

Les essais cliniques

Seul un médicament sur quinze candidats atteindra ce stade. Ces études se font en trois phases principales, qui doivent se dérouler selon les bonnes pratiques cliniques. Elles sont réalisées en milieu hospitalier ou en cabinet médical, sous la responsabilité de médecins experts : les investigateurs.

- Phase I : tolérance ou innocuité. Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique. ;
- Phase II : efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose. Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit, ici, de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires. Les études de preuve du concept servent à valider une nouvelle hypothèse de traitement chez le patient ;
- Phase III : études pivot. Dans des conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Cela est vérifié sur un grand groupe de malades. Précautions d'emploi et risques d'interaction avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Ces trois étapes, quand elles sont franchies avec succès, vont être intégrées dans le dossier qui sera présenté aux autorités sanitaires, pour recevoir, avec l'approbation officielle, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le médicament sera ensuite mis à disposition des malades. L'autorité sanitaire concernée en France est l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) et aux Etats-Unis la FDA (*Food and Drug Administration*).

Le temps de développement et de mise sur le marché est donc relativement long, mais les produits bénéficieront d'une protection liée au brevet pendant encore 10 à 15 ans en moyenne. Les produits qui auront franchi avec succès toutes les étapes seront en général commercialisés sur une plus longue période que d'autres produits comme les produits cosmétiques.

- *Process novel food*

Dans le cadre du projet du Facteur Intrinsèque de Castle (possible usage en supplément vitaminique pour prévenir une anémie de Biemer), les produits qui seront lancés sur la base de molécules développées par PAT pourraient faire l'objet d'un *process novel food* ou nouvel ingrédient alimentaire, qui bénéficie d'un encadrement allégé par rapport à un produit pharmaceutique par exemple.

Une réglementation (règlement européen CE n°258/97) définit les règles de mise sur le marché de ces produits. Elles reposent sur un système d'autorisation préalable, avec un examen national par les autorités sanitaires des États membres (l'Anses en France) et un arbitrage éventuel au niveau communautaire, après avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Ce dispositif permet d'assurer la sécurité du consommateur au regard de la toxicité potentielle du produit et des éventuels déséquilibres nutritionnels induits par son introduction dans le régime alimentaire global. Pour les produits de caractéristiques proches, il existe une procédure simplifiée dite de « substantielle équivalence », de durée sensiblement réduite (4 à 8 mois constatés selon les cas) car permettant de s'affranchir des études de toxicologie.

- Pour le segment de biopesticides

Les produits phytosanitaires nécessitent une Autorisation de Mise sur le Marché. Le diffuseur sur le marché (fabricant, vendeur, etc.) est à l'initiative de la demande d'autorisation. Avant de pouvoir commercialiser un nouveau produit type biopesticide, un industriel doit donc obtenir l'autorisation des autorités locales, ANSES pour la France par exemple (Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire).

Les autorisations de mise sur le marché reposent sur une double évaluation : dangers et risques (propriétés physico-chimiques, sécurité de l'applicateur, risques pour le consommateur, toxicité pour la faune et la flore non ciblées par le produit, risque de contamination des eaux superficielles et souterraines, etc.), et efficacité biologique de la préparation et absence d'effet néfaste pour les plantes traitées.

L'AMM précise pour quels usages le produit est autorisé : objectif du traitement (adventices, parasites ou maladies ciblées), type de cultures concernées, dose utilisée, période et fréquence d'utilisation, conditions de protection de l'applicateur et délais à respecter avant récolte pour les végétaux dont les produits sont destinés à la chaîne alimentaire.

Une autorisation de mise sur le marché d'un produit est délivrée pour une durée maximale de dix ans dans la limite de la validité de l'autorisation de la substance active. Une AMM est renouvelable : s'il souhaite la prolonger, son détenteur dépose une demande de renouvellement précisant les données de surveillance et connaissances acquises sur le produit pendant la période de mise sur le marché.

L'Union européenne a mis en place depuis juin 2011 un « zonage des évaluations et des autorisations des produits phytopharmaceutiques ». L'Europe est depuis divisée en trois zones, regroupant les États membres où les conditions pédoclimatiques et agronomiques sont comparables. Ainsi la France fait partie de la zone sud comprenant aussi la Bulgarie, Chypre, la Grèce, l'Italie, Malte, l'Espagne et le Portugal. Un nouveau produit autorisé par l'un des pays de la zone peut l'être, si la demande en est faite par le pétitionnaire lors du dépôt de son dossier, dans les autres pays de la zone (sauf opposition justifiée d'un État membre de la zone).

5.2.3.2 Les contraintes concernant spécifiquement PAT

Les contraintes réglementaires qui pèsent sur les différents marchés adressés par PAT ne concernent pas directement la société, mais plutôt ses clients. Cependant si PAT veut devenir un fournisseur de principe actif, le site de production devra se conformer à certaines contraintes liées au cahier des charges fournis par son donneur d'ordre (qualité, traçabilité, etc.) mais pas seulement.

- BPL ou Bonnes Pratiques de Laboratoires

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques.

PAT devra répondre aux Bonnes pratiques de Laboratoire ou BPL (article L. 5131-5 du code de la santé publique) qui constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai"), et qui ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais de sécurité non cliniques, réalisés notamment dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques. Au-delà des obligations légales, appliquer les BPL, c'est avoir la garantie que les données générées seront acceptées par les autorités, au plan international (notion de « reconnaissance mutuelle » pour les états membres de l'OCDE notamment).

Trois autorités réglementaires sont en charge de la vérification de la conformité des études BPL et des installations où elles sont réalisées, en fonction de la nature du produit chimique évalué : médicaments à usage humain, produits cosmétiques et de tatouage : ANSM ; médicaments vétérinaires : ANSES-ANMV (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail -- Agence Nationale du médicament vétérinaire) : arrêté du 28 janvier 2005 en application notamment de l'article L. 5141-4 du CSP ; autres produits chimiques : GIPC (groupement interministériel des produits chimiques) : décret 2006-1523 du 4 décembre 2006 en application notamment de la loi n° 77-771 du 12 juillet 1977. L'ANSM a établi des liens de collaboration avec l'ANSES et le GIPC pour assurer une communication entre agences chargées de la vérification de la conformité aux BPL en France.

- BPF ou Bonnes Pratiques de Fabrication

Pour le segment pharmaceutique (humain et vétérinaire), dans le cas où PAT deviendrait fournisseur de la molécule d'intérêt, la société répondra alors à la définition d'un CMO (*Contract Manufacturing Organisation*), et sera considérée comme un fabricant de produits pharmaceutiques. Ses sites de production devront être conformes à la réglementation dans le domaine : Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou GMP en Europe (Good Manufacturing Practice) et cGMPs aux Etats-Unis.

En France les agréments et les contrôles sont effectués par l'ANSM. Le détenteur d'une autorisation de production doit fabriquer un produit adapté à l'usage, conforme à ses spécifications définies dans l'autorisation de mise sur le marché et ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou à l'efficacité du produit. Dans cet esprit, les BPF s'attachent à limiter deux catégories de risques : les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit, ou un contaminant interne et externe), et les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants. Elles insistent sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux.

Les grands principes sont les suivants :

1. Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière ;
2. Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur ;
3. Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité ;

4. Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation ;
5. Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements ;
6. Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
7. Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.
8. Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
9. Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
10. Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité du système qualité.

