

Le 27 mai 2010

Biotechnologies

Alternext Paris

ISIN	FR0010425595
Reuters	ALCLS.BR
Bloomberg	ALCLS.BB
Site internet	www.collectis.com
Cap boursière	95,6 M€
Nbre de titres	11 584 316

Répartition du capital	Autres actionnaires	43,0%
	Invest ^{isseurs} historiques	30,0%
	Dirigeants et salariés	20,0%
	Institut Pasteur	4,0%
	Regeneron et Monsanto	3,0%

M€ (31/12)	2009	2010e	2011e	2012e
Prod ^{ts} d'exploitations	12,1	13,7	21,8	25,9
Var	3%	13%	59%	19%
ROC	-8,7	-7,3	-1,6	-0,2
Marge op. (%)	-72%	-53%	-8%	-1%
RNpg	-3,9	-3,7	-0,1	1,3
Marge nette (%)	-32%	-27%	0%	5%
BNA retraité	-0,31	-0,30	0,00	0,11
Var. BNA (%)	ns	ns	ns	ns
Dividende net	0,00	0,00	0,00	0,00
Rendement net (%)	0%	0%	0%	0%
FCF	-5,4	-4,4	0,4	3,4
FCFPA	-0,5	-0,4	0,0	0,3
VE/CA		3,9	2,4	1,1
VE/ROC		ns	ns	ns
PER		ns	ns	78,0
Dette fin. nette	-45,6	-42,2	-43,6	-48,1
Gearing (%)	-89%	-89%	-94%	-103%
ROCE (%)	ns	ns	ns	ns

Prochain événement : RN SI 10 - début octobre

Performances	3m	6m	12m
Collectis	-6%	-21%	-13%
CAC Small 90	-3%	1%	25%
Extrêmes 12 mois	7,3 €	14,4 €	

Stephan Dubosq
(+33 1 53 70 50 05)

StephanDubosq@ArkeonFinance.fr

Collectis développe, fabrique et commercialise des mégnucléases qui sont des molécules permettant de réaliser des "couper-coller" dans l'ADN.

CELLECTIS

Hautement Cellec(tif) !

Cours : 8,25 €

Recommandation : ACHAT

Objectif : 14,0 €

- Depuis sa création en 2000, Collectis a signé plus de 50 contrats avec des industriels. Ces derniers adoptent progressivement les mégnucléases mises au point par la société leur permettant de réaliser avec une très grande spécificité des couper-coller de l'ADN.

- A ce jour, le domaine d'application le plus avancé est l'Agrochimie. L'accord signé en 2009 avec Monsanto, d'un montant potentiel de 125 M€ (avant royalties) fait référence. De nombreux industriels devraient progressivement basculer sur cette technologie.

- Collectis commercialise également des kits moléculaires et de bioproduction auprès des laboratoires de recherche et des producteurs de biomédicaments. En 2010, la société va fortement élargir son offre (50 kits proposés vs. 6 kits en 2009) et vise à faire de ses outils un futur standard pour l'industrie. Cette activité, peu consommatrice de cash, va permettre à Collectis de générer des revenus récurrents.

- Dans le Thérapeutique, les mégnucléases pourraient faire office de révolution. Collectis mène de nombreux programmes précliniques ciblant des maladies génétiques mais aussi virales. Trois essais cliniques devraient démarrer d'ici la fin 2011. Deux d'entre eux concernent des maladies rares et seront menés en collaboration avec des institutions académiques. Le troisième cible la kératite herpétique, dont le marché des traitements est évalué à 750 M€. Un accord avec un laboratoire privé est attendu.

- Suite à l'augmentation de capital de 22 M€ réalisée en octobre dernier, Collectis dispose d'une trésorerie nette de plus de 45 M€. La société possède ainsi les ressources suffisantes pour financer ses travaux de recherche préclinique dans le domaine thérapeutique et renforcer ses équipes commerciales dédiées aux ventes d'outils de recherche et de bioproduction. Collectis devrait également saisir des opportunités d'acquisition de manière à acquérir des technologies complémentaires lui permettant d'aller plus loin dans la chaîne de production et la création de valeur.