A l'échelle européenne, la fabrication des principes actifs (composant supportant l'activité du médicament) fait l'objet d'un texte harmonisé (ICH Q7) de bonnes pratiques de fabrication en chimie pharmaceutique.

Pour préparer l'obtention des autorisations de production, PAT a lancé un programme de certification ISO 9001 (attendu courant 2015) qui devrait lui permettre de faciliter et accélérer les référencements le moment venu.

- Contraintes liées aux OGM (Organismes Génétiquement Modifiés)

La technologie PAT Friday® utilise des plantes carnivores génétiquement transformées et la technologie PAT plantes à traire® peut également utiliser des plantes génétiquement modifiées. Ces travaux sont encadrés par des scientifiques de l'ENSAIA au travers de conventions de collaboration (encadrement, laboratoires, phytotron, équipement, etc.), le LAE (Laboratoire Agronomie Environnement de l'ENSAIA) hébergeant la recherche de la société sur les OGM. Dans le cas des OGM, seul le propriétaire des lieux doit soumettre un dossier technique auprès du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) et obtenir un agrément. Le LAE a ainsi déposé plusieurs dossiers techniques décrivant les collaborations avec la société, les manipulations génétiques proposées, les objectifs visés, les mesures de sécurité mises en place au sein du LAE et dans la société.

Les espèces végétales travaillées sont des espèces d'origine tropicale n'ayant aucune proximité génétique avec des plantes locales françaises. De plus elles ont des exigences climatiques incompatibles avec leur survie « sauvage » durant les hivers de nos régions. Par ailleurs les plantes OGM ne sont pas cultivées sur le même site que les plantes non OGM. Elles sont confinées en serre dédiée de type S2 ou en phytotrons.

- Une serre S2 est un lieu de culture et de manipulations des plantes OGM. Le personnel habilité a reçu une formation spécifique afin de connaître les pratiques à respecter en matière de manipulation des plantes OGM et de traitement des déchets, ceci afin d'écartier tout risque de contamination de l'environnement extérieur, par du matériel biologique OGM végétal et microbien.
- Un phytotron est une installation de recherche en biologie végétale. À la différence des serres, ce sont des pièces souvent aveugles qui sont contrôlées pour tous les paramètres environnementaux : humidité, température, éclairement par le biais de tubes au néon ou lampes sodium haute pression. Ceci permet de recréer des climats, des saisons, pour voir et analyser le comportement des plantes au contact de polluants comme l'ozone.

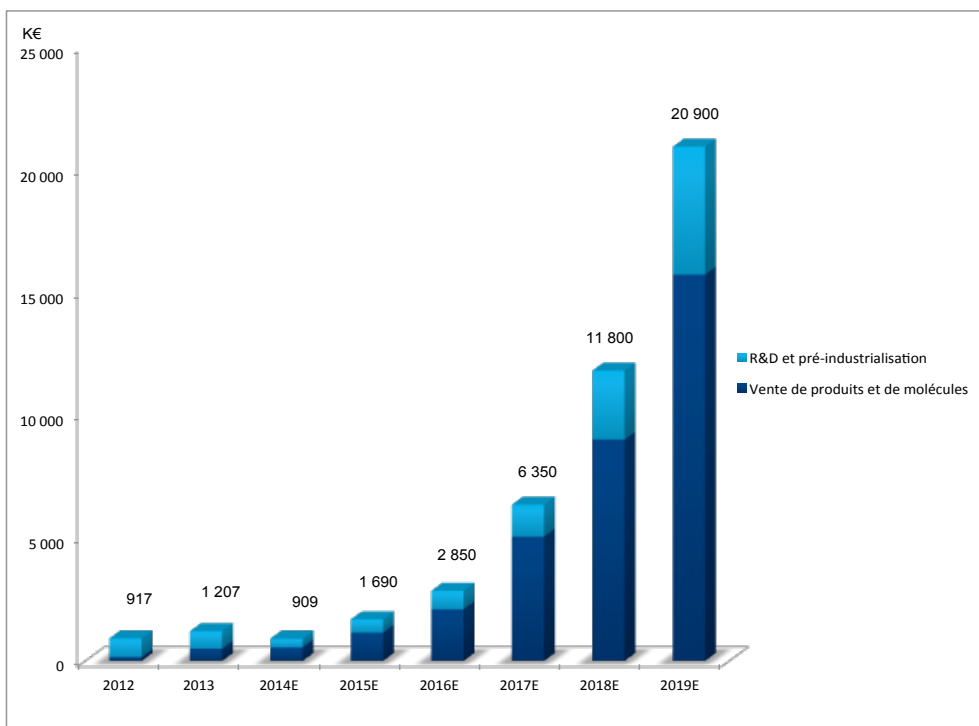
Dans le cadre de ses projets de développement PAT devra obtenir les autorisations des autorités réglementaires pour détenir et manipuler des OGM dans ses propres enceintes climatisées de recherche, et les autorisations nécessaires pour cultiver ces plantes OGM en serres confinées de type S2 (phase de production).

6. DES PERSPECTIVES PROMETTEUSES

6.1 Un premier produit déjà commercialisés, et d'autres devraient suivre

L'activité de PAT présente deux composantes : la vente de produits et de molécules, et le financement par des partenaires des phases de R&D et de pré-industrialisation. Nos prévisions d'activités s'entendent sur la base du pipeline communiqué à ce jour. Par prudence, nous n'avons pas intégré de nouveau projet dans notre scénario.

Figure 26 : Prévisions de Chiffre d'Affaires par nature d'activité



E pour Estimé

Sources : Société, ARKEON Finance



6.1.1 Une activité peu représentative en historique

En 2012 et 2013, l'essentiel de l'activité a été réalisée pour préparer le démarrage de l'anti-âge 1/ lancement commercial début 2013 d'où une forte demande en principe actif dès fin 2012 pour alimenter le réseau de distribution, et 2/ paiement des derniers *milestones* (point d'étapes) au niveau de la R&D courant 2013.

En 2014, les ventes de produits devraient bénéficier de la livraison de l'actif anti-âge en fonction des volumes de ventes réalisées en boutique. Nous attendons ainsi une croissance de 10% du chiffre d'affaires de la division vente de produits et molécules pour PAT. Cependant la division R&D ne bénéficiera pas de *milestones* lancement de produits. La société a annoncé des revenus de l'ordre de 900 K€ pour 2014 (chiffres non audités, prévision ARKEON Finance à 909 K€) soit 25% de moins que l'année précédente, l'activité additionnelle du second semestre seulement 152 K€ de CA au premier semestre 2014, comparé à 400 K€ au S1 2013) venant de la comptabilisation des contrats de R&D (enregistrés intégralement au 31 décembre de chaque année).

6.1.2 Une montée graduelle de l'activité au rythme de la maturation du pipeline

Figure 27 : Rappel du pipeline de produits

Domaine d'application	Type de produits	Procédé d'obtention du produit	Preuve d'activité biologique pré-clinique	Possibilité de production à grande échelle	Tests réglementaires (toxicologie)	Lancement commercial
Produits issus de PAT Plantes à traire® 						
Cosmétique	Extrait antiâge					
	Extrait B					2016
	Extrait C					2016
	Extrait D					2016
	Extrait E					2016
	Extrait F					2017
	3 Molécules antiâge				2017	2017
	Extrait H		2016	2016	2017	2017
	Extraits I,J,K		2017	2017	2018	2018
	Extrait T		2016	2016	2016	2017
	Extraits U,V		2016	2017	2018	2018
Chimie verte	Anti-fongiques / Insecticides			2017	N/A	2018
Pharmaceutique	3 Anti-inflammatoire				2017	2018
	Anti-cancer				2019	2020
	Anti-Alzheimer				2019	2020
Produits issus de PAT Friday® 						
Pharmaceutique	Interféron Gamma			2018	2019	2020
	Facteur Intrinsic			2018	2019	2020
	Anti-cancer		2016	2019	2020	2020
Vétérinaire	Cicatrisation des plaies		2018	2018	2019	2020

Légende: - - - - - - - - - - Etapes en cours
 - - - - - - - - - - Etapes atteintes

Source : Société

- Pour les phases de recherche et de pré-industrialisations

Comme ce fut le cas pour le premier client industriel, les partenariats conclus avec les clients/partenaires (cosmétique, chimie verte, pharma humaine, pharma vétérinaires, etc.) incluent le préfinancement d'une partie des étapes de recherche et de pré-industrialisation en échange de l'exclusivité dans le domaine d'application concerné pour la molécule d'intérêt co-développée. La division R&D et pré-industrialisation devrait ainsi progresser en parallèle de la montée en puissance des partenariats signés (8 communiqués à fin 2013 et portant sur les produits B, C, D, E, F, I, J, et K figurés ci-dessus) ou en cours de signature.

Sur la base du pipeline communiqué, et de ce qui a pu être constaté en historique sur les précédents partenariats, nous avons estimé que la partie financement par des partenaires pourrait être quasiment décuplé, passant de 500 K€ en 2013 à près de 5 M€ à horizon 2019. En l'absence de nouveau projet (tel que retenu dans notre scénario conservateur) et compte tenu du programmes de lancement annoncé (derniers lancement prévus courant 2020), le CA provenant des financements des partenaires devrait chuter dès 2021. L'activité de la division devrait se réduire aux programmes de recherche purs qui pourraient générer de l'ordre de 0,5 à 1 M€ par an.

- Pour les ventes de produits et molécules

En amont du lancement commercial orchestré par ses clients, PAT devrait être sollicité pour fournir les principes actifs dans le but d'alimenter le réseau de distribution en produits finis. Ainsi même pour les nouveaux produits qui ne devraient être commercialisés qu'en 2016, PAT devrait commencer à enregistrer du CA dès 2015. Au fil du temps les produits déjà lancés devraient permettre de réaliser des ventes récurrentes (maturité attendue au bout de 4 à 5 ans) qui dépendront toutefois des volumes vendus par le client final (fonction du succès rencontré), auxquelles s'ajouteront les nouveaux produits lancés. D'un seul produit en 2014, la gamme commercialisée sous cette forme pourrait d'ici 2018-2019 s'étoffer de 8 à 9 produits (sur la base du pipeline actuel), dont deux dès 2015.

Par ailleurs la vente de molécule au stade préclinique, ou de produits clé en main par le biais de l'hémisynthèse, devrait permettre de générer des revenus conséquents au moment de la transaction, ou tout au long de la durée de vie du produit dans le cas d'accords de licence. Ces opérations devraient permettre d'accélérer la croissance des ventes à partir de 2017.

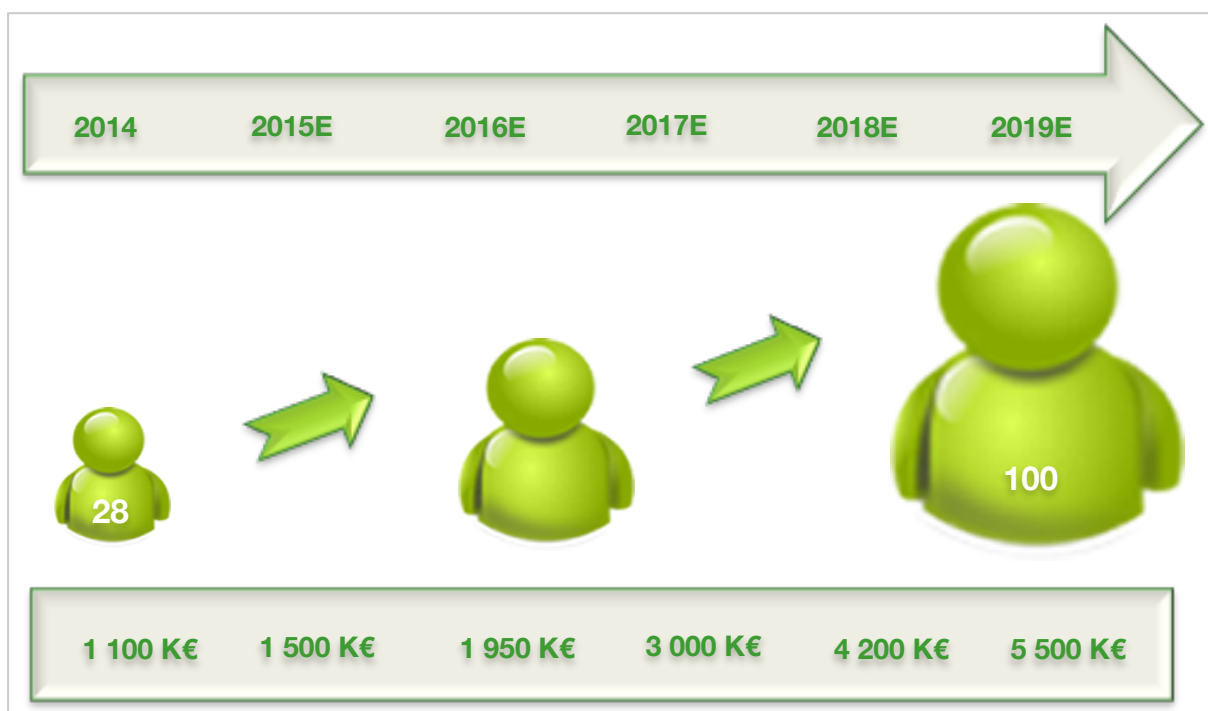
Ainsi la division vente de produits et de molécule devrait certes enregistrer une croissance forte au cours de deux prochaines années, 2,1 M€ de CA attendu pour 2016 comparé à 0,6 M€ pour 2014E (0,5 M€ pour 2013 publié), mais elle ne devrait devenir réellement significative qu'à partir de 2017, avec plus de 5 M€ de CA attendu.

Pour accompagner la croissance de l'activité et l'industrialisation de la production des molécules développées depuis 2006, la structuration de la société va être accélérée.

6.2 Une structuration de la société qui devrait s'accélérer

6.2.1 Un renforcement des équipes

Figure 28 : Prévisions de recrutement et évolution des frais de personnel



E pour Estimé Source : ARKEON Finance

Les produits ciblés par la société sont des ingrédients dont le prix de vente s'établit en millier d'euros le gramme (voire dizaine(s) de milliers). Pour réaliser les prévisions d'activité, PAT aura à renforcer ses équipes mais sans commune mesure avec la progression attendue des revenus (CA généré par chaque salarié du site de production potentiellement élevé). Par ailleurs PAT devrait bénéficier d'une courbe d'expérience et de l'amélioration progressive de la productivité de son site de production.