- Grâce au déroulement des accords signés et ceux à venir, nous estimons que la société devrait être progressivement se rapprocher de l'équilibre financier. Nos estimations de revenus tiennent également compte des accords réglementaires à venir, dont le montant sur les dix prochaines années pourrait être compris entre 100 M€ et 300 M€. Nous valorisons Collectis à 169,0 M€ (soit 14 €) largement au-dessus des cours actuels (CB de 96 M€). Ces derniers reflètent à peine l'accord Monsanto (valorisé à 64,8 M€) et la trésorerie estimée à la fin 2010 (> 40 M€). Ceci constitue une réelle opportunité d'ACHAT.

Résumé/Conclusion

L'ADN est le support universel de l'information génétique de tout être vivant. Présent dans la grande majorité des cellules, c'est la molécule de l'hérédité, transmise de génération en génération, qui contient toutes les informations nécessaires à la vie d'un organisme. L'ADN représente en quelque sorte la partition que la cellule interprète afin de construire tous les éléments nécessaires à son développement et à son fonctionnement. Cette partition est subdivisée en éléments de base fondamentaux que sont les gènes.

La compréhension de l'ADN a offert un champ d'exploration exceptionnel pour les sociétés de biotechnologie. Par la suite, l'essor de nouvelles disciplines comme la biologie moléculaire et le génie génétique a engendré la mise au point d'outils innovants permettant non seulement d'étudier, mais également de modifier l'ADN. Cette faculté d'intervenir au niveau de l'ADN d'un organisme ouvre un panel exceptionnel de perspectives, qu'elles soient industrielles ou thérapeutiques. En effet, il est aujourd'hui possible de fournir de nouvelles instructions à un organisme, permettant par exemple de lui faire fabriquer une nouvelle molécule thérapeutique, ou même de corriger spécifiquement une information génétique qui serait défectueuse, comme dans le cas d'une maladie génétique. On parle de reprogrammation génétique.

Collectis conçoit, produit et commercialise des méganucléases. Ces molécules sont capables de cibler un endroit spécifique de l'ADN et d'y induire une coupure. Elles permettent ainsi de reprogrammer de manière précise le génome et repoussent considérablement les limites techniques des outils jusqu'alors développés dans le cadre de la manipulation du génome. Les possibilités industrielles et thérapeutiques offertes par les méganucléases sont immenses.

Dans l'Agrochimie, Collectis va fournir des semences transgéniques. En ciblant parfaitement l'endroit où s'insère le gène d'intérêt, les méganucléases écartent le risque d'une altération de l'expression d'un gène d'importance, crainte exprimée par les détracteurs des OGMs. Collectis a signé un contrat avec Monsanto qui contrôle 90% du marché des semences transgéniques. Ce contrat, d'un montant potentiel de 125 M€, avant royalties, va s'étaler sur une durée de 5 ans à 6 ans. Ce contrat fait référence et à l'avenir, de nombreux industriels devraient basculer sur la technologie de Collectis.

Collectis commercialise également des kits destinés aux laboratoires de recherche et aux producteurs de biomédicaments. Ils comprennent une méganucléase et une matrice de ciblage dans laquelle se trouve le gène d'intérêt pour faire du criblage de médicaments. Ou alors, ce sont directement des cellules qui produiront une protéine d'intérêt en améliorant les rendements de production. La technologie de Collectis devrait ainsi devenir un standard auprès de l'industrie.

Les méganucléases relancent également les espoirs de thérapie génique. Dans ce domaine, deux approches sont envisagées : le remplacement de gènes malades par des gènes sains en évitant les risques rencontrés jusqu'alors, comme l'activation de gènes responsables de tumeurs ; le clivage d'un gène étranger, les méganucléases pouvant agir comme antiviral en ayant une approche révolutionnaire d'éradication totale du virus.

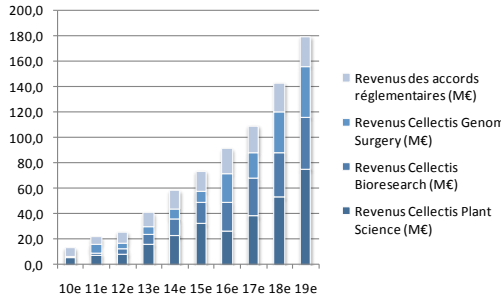
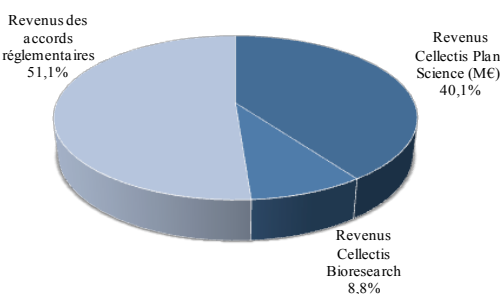
Cellectis va également cibler deux nouveaux domaines : 1 / la Médecine régénérative pour reprogrammer les cellules d'un organe en vue d'obtenir des cellules souches induites et contourner ainsi le risque éthique de l'utilisation de cellules souches issues d'un embryon ; 2 / la modification de génome de plantes ou d'algues pour favoriser la production de biocarburants ou de biomatériaux. Présent dans de multiples secteurs, Cellectis offre un profil de risque maîtrisé. Ses revenus devraient rapidement progresser et la société se rapprocher de l'équilibre financier. Outre la contribution de ses différents « core business », Cellectis va également pouvoir encaisser des revenus importants des procès engagés auprès des sociétés qui utilisent dans leur programme de recherche des techniques de recombinaison homologue dont l'Institut Pasteur a fait la découverte et dont Cellectis détient les droits exclusifs.

Nous estimons que la valorisation actuelle de la société reflète à peine la valeur estimée de l'accord signé avec Monsanto et ce, en retenant des hypothèses très conservatrices. Or, la technologie de Cellectis va devenir incontournable pour tout acteur dont l'ADN est l'outil de travail. Le champ des possibles semble infini.

SOMMAIRE

RESUME/CONCLUSION	2
SOMMAIRE	4
CELLECTIS EN 8 POINTS.....	5
VALORISATION : UN OBJECTIF DE COURS A 14,0 €.....	6
L'ADN sur mesure	7
De multiples domaines d'activité	9
SECURISER LES OGMS.....	10
Un marché concentré aux US et dans les pays en développement	10
Un modèle de licence pertinent	12
Le contrat Monsanto fait référence	13
Valorisation du pôle Agrochimie	14
AMELIORER LE RENDEMENT DES BIOPRODUCTEURS.....	15
Faire des méganucléases un standard	16
Un marché concurrentiel	16
Valorisation du pôle Outils industriels.....	17
DE NOUVEAUX ESPOIRS POUR LA THERAPIE GENIQUE	18
Un pipeline dense	18
Des partenariats publics ou privés.....	20
Une approche différenciante	20
Valorisation du pôle Thérapeutique.....	21
LA DEFENSE DES BREVETS COUTE QUE COUTE	23
Valorisation des accords réglementaires.....	24
VALORISATION DE CELLECTIS PAR LES DCF.....	25
DONNEES FINANCIERES	28

CELLECTIS en 8 points...