Nous prévoyons ainsi des effectifs de l'ordre de 100 personnes à horizon 2019, comparé à 28 personnes à fin 2014, soit x3,5 pour des ventes attendues x23 au cours de la même période. Les frais de personnel, principal poste de charges pour PAT (plus de la moitié des charges opérationnelles en 2013), devraient évoluer parallèlement à la croissance des effectifs. En termes de typologie d'employés, les recrutements devant concerner essentiellement du personnel de production, les équipes de recherche devraient se renforcer, mais dans une moindre mesure.

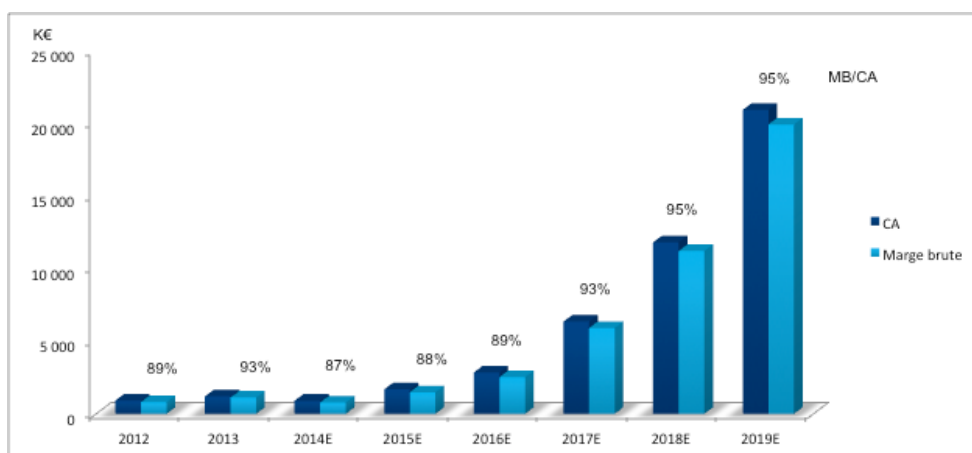
6.2.2 Des performances opérationnelles qui devraient rester sous pression à court terme

Compte tenu de la forte croissance attendue de l'activité (nouveaux partenariats et lancement de produits, courbe d'expérience probable), de la mise en place de nouvelles capacités de productions, et du déménagement des équipes de R&D et des fonctions supports, les performances opérationnelles de PAT devraient rester sous pression au moins au cours des deux prochaines années. Nous prévoyons ainsi un creusement des pertes opérationnelles pour 2015 et 2016.

Grâce à une accélération de l'activité (économies d'échelle) et à l'amélioration des performances opérationnelles (gains de productivité/ rendement), la tendance devrait s'inverser avec une réduction des pertes opérationnelles attendue pour 2017, et un résultat opérationnel positif à horizon 2018.

- Une marge brute structurellement élevée

Figure 29 : Prévisions de marge brute comparées aux prévisions de CA



E pour Estimé

Source : ARKEON Finance

Le prix de vente relativement élevé des produits (en millier d'euros le gramme voir dizaine(s) de milliers d'euros) et la multiplication des plantes en interne permettent à PAT de dégager une marge brute relativement élevée (93% du CA en 2013), plus proche d'une société de services que d'un fabricant de produits (de l'ordre de 50 à 70% du CA en fonction des secteurs).

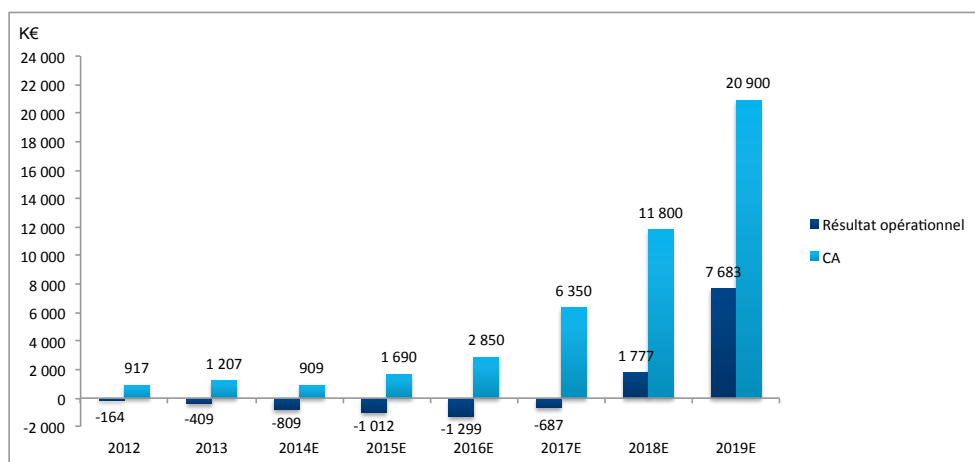
Cette particularité du business model laisser augurer, une fois la taille critique atteinte, de pouvoir dégager une marge opérationnelle élevée.

- Des coûts opérationnels en forte hausse

Après les frais de personnel, le deuxième poste de charges supporté par PAT sont les achats et charges externes constitués essentiellement de l'externalisation de certaines prestations de recherche, de la rémunération des intermédiaires, des charges de crédit-bail et de location, des achats de plantes et de consommables (énergie par exemple). Ce poste devrait également fortement augmenter, mais moins vite que l'activité notamment grâce aux économies d'échelle générées ou à des sources d'économies de coûts (remplacement de la chaudière des serres de Nancy). Les achats et charges externes s'est élevés à 0,6 M€ en 2013 et nous prévoyons 6,0 M€ à horizon 2019 (x10).

Les amortissements devraient par ailleurs croître, en lien avec les investissements prévus notamment sur les serres et les sites de R&D (à Nancy et à La Réunion).

Figure 30 : Prévisions de résultat opérationnel comparées aux prévisions de CA



E pour Estimé

Source : ARKEON Finance

Même si les frais de personnel et les charges externes devraient rester élevées en proportion du chiffre d'affaires (55% à horizon 2019), grâce au niveau élevé de marge brute, la rentabilité opérationnelle de PAT devrait s'établir à un niveau élevé : près de 37% attendu en 2019.

- Autres postes du compte de résultat

Compte tenu des montants à recevoir sur des programmes de recherche historique, et de la probable reconduction de certains consortiums, nous avons estimé que la société pourrait toucher de l'ordre de 250 000 à 300 000 € de subventions par an au cours des trois prochaines années, après 150 000 € attendu pour 2014 (près de 100 000 € touché en 2013 et plus de 180 000 € en 2012 €). Au-delà de 2017, par prudence nous n'avons pas intégré de subventions. En normes françaises, ces produits sont enregistrés en résultat exceptionnel, et ne figurent donc pas dans le résultat opérationnel.

Historiquement, la société a bénéficié du Crédit d'Impôt Recherche (CIR), d'où une ligne Impôts sur les sociétés positive (pertes opérationnelles d'où pas d'impôts à payer par ailleurs). Les entreprises qui engagent des dépenses de recherche fondamentale et de développement expérimental peuvent bénéficier du CIR en déduisant certains frais (personnel, recherche externalisée, amortissement de biens et bâtiments, etc.) de leur impôt sous certaines conditions. Compte tenu des programmes engagés PAT devrait continuer de bénéficier de cette mesure et de manière plus conséquentes que par le passé (accroissement des dépenses).