Le métier...	L'actualité...																																																																	
Collectis développe, produit et commercialise des méganucléases. Celles-ci sont des molécules permettant de cibler une séquence d'ADN à un endroit précis et de la couper pour la remplacer éventuellement par une autre séquence. Collectis est donc un spécialiste de l'ingénierie du génome, réalisant des « couper-coller » de l'ADN. La société utilise sa technologie dans différents domaines : 1 / l'Agrochimie pour produire des organismes génétiquement modifiés ; 2 / la Recherche et la Bioproduction où Collectis commercialisera des kits permettant de transférer du matériel génétique dans des cellules cibles ; 3 / la Thérapie génique dans le but de remplacer un gène malade par un gène sain. A l'avenir, elle souhaite cibler deux domaines supplémentaires : les Biofuels et la Médecine régénérative.	En 2009, Collectis a réalisé un CA de 12,0 M€ (+12,7%). La société a notamment encaissé 3 M€ de la signature d'un accord de licence commercial avec Monsanto. Cet accord prévoit également le versement d'un montant potentiel de 125 M€, hors royalties. La perte opérationnelle s'établit à 8,8 M€ du fait d'un accroissement des charges d'exploitation (20,8 M€ vs. 14,0 M€ en 2008) qui traduisent à la fois la structuration de la société en termes d'effectifs (85 salariés à la fin décembre 2009 vs. 68 un an plus tôt) et la hausse des frais juridiques liés à la défense des brevets (2,5 M€). En octobre 2009, Collectis a procédé à une augmentation de capital d'un montant de 22 M€ à un prix de 11,5 € par action.																																																																	
Evolution des revenus (estimations)	Répartition du CA fin 2010 par pôle																																																																	
 <table><caption>Evolution des revenus (estimations) - Données approximatives (M€)</caption><thead><tr><th>Année</th><th>Revenus des accords réglementaires</th><th>Revenus Collectis Genom Surgery</th><th>Revenus Collectis Bioresearch</th><th>Revenus Collectis Plant Science</th></tr></thead><tbody><tr><td>10e</td><td>10</td><td>5</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>11e</td><td>15</td><td>8</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>12e</td><td>20</td><td>12</td><td>5</td><td>3</td></tr><tr><td>13e</td><td>25</td><td>18</td><td>8</td><td>5</td></tr><tr><td>14e</td><td>30</td><td>25</td><td>12</td><td>8</td></tr><tr><td>15e</td><td>35</td><td>35</td><td>18</td><td>12</td></tr><tr><td>16e</td><td>40</td><td>45</td><td>25</td><td>18</td></tr><tr><td>17e</td><td>45</td><td>55</td><td>35</td><td>25</td></tr><tr><td>18e</td><td>50</td><td>65</td><td>45</td><td>35</td></tr><tr><td>19e</td><td>55</td><td>75</td><td>55</td><td>45</td></tr></tbody></table>	Année	Revenus des accords réglementaires	Revenus Collectis Genom Surgery	Revenus Collectis Bioresearch	Revenus Collectis Plant Science	10e	10	5	2	1	11e	15	8	3	2	12e	20	12	5	3	13e	25	18	8	5	14e	30	25	12	8	15e	35	35	18	12	16e	40	45	25	18	17e	45	55	35	25	18e	50	65	45	35	19e	55	75	55	45	 <table><caption>Répartition du CA fin 2010 par pôle</caption><thead><tr><th>Pôle</th><th>Pourcentage</th></tr></thead><tbody><tr><td>Revenus des accords réglementaires</td><td>51,1%</td></tr><tr><td>Revenus Collectis Plan Science</td><td>40,1%</td></tr><tr><td>Revenus Collectis Bioresearch</td><td>8,8%</td></tr><tr><td>Revenus Collectis Genom Surgery</td><td>0,1%</td></tr></tbody></table>	Pôle	Pourcentage	Revenus des accords réglementaires	51,1%	Revenus Collectis Plan Science	40,1%	Revenus Collectis Bioresearch	8,8%	Revenus Collectis Genom Surgery	0,1%
Année	Revenus des accords réglementaires	Revenus Collectis Genom Surgery	Revenus Collectis Bioresearch	Revenus Collectis Plant Science																																																														
10e	10	5	2	1																																																														
11e	15	8	3	2																																																														
12e	20	12	5	3																																																														
13e	25	18	8	5																																																														
14e	30	25	12	8																																																														
15e	35	35	18	12																																																														
16e	40	45	25	18																																																														
17e	45	55	35	25																																																														
18e	50	65	45	35																																																														
19e	55	75	55	45																																																														
Pôle	Pourcentage																																																																	
Revenus des accords réglementaires	51,1%																																																																	
Revenus Collectis Plan Science	40,1%																																																																	
Revenus Collectis Bioresearch	8,8%																																																																	
Revenus Collectis Genom Surgery	0,1%																																																																	
Forces	Faiblesses																																																																	
• La technologie de Collectis permet d'opérer une véritable chirurgie du génome, ce qui constitue une rupture par rapport aux technologies existantes. • Collectis cible de multiples domaines ce qui minimise les risques sur la société. • Depuis sa création, la société a signé plus de 50 accords de licence avec des grands groupes industriels ce qui est une marque forte de reconnaissance de la technologie. • Un modèle de plate-forme technologique peu consommateur de cash. Par ailleurs, l'essentiel des programmes thérapeutiques seront financés par des subventions publiques ou par un partenaire privé.	• L'absence de visibilité sur la date où les jugements des procès seront prononcés et également leur verdict. • La signature des contrats vient très tôt dans la chaîne de développement ce qui implique des royalties dont le montant est limité. • Pas d'actionnaires de référence.																																																																	
Opportunités	Menaces																																																																	
• Acquérir des technologies complémentaires de manière à aller plus loin dans la chaîne de valeur et obtenir des revenus plus élevés de la vente de produits. • L'organisation par métiers offre l'opportunité à Collectis de pouvoir céder une de ses filiales en cas d'offre intéressante tout en restant impliqué dans les autres métiers. • La signature d'un premier accord dans les Biofuels.	• Un marché concurrentiel intense sur les ventes de kits de recherche et de bioproduction. La société devra proposer des offres intégrées pour capter des parts de marché. • Collectis devra réaliser des opérations de croissance externe avec les risques que cela comporte sur l'intégration des équipes.																																																																	

Valorisation : un objectif de cours à 14,0 €

Pour valoriser Collectis, nous considérons l'approche par les NPV comme la plus pertinente car elle permet de valoriser chaque domaine d'activité de manière indépendante. Nous avons retenu trois domaines d'activité, l'Agrochimie, les Outils de recherche et de production, et la Thérapeutique, ainsi que les accords réglementaires potentiels liés aux procès intentés par Collectis aux groupes qui utilisent ses technologies sans avoir signé de licences préalables.

Pour chaque métier, nous retiendrons un taux d'actualisation différent qui reflète le développement des produits, la probabilité de succès et l'environnement concurrentiel.

- **Agrochimie** : NPV du contrat Monsanto dont le montant potentiel est de 125 M€ ; royalties de 1,5% par la suite. Nous ne tenons pas compte de la signature d'autres accords par le reste de l'industrie, ce qui est une approche très conservatrice.
- **Outils de recherche et industriels** : NPV des revenus nets issus de la vente de kits.
- **Thérapeutique** : NPV des programmes thérapeutiques dont les essais cliniques vont démarrer d'ici fin 2011. Nous retenons trois programmes : la Myopathie de Duchenne, le Syndrome de l'Immunodéficience acquis et la Kératite herpétique.
- **Accords réglementaires** : NPV des accords à venir sur les procès engagés contre les industriels utilisant les technologies de Collectis. Le montant potentiel est compris entre 100 M€ et 300 M€ sur les dix prochaines années.

Valorisation par la somme des NPV du groupe Collectis (M€)		
		Commentaires
Collectis Plant Science (M€)	64,8	4 molécules sur 9 sont commercialisées / royalties de 1,5%.
Collectis Bioresearch (M€)	55,4	Elargissement du portefeuille de commercialisation pour obtenir 15% de PdM en 2019.
Collectis Genome Surgery (M€)	10,9	3 programmes thérapeutiques pris en compte dont 1 financé par un laboratoire privé.
Accords réglementaires (M€)	14,5	Taux de succès de 50%. Un montant global de 150 M€ étalé sur 10 ans.
Total (M€)	145,5	
Dette nette 10 ^e	-42,2	
Provisions	2,9	
Minoritaires	0,0	
Valorisation Collectis (M€)	184,8	
Valorisation par action (€)	16,0	

Estimations ARKEON Finance

La valeur d'entreprise induite par la somme des NPV s'établit à 145,5 M€ pour une valorisation de Collectis à 185 M€ ou 16,0 € / action.