Figure 31 : Prévisions de Crédit d'Impôt Recherche

en K€	2012	2013	2014E	2015E	2016E	2017E	2018E	2019E
CIR	292	419	620	800	950	1 100	1 500	1 700

E pour Estimé
Source : ARKEON Finance

Notre scénario actuel s'entend sans nouveau développement majeur, car difficile à prévoir. Si des projets venaient à être lancés au cours de la période, les postes de revenus mais également ceux des charges pourraient ne pas correspondre aux prévisions présentées.

6.2.3 Des investissements en équipements soutenus au cours des trois prochaines années

Pour réaliser son pipeline de produits et fournir les molécules d'intérêt une fois les produits commercialisés, la société envisage d'accélérer les investissements en recherche et développement et dans son outil de production au cours des prochaines années.

- En matière de Recherche et Développement
 - Sortie des produits PAT plantes à traire dans le domaine de la cosmétique Extraits (B à F dans le schéma représentant le pipeline) prévue pour 2016-2017 ;
 - Finalisation des dossiers précliniques des molécules à destination du segment pharmaceutiques ;
 - Commercialisation des protéines recombinantes pour la plateforme Pat Friday® ;

Sur une base historique, et sur ce qui a été communiqué pour 2014 la société investit de 200 000 à 400 000 € par an en matière de R&D (montant capitalisé, pour un total de plus d'1 M€), les programmes de recherche bénéficiant par ailleurs de subventions ou du concours des partenaires industriels ou commerciaux.

- En matière d'équipement et d'outil de production
 - Doublement des capacités de production sur le site dans la région de Nancy : serre horticole à équiper pour appliquer la technologie PAT plantes à traire®, mise en place d'une chaudière biomasse (bois) pour remplacer les équipements existants à gaz et fioul, etc. L'investissement est estimé à 2 M€ ;
 - Création et équipement d'une serre confinée dédiée OGM sur le site de Nancy (réserve foncière disponible) de manière à internaliser la phase de production de PAT Friday®. L'investissement est estimé à 1 M€ ;
 - Renforcement du pôle phytochimie et hémisynthèse (synthèse des molécules naturelles) par l'achat d'équipements analytiques. L'investissement est estimé à 0,5 M€ ;
 - Ouverture d'une filiale en Outre-Mer. Le projet de recherche sur l'île de La Réunion vise à exploiter la biodiversité tropicale et comprend la construction d'une serre de R&D. L'objectif à terme est d'y installer une serre de production pour pouvoir produire toute l'année à moindre coût (problématique du chauffage des serres à Nancy) et fournir ainsi une solution alternative à la production sur le territoire métropolitain (diversification des risques). L'investissement est estimé à 1 M€ (avant subvention).

Par ailleurs, les dirigeants envisagent la construction d'un bâtiment sur leur site de production proche de Nancy (réserve foncière suffisante) qui accueillera le siège de la société, les bureaux administratifs et les laboratoires de recherche, de manière à rationaliser les implantations existantes et les différentes équipes réparties sur 3 sites : le siège à Vandoeuvre-lès-Nancy (loué dans des locaux de pépinière d'entreprises), R&D hébergée à l'Université de Lorraine à Vandoeuvre-lès-Nancy, et une partie de la production à Laronxe. L'investissement est estimé à 1 M€.

Compte tenu des projets envisagés, les investissements devraient s'élever à plus de 7 M€ répartis au cours des trois prochaines années, ce que la société ne peut financer seule, les flux générés par l'activité ne permettant pas de faire face à une telle enveloppe.

6.2.4 Des moyens de financement à compléter

- Un financement historique réalisé par le biais de subventions et de levées de fonds

PAT est une société dont la phase commerciale vient tout juste de débuter, le chiffre d'affaires a donc été essentiellement tiré de programme des partenariats en matière de recherche (un peu plus de 2 M€ depuis la création de la société), hormis pour le contrat de production qui a permis de générer du CA vente de produits à partir de 2012.

Depuis sa création, les flux générés par l'activité n'ont pas permis de financer les investissements et le BFR (Besoin de Fonds de Roulement) nécessaires pour poursuivre les projets de recherche, de développement, de pré-industrialisation et d'industrialisation. PAT a ainsi eu recours à divers mode de financement tels que des levées de fonds (3 123 K€ depuis la cotation sur le marché libre en 2009), des subventions (803 K€ obtenus, et 407 K€ touché) et le recours à des emprunts bancaires (1 298 K€ au 30/06/14).

Figure 32 : Récapitulatif des subventions reçues

K€	Total attribué	Dont reçu
Programme Bioprolor	425	283
Programme Interreg (Saarlbiotec)	224	-
Programme Ecolor	30	15
Programme Smartcell	120	109
Programme Cifre	4	-
Total fin juin 2014	803	407

Source : Société

Figure 33 : Récapitulatif des levées de fonds

Année	Fonds levés (K€)
2009	455
2010	1 642
2014	1 026
Total	3 123

Source : Société

- Des cash-flow fortement négatifs pour les années à venir

Au-delà des investissements prévus, la croissance de l'activité dans les prochaines années devrait nécessiter des besoins de financement opérationnels liés essentiellement aux stocks (hausse attendue du BFR, Besoin en Fonds de Roulement). Pour pouvoir assurer la livraison des produits à ses clients toute l'année, et ce même dans le cas d'une culture sous serre, il est probable que PAT ait à produire en amont et à stocker des produits finis et semi-finis. En effet la culture et la récolte de principes actifs à base de plante requièrent des temps de traitement incompressibles, qui impliquent une anticipation des besoins des clients pour ne pas risquer des ruptures de livraison d'un ingrédient qui pourraient bloquer la fabrication du produit final. Le poste stocks devrait donc être selon nous conséquents (de l'ordre de 20% du CA en rythme de croisière).

La faible génération de capacité de financement au cours des trois prochaines années comparée aux investissements prévus et à la forte croissance anticipée du BFR, font ressortir un besoin de financement de l'ordre de 6 M€ au cours de la période 2015-2018 dans notre modélisation (pas de nouveaux développements retenus dans nos prévision), puis une ressource de financement de près de 3 M€ pour 2019.

Avec une trésorerie attendue à moins de 400 K€ à fin 2014, PAT devra selon nous trouver des moyens de financement additionnels pour réaliser son pipeline de produits et ses projets d'investissements.

Sur la base des BSAR (Bons de Souscription d'Actions Remboursables) émis en 2013, qui au total peuvent entraîner la création de 92 283 titres à 30 € par actions, PAT pourrait bénéficier d'une levée de fonds de près de 2,8 M€.

Nous avons ainsi intégré une levée de fonds de 5,4 M€ en 2015 par voie d'augmentation de capital (bas de fourchette de l'offre soit 200 000 titres créés), et de 2,8 M€ en 2017 considérant la conversion des bons de souscription.