Nous avons également valorisé Collectis par DCF (voir plus loin) et la valorisation obtenue est de 12,5 € / action. La moyenne des deux méthodes fait ressortir un objectif de cours de 14,0 € / action.

L'ADN sur mesure

Support de l'information génétique, l'ADN recèle un champ d'exploration exceptionnel pour les sociétés de biotechnologie. Son analyse a notamment permis de comprendre les liens entre les gènes et les pathologies. Parallèlement, l'essor des technologies de biologie moléculaire a fondé les bases de la transgénèse. Cette technique consiste à transférer un gène d'intérêt (c'est-à-dire qui contient le caractère souhaité) dans un organisme vivant pour produire une nouvelle protéine ou modifier une protéine existante.

La transgénèse est utilisée dans de multiples applications :

- dans le domaine de la Recherche, pour étudier la fonction des gènes, identifier de nouvelles causes de pathologies et mettre au point de nouveaux médicaments,
- dans l'Agrochimie, pour pouvoir produire des organismes génétiquement modifiés,
- pour la production de protéines thérapeutiques par les sociétés de biotechnologies, pour des traitements de thérapie génique en Médecine.

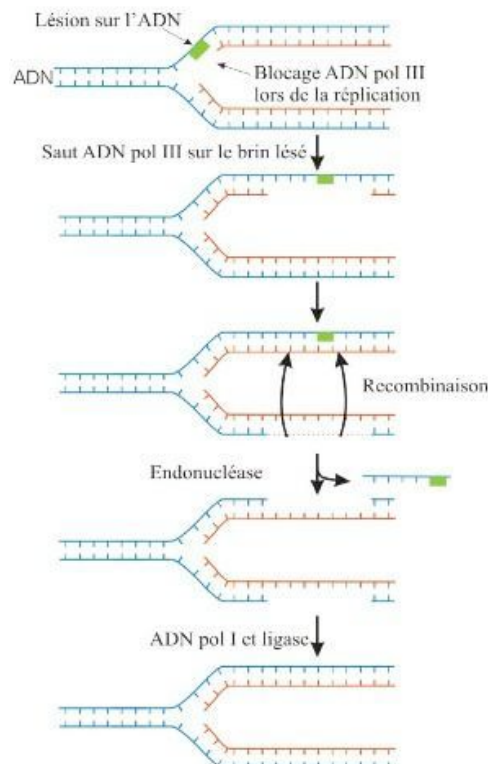
Fondée en 2000, Celectis est à l'origine un spin off de l'Institut Pasteur dont elle a acquis plusieurs brevets. Ces derniers recouvrent deux découvertes majeures (les endonucléases et la recombinaison homologue) qui permettent le procédé de transgénèse (insertion d'un gène étranger dans le génome d'un organisme) et dont les méganucléases, les molécules développées et commercialisées par la société, sont des acteurs majeurs.

Qu'est ce qu'une méganucléase ? C'est une protéine qui est capable de couper l'ADN à un endroit précis. Associée à un vecteur (qui est le plus souvent un plasmide, petite boucle d'ADN d'origine bactérienne, ou un virus inactivé) qui comporte un gène d'intérêt fonctionnel, la méganucléase permet ainsi de remplacer ou de corriger un gène déficient en stimulant le mécanisme naturel de recombinaison homologue des cellules. Elles réalisent des fonctions copier-coller de l'ADN.