Figure 34 : Prévisions de besoins/ressources de financement

en K€	2014E	2015E	2016E	2017E	2018E	2019E
Capacité d'autofinancement	300	735	1 082	2 080	4 347	8 744
Investissements	-1 600	-2 600	-2 400	-2 300	-1 770	-1 672
Variation du BFR	539	-105	-696	-830	-2 180	-3 640
Total des besoins/ressources de financement	-761	-2 170	-2 014	-1 050	397	3 432
Augmentation de la dette	0	0	0	0	0	-1 000
Augmentation de capital	1 026	5 400	0	2 768	0	0
Variation de la trésorerie	265	3 230	-2 014	1 718	397	2 432

E pour Estimé

Source : ARKEON Finance

En cas de réalisation de l'augmentation de capital envisagée (hypothèse 200 000 titres créés à 27,0 € par action soit 18% de décote par rapport au dernier cours coté), et de la conversion des BSAR (92 283 titres créés à 30 € par actions), la dilution totale serait ainsi de 31% sur la base du capital pleinement dilué.

6.3 Les ambitions en chiffres

6.3.1 Compte de résultat synthétique

en K€	2012	2013	2014E	2015 ^E	2016E	2017E	2018E	2019E
Chiffre d'affaires	917	1 207	909	1 690	2 850	6 350	11 800	20 900
Matières premières	-102	-83	-120	-200	-325	-450	-600	-1 000
Marge brute	815	1 124	789	1 490	2 525	5 900	11 200	19 900
% du CA	89%	93%	88%	89%	93%	95%	95%	95%
Production stockée et immobilisée	540	499	700	800	900	1 000	1 100	1 200
Autres charges - produits opérationnels	-1 230	-1 663	-1 898	-2 616	-3 616	-6 220	-8 970	-11 820
Dont frais de personnel	-698	-1 033	-1 100	-1 500	-1 950	-3 000	-4 200	-5 500
% du CA	76%	121%	89%	68%	47%	36%	26%	26%
Dont charges externes	-538	-603	-740	-1 000	-1 500	-3 000	-4 500	-6 000
% du CA	59%	81%	59%	53%	47%	38%	29%	29%
Amortissements et provisions	-289	-368	-400	-686	-1 108	-1 367	-1 553	-1 597
Résultat opérationnel	-164	-409	-809	-1 012	-1 299	-687	1 777	7 683
% du CA	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	15,1%	36,8%	36,8%
Résultat exceptionnel	186	-244	150	250	300	250	0	0
Résultat courant avant impôt	-33	-485	-720	-751	-977	-389	1 879	7 882
Résultat net global de la période	259	-66	-100	49	-27	713	2 794	7 147
Résultat net par action (€)	0,42	-0,11	-0,16	0,06	-0,03	0,77	3,00	7,69

Source : ARKEON Finance

6.3.2 Bilan synthétique

en K€	2012	2013	2014E	2015E	2016E	2017E	2018E	2019 ^E
Total actif	3 539	4 271	4 986	10 470	10 676	14 435	17 956	25 319
Actifs non courants	1 462	2 259	3 428	5 542	6 834	7 767	7 984	8 059
Dont immobilisations incorporelles	920	1 064	1 064	1 064	1 064	1 064	1 064	1 064
Dont immobilisations corporelles	415	1 164	2 364	4 478	5 770	6 703	6 920	6 995
Dont immobilisations financières	127	31	0	0	0	0	0	0
Actifs courants	2 077	2 012	1 558	4 928	3 843	6 668	9 973	17 260
Dont trésorerie et équivalents de trésorerie	21	80	345	3 575	1 561	3 279	3 676	6 108
Total passif	3 539	4 271	4 986	10 470	10 676	14 435	17 956	25 267
Capitaux propres	2 151	2 095	3 022	8 471	8 444	11 926	14 720	21 867
Dette financière	163	1 427	1 427	1 427	1 427	1 427	1 427	427
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres passifs	0	260	234	234	234	233	233	233
Passifs courants	1 225	304	304	339	571	848	1 576	2 792
Total endettement net	142	1 347	1 082	-2 148	-134	-1 852	-2 203	-5 681

Source : ARKEON Finance

6.3.3 Tableau de flux synthétique

La société utilisant des références comptables françaises, il n'est pas présenté de tableau de flux dans les comptes historiques 2012.

en K€	2013	2014E	2015E	2016E	2017E	2018E	2019E
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	161	839	630	386	1 250	2 167	5 104
Dont capacité d'autofinancement	533	300	735	1 082	2 080	4 347	8 744
Dont variation du BFR	-372	539	-105	-696	-830	-2 180	-3 640
Dont Autres	0	0	0	0	0	0	0
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	-1 550	-1600	-2 800	-2 400	-2 300	-1 770	-1 672
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	1 006	1 026	5 400	0	2 768	0	-1 000
Dont variation de la dette financière	900	0	0	0	0	0	-1 000
Dont augmentation de capital	106	1 026	5 400	0	2 768	0	0
Variation de trésorerie	-320	265	3 230	-2 014	1 718	397	2 432

Source : ARKEON Finance

7. ANNEXES : COMMUNIQUE DE PRESSE DE CHANEL

CHANEL

RECHERCHE ET TECHNOLOGIE

RESEARCH AND TECHNOLOGY

Créer des molécules polyactives au cœur des plantes

Paris, le 19 février 2013 - Chanel Recherche et Technologie officialise aujourd'hui la signature d'un partenariat exclusif avec la société française Plant Advanced Technologies (PAT) destiné à développer, pour la première fois au monde selon ce process, une gamme d'actifs purs produits au cœur même des plantes.

Spécialistes mondialement reconnus en biologie des végétaux, issus de l'université de Lorraine et de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), les chercheurs de PAT travaillent depuis plus de dix ans sur des procédés novateurs de stimulation des métabolismes des plantes. A partir de l'étude de plusieurs centaines de variétés de végétaux, ils ont mis au point des techniques uniques de culture hors sol avec apports de nutriments spécifiques permettant de surexprimer des molécules clés au sein des végétaux.

"Ces recherches complètent notre expertise dans la connaissance des actifs et ouvrent de nouvelles possibilités de production et de purification, explique Christian Mahé, directeur de Chanel R&T. "Depuis 2006, nous avons développé une stratégie inédite, centrée autour de la recherche et de l'utilisation de molécules polyactives. En nous associant à PAT, nous allons encore plus loin dans cette voie originale, en mettant au point un procédé qui permet de produire de telles molécules par les végétaux eux-mêmes. Cette technologie novatrice va ainsi nous permettre de proposer des actifs encore plus purs et plus puissants, doués de propriétés innovantes pour des applications en soin anti-âge, hydratants ou protecteurs."

Dès 2013, Chanel commercialisera le premier soin réparateur anti-âge intégrant un actif issu de la technologie PAT.

Produire les polyactifs directement au sein des plantes

La technologie innovante développée par Chanel R&T et PAT permet de conduire un processus de sélection et de purification au cœur de la plante.

Les plantes sont cultivées hors-sol, sous serre, en aéroponie. Leurs racines sont en contact avec des solutions liquides enrichies en nutriments précurseurs et en éliciteurs¹. En contrôlant au plus près l'environnement de la plante, la technologie PAT permet donc de stimuler la production de molécules cibles. Elle favorise en particulier l'expression des métabolites secondaires, les molécules les plus polyactives et les plus efficaces du métabolisme végétal.