Comme évoqué, les méganucléases disposent de propriétés reposant sur deux phénomènes naturels que l'Institut Pasteur a, le premier, mis en évidence, et qui jouent un rôle clé dans le processus de réparation de l'ADN, présent dans chaque cellule. C'est un procédé biologique commun. Par exemple, à l'exposition des rayons Ultra Violet du soleil, des lésions se forment sur l'ADN des cellules de la peau (qui sont responsables des coups de soleil). Deux étapes vont se succéder :

- le clivage de l'ADN par les **endonucléases** au niveau de la lésion. Présentes au sein de tous les organismes vivants eucaryotes (cellules possédant un noyau), les endonucléases sont des molécules qui reconnaissent et coupent l'ADN à des endroits précis.
- la recombinaison homologue. Cette seconde étape est un processus qui conduit à la formation de nouvelles combinaisons de gènes dans les chromosomes et qui permet ainsi de remplacer le brin d'ADN endommagé par un brin d'ADN sain. Ces derniers disposent de séquences identiques non endommagées flanquant la région lésée qui servent de support pour le remaniement génétique assurant la reconnaissance spécifique de cette région et sécurisant ainsi la recombinaison.

Principales étapes de la réparation de l'ADN par excision



Source www.jussieu.fr

La lésion de l'ADN empêche la cellule de répliquer correctement son ADN. Une endonucléase coupe alors l'ADN au niveau du dommage induisant le mécanisme de recombinaison. L'intégrité de la portion d'ADN nouvellement synthétisée est assurée par le brin d'ADN sain qui sert de modèle.

Le phénomène de recombinaison homologue peut avoir lieu naturellement dans les cellules sans clivage préalable de l'ADN à réparer. Cependant, son efficacité est très faible dans ces circonstances. Couper l'ADN permet d'augmenter considérablement la fréquence de la recombinaison homologue. C'est pourquoi les méganucléases sont un outil déterminant pour l'efficacité de la transgénèse.

En outre, à la différence des endonucléases qui reconnaissent des séquences courtes de nucléotides (les éléments qui composent l'ADN), les méganucléases peuvent reconnaître une séquence de nucléotides beaucoup plus importante (6-8 vs. 12-30 paires de bases reconnues). Elles reconnaissent ainsi avec une très grande spécificité le gène cible à couper et annulent ainsi le risque que le clivage opère au mauvais endroit. Statistiquement, une séquence donnée de 18 nucléotides, par exemple, n'apparaît qu'une fois sur 6.9×10^{10} nucléotides, soit une fois sur 20 génomes humains.

Cellectis dispose de la technologie nécessaire pour modifier à façon le site de reconnaissance de méganucléases naturelles, permettant ainsi de diriger spécifiquement la coupure de l'ADN et de cibler très précisément les modifications apportées à l'ADN.

De multiples domaines d'activité

A ce jour, Collectis a produit plus de 120 méganucléases dont les domaines d'application sont multiples (classés du plus avancé au moins avancé) :

1 / l'Agrochimie (Collectis Plant Science). Les méganucléases vont produire des plantes génétiquement modifiées (OGM).

2 / la Recherche et la Bioproduction (Collectis Bioresearch). Dans le premier cas, les méganucléases seront utilisées par des laboratoires académiques ou privés qui mènent des programmes de recherche utilisant des techniques de transgénèse. Dans le second cas, les producteurs de médicaments biologiques (protéines thérapeutiques notamment) utiliseront les méganucléases dans leur processus de production.