En charge de l'adaptation et de la protection de la plante face à l'environnement extérieur, ces familles de molécules constituent les défenses de la plante face aux bactéries, champignons, insectes... Essentielles à la survie du végétal, polyactives, elles sont présentes en faible quantité dans son organisme et souvent localisées dans les parties les plus exposées (racines, écorce, fleurs...).

Extraire les polyactifs sans réduire leur efficacité et en préservant la plante

Ainsi, grâce à la technologie PAT, dès les premières étapes de son développement le végétal va surexprimer en son sein les métabolites secondaires, jusqu'à une concentration pouvant être 50 fois supérieure à la normale, tout en suivant un cycle de vie normal.

Toutefois, l'extraction de ces métabolites secondaires de leur milieu naturel doit se faire en "douceur", afin de préserver leur stabilité sans perturber le cycle de vie de la plante.

La technologie PAT répond à cette contrainte grâce à un système exclusif. Les racines sont plongées dans une solution de solvants naturels qui augmentent la porosité des tissus racinaires, favorisant l'exfiltration de l'essentiel des métabolites secondaires. Le solvant enrichi des précieuses molécules fait ensuite l'objet d'une nanofiltration de précision afin d'isoler les molécules cibles. Les caractéristiques de ces molécules sont ainsi entièrement préservées.

Les plantes sont aussitôt remises en culture, au contact de la solution nutritive. Une même plante peut ainsi livrer, 6 à 8 fois au cours de son cycle de vie, une production de molécules cibles concentrées et purifiées.

Dès 2013, un premier soin Chanel issu de la technologie PAT

Chanel R&T lancera dès 2013 le tout premier soin intégrant la technologie PAT, première application au monde de cette nouvelle génération d'actifs. Plus de 1200 mètres carrés de cultures hors sol sont d'ores et déjà en développement dans les serres de PAT pour produire et purifier un composé polyphénolique extrait de l'Edulis. Puissante molécule anti-âge, polyactive, elle pourra agir de manière combinée sur plusieurs facteurs clés du vieillissement.

Au cours de ces cinq dernières années, les équipes de Chanel R&T ont travaillé avec les ingénieurs biologistes de PAT afin de proposer une culture et une extraction totalement sécurisée des molécules cibles d'Edulis. Trois autres projets, associés à d'autres extraits de végétaux, sont en développement. Ainsi, Chanel confirme sa vocation de pionnier et s'inscrit comme un leader d'une technologie qui devrait révolutionner la production et la purification d'actifs.

Une stratégie d'innovation confortée

L'accord signé avec PAT renforce la stratégie de Chanel, conçue autour d'axes d'innovation forts et de partenariats novateurs.

Engagée à étudier et identifier les caractéristiques définissant une beauté singulière pour chaque femme, Chanel R&T développe des expertises de pointe dans de nombreux domaines : chimie, biologie, ethnologie, épigénétique,... Ainsi, Chanel R&T dispose de compétences internes dédiées à la recherche, et déploie des partenariats novateurs, avec des équipes universitaires, des centres de recherche, des industriels ou des fournisseurs de premier rang.

"L'accord signé avec PAT est le signe fort de cet esprit d'ouverture qui nous porte vers les équipes les plus innovantes dans le cadre d'une démarche de collaboration durable", explique Christian Mahé, directeur de Chanel R&T.

Chanel Recherche et Technologie : l'élégance de la science au service de la beauté singulière

"Chanel R&T est l'entité de recherche et de développement de Chanel Parfums Beauté.

Notre mission consiste à offrir les solutions les plus efficaces, les plus sûres, les plus simples, et les plus agréables pour sublimer la beauté singulière de chaque femme.

Nous considérons que la beauté est une alchimie complexe résultant d'interactions multiples entre données biologiques, éléments psychologiques et contextes sociaux.

Seule une conception systémique, mise en œuvre à travers des méthodologies intégratives par des équipes pluridisciplinaires est donc capable de répondre aux désirs de chaque femme.

Les talents de nos réseaux internationaux d'experts, et la richesse des études menées par les équipes de la R&T sont les clés de notre succès", rappelle Christian Mahé, directeur général Chanel R&T.

Contacts presse:**France**

MHC Communication
Marie-Hélène COSTE
E-mail : mhc@mhccom.eu
Tél. : 01 49 12 03 40

Global

Ruder Finn Public Relations
Mai TRAN
E-mail : mtran@ruderfinnasia.com
M : +65 9459 3965

INTERVIEWS

"Avec la technologie PAT, nous concevons des produits au plus près des plantes."

Nicola Fuzzati, directeur du Pôle Actifs, Chanel R&T.

Quelle valeur ajoutée les actifs issus de la technologie PAT peuvent-ils apporter en matière de soins ?

N.F. : L'innovation en cosmétique nous oblige aujourd'hui à travailler au plus près du métabolisme de la plante pour mettre au point des actions de plus en plus ciblées. La technologie PAT représente une véritable avancée dans ce domaine, l'actif étant façonné à l'intérieur même du végétal. Elle permet d'accéder à des métabolites à haute valeur ajoutée, difficilement synthétisables et souvent issus de plantes rares ou protégées.

Les actifs issus de la technologie PAT sont plus concentrés et plus purifiés. Qu'est-ce que cela représente en termes d'effets sur la peau ?

N.F. : L'actif peut être concentré jusqu'à des niveaux 50 fois supérieurs à un extrait végétal classique, ce qui le rend donc plus efficace. Quant à la purification, elle favorise les actions combinées. En effet, une même molécule peut agir sur plusieurs cibles à la fois. Mais pour cela, il faut que ses propriétés ne soient pas contrariées par d'autres interactions, ce qui est souvent le cas dans un extrait végétal de base où l'on trouve plusieurs milliers de molécules différentes.

En quoi cela renforce-t-il l'expertise de Chanel R&T en matière de valorisation d'actifs ?

N.F. : Chanel R&T a été parmi les premières entreprises dans le domaine des soins à axer la recherche de nouveaux actifs non seulement sur l'exploration de nouvelles essences végétales, mais aussi sur le développement de technologies de pointe permettant de mieux comprendre et exploiter le métabolisme des plantes. En la matière, nous disposons aujourd'hui d'une expertise unique avec à la fois notre procédé de Polyfractionnement d'actifs et des technologies de pointe comme la spectrométrie et la chromatographie permettant le "screening" des molécules cibles en amont. La technologie PAT nous apporte des outils complémentaires pour aller encore plus loin dans la mise au point d'actifs.

"Une technologie qui préserve la biodiversité"

Professeur Frédéric Bourgaud co-fondateur Plant Advanced Technologies (PAT)

Comment est né le principe de la technologie PAT ?

F.B. : Au départ, nous travaillions au sein de l'INPL-INRA sur l'étude de molécules de défense que certains végétaux peuvent produire en réponse à des facteurs de stress. Ces substances bioactives sont très intéressantes dans la composition de médicaments ou de produits de soins, mais elles sont difficiles à synthétiser chimiquement et leur production naturelle reste souvent liée à des espèces protégées. L'enjeu était donc de trouver un moyen de produire ces molécules en utilisant un procédé entièrement naturel et maîtrisé. C'est ainsi qu'est née la technologie PAT.

Quels sont les champs d'application possibles d'une telle technologie ?

F.B. : Ils sont très nombreux. Notre première application se fera dans le domaine des soins avec Chanel, mais les développements à venir concernent également le secteur médical où de nombreux extraits végétaux sont utilisés comme principes actifs, avec des productions souvent délicates. Nous avons déjà conduit plusieurs études pour des traitements anticancéreux ou des médicaments contre le psoriasis. C'est d'autant plus intéressant que notre procédé évolue sans cesse : nous pouvons aujourd'hui assurer des productions à grande échelle et travailler en même temps à la recherche de nouveaux actifs. Ce grâce à notre serre de R&D, où l'on étudie chaque année plus de 200 nouvelles espèces.

En quoi qualifiez-vous votre technologie d'éco-responsable ?

F.B. : Elle l'est à tous les niveaux ! Dans le procédé de production et purification d'abord, que l'on a voulu non destructeur pour la plante et garantissant un environnement vierge de toute trace de pesticide. Dans la préservation des espèces surtout, car beaucoup de ces molécules sont issues de plantes rares ou protégées dans le cadre des accords de Rio. Or la technologie PAT requiert, pour sa mise en place, une très petite quantité de plante. En effet, la culture se fait ensuite sous serre. Cela permet l'étude d'espèces végétales rares, que l'on ne suivait pas auparavant.

DÉTECTION POTENTIELLE DE CONFLITS D'INTERETS

Opération de Corporate finance en cours ou réalisée durant les 12 derniers mois	Participation au capital de l'émetteur	Communication préalable à l'émetteur	Contrat de liquidité et / ou Animation de marché	Contrat d'apporteur de liquidité
OUI	NON	OUI	OUI	NON

Cette publication a été rédigée par ARKEON Finance. Elle est délivrée à titre informatif uniquement et ne constitue en aucun cas une sollicitation d'ordre d'achat ou de vente des valeurs mobilières qui y sont mentionnées. La présente publication ne constitue pas et ne saurait en aucun cas être considérée comme constituant une offre au public, ni comme une sollicitation du public relative à une offre quelle qu'elle soit.

L'information contenue dans cette publication ainsi que toutes les opinions qui y sont reprises, sont fondées sur des sources présumées fiables. Cependant ARKEON Finance ne garantit en aucune façon l'exactitude ou l'exhaustivité de ces informations et personne ne peut s'en prévaloir. Toutes les opinions, projections et/ou estimations contenues dans cette publication reflètent le jugement d'ARKEON Finance à la date de celle-ci et peuvent être sujettes à modification sans notification. Cette publication est destinée exclusivement à titre informatif aux investisseurs professionnels qui sont supposés élaborer leur propre décision d'investissement sans se baser de manière inappropriée sur cette publication. Les investisseurs doivent se faire leur propre jugement quant à la pertinence d'un investissement dans une quelconque valeur mobilière mentionnée dans cette publication en tenant compte des mérites et risques qui y sont attachés, de leur propre stratégie d'investissement et de leur situation légale, fiscale et financière. Les performances historiques ne sont en aucun cas une garantie pour le futur. Du fait de cette publication, ni ARKEON Finance, ni aucun de ses dirigeants ou de ses employés, ne peut être tenu responsable d'une quelconque décision d'investissement. Conformément à la réglementation et afin de prévenir et d'éviter les conflits d'intérêts, ARKEON Finance a établi et maintient opérationnelle une politique efficace de gestion des conflits d'intérêts. Le dispositif de gestion des conflits d'intérêts est destiné à prévenir, avec une certitude raisonnable, tout manquement aux principes et aux règles de bonne conduite professionnelle. Il est en permanence actualisé en fonction des évolutions réglementaires et de l'évolution de l'activité d'ARKEON Finance. ARKEON Finance entend, en toutes circonstances, agir dans le respect de l'intégrité de marché et de la primauté de l'intérêt de ses clients. A cette fin, ARKEON Finance a mis en place une organisation par métier ainsi que des procédures communément appelées « Muraille de Chine » dont l'objet est de prévenir la circulation indue d'informations confidentielles, et des modalités administratives et organisationnelles assurant la transparence dans les situations susceptibles d'être perçues comme des situations de conflits d'intérêts par les investisseurs. La présente publication est adressée et destinée uniquement (i) aux professionnels en matière d'investissement entrant dans la catégorie des "Investisseurs Qualifiés" au sens de l'article 19(5) du *Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005* (tel qu'amendé "Order") ; (ii) aux "entités à valeur nette élevée" (*high net worth entities*) aux associations non immatriculées, au Partenariat et "Trustee" de "Trust à valeur nette élevée" au sens de l'article 49(2) du *Order*. Tout investissement ou activité d'investissement en lien avec la présente publication est uniquement disponible pour ces personnes et ne sera réalisé qu'avec ces personnes. Les personnes au Royaume-Uni qui recevraient la présente publication (autre que les personnes au (I) au (II) ou les actionnaires existant de la société) ne peuvent fonder leur décision d'investissement sur la présente publication ou agir sur la base de la présente publication. Cette publication ne constitue pas une offre de vente ou la sollicitation d'une offre d'achat de valeurs mobilières aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, en Australie, au Japon ou en Afrique du Sud. Les valeurs mobilières mentionnées dans la présente publication n'ont pas été et ne seront pas enregistrées au sens du *Securities Act* de 1933, tel qu'amendé (le « *Securities Act* ») ou au sens des lois applicables dans les Etats membres des Etats-Unis d'Amérique, et ne pourront être offertes ou vendues aux Etats-Unis d'Amérique qu'à travers un régime d'exemption prévu par ledit *Securities Act* ou par les lois applicables des Etats membres des Etats-Unis d'Amérique. La présente publication et les informations qu'elle contient ne peuvent être adressés ou distribués aux Etats-Unis d'Amérique. Les valeurs mobilières de la société ne sont pas offertes aux Etats-Unis d'Amérique.

- Contacts ARKEON Finance -**Placements, Introductions en bourse**

Robert de Vogüé	01 53 70 50 02	robertdevogue@ArkeonFinance.fr
Daniel Rayot	01 53 70 29 45	danielrayot@ArkeonFinance.fr
Philippe Moni	01 53 70 29 37	philippemoni@ArkeonFinance.fr

Structuration de placements

Pauline Pena	01 53 70 50 12	paulinepena@ArkeonFinance.fr
---------------------	----------------	--

Montage

Cédric Pouzet	01 53 70 50 06	cedricpouzet@ArkeonFinance.fr
Karen Beberac	01 53 70 29 42	karenbeberac@ArkeonFinance.fr

Analyse financière

Claire Deray	01 53 70 50 89	clairederay@ArkeonFinance.fr
Jean-Pierre Tabart	01 53 70 45 34	jean-pierretabart@ArkeonFinance.fr

Corporate broking

Nathalie Boumendil	01 53 70 50 84	nathalieboumendil@ArkeonFinance.fr
Didier Malezieux-Dehon	01 53 70 50 37	didiermalezieux@ArkeonFinance.fr

Stratégiste marchés

Aymar de Léotoing	01 53 70 50 04	aymardeleotoing@ArkeonFinance.fr
--------------------------	----------------	--

Middle / Back office

Ludovic Phoummakhet	01 53 70 45 36	ludovicphoummakhet@ArkeonFinance.fr
----------------------------	----------------	--