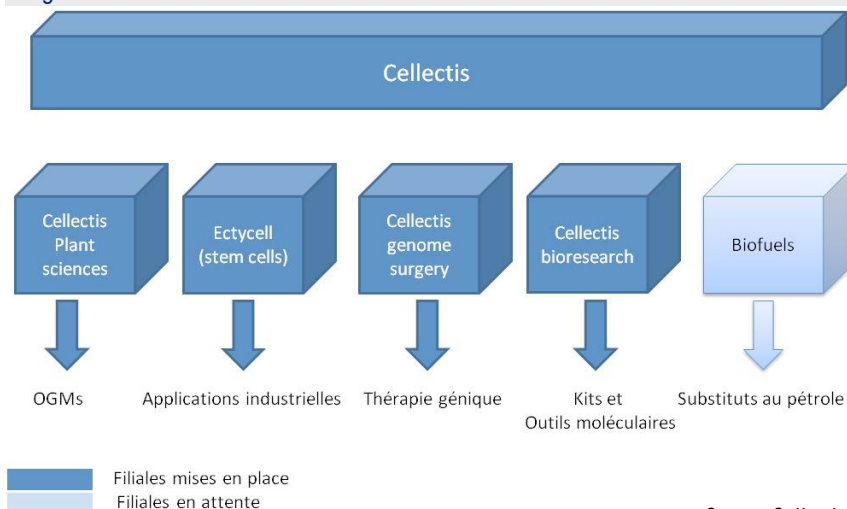
3 / la Thérapie (Collectis genome surgery). Les méganucléases vont permettre de remplacer un gène sain ou attaquer le matériel génétique d'un ADN étranger. C'est le domaine où les protocoles seront les plus longs à mettre en place. Mais c'est également celui où la technologie aurait des conséquences révolutionnaires car elle pourrait définitivement installer la thérapie génique comme moyen de traitement.

Outre ces trois domaines d'activité, Collectis souhaite, à l'avenir, cibler deux autres domaines :

4 / le Biofuel (Collectis Biofuel, non créée à ce jour). Les méganucléases permettront de modifier le génome d'algues en vue de favoriser la production de biocarburants ou de biomatériaux. La société discute avec plusieurs majors du pétrole et vise la signature d'un premier accord dans les prochains 24 mois. C'est à cette occasion que la filiale sera officiellement constituée.

5 / la Médecine régénérative (ECTYCELL). L'idée est de pouvoir reprogrammer les cellules d'un organe pour obtenir des cellules souches induites, à l'instar des travaux réalisés par le laboratoire du Professeur Yamanaka au Japon (qui a obtenu des cellules souches à partir des cellules de la peau). Les cellules souches sont à l'origine de l'ensemble des cellules d'un organisme (propriété de différenciation cellulaire) et peuvent s'auto-renouveler à l'infini (propriété d'immortalité). Elles peuvent ainsi reconstituer des organes défaillants et constituent l'outil de la médecine régénérative. Recourir à des cellules souches induites à partir de tissus adultes écarte le problème éthique que constitue l'obtention de cellules souches à partir d'un embryon. Le financement de cette activité devra faire l'objet de subventions publiques.

Organisation de la société



Source Collectis

Sécuriser les OGMs

A l'origine, les ingénieurs agronomes ont eu recours aux biotechnologies en vue d'améliorer la protection des cultures, introduire des gènes de résistance aux insectes ou virus ou accroître la tolérance aux herbicides. Elles ont ainsi offert une alternative aux méthodes de sélection classique. Celles-ci consistaient à obtenir des variétés de plantes résistantes par le fait d'exploiter de manière conventionnelle des gènes repérés lors de recherche exhaustive dans des collections. L'efficacité des rendements obtenus a été spectaculaire. Par la suite, les technologies ont évolué pour cibler les gènes responsables de la sécheresse des plantes ou encore ceux qui permettent d'améliorer les rendements. On parle de plantes transgéniques ou d'organismes génétiquement modifiés (OGM).

Les OGM suscitent des controverses notamment car le gène d'intérêt n'est pas inséré de manière précise dans le génome hôte. Les détracteurs estiment donc qu'il y a un risque que cette insertion se fasse au détriment d'une partie codante du génome et altère ainsi l'expression d'un gène d'importance. Une autre crainte évoquée est l'apparition de parasites ayant réussi à contourner les résistances engendrées par les OGM et les effets non intentionnels qui en découlent sur la faune auxiliaire.

Grâce à la très grande spécificité des méganucléases, Collectis cible l'insertion du gène au sein d'une séquence d'ADN déterminée, ce qui permet d'éviter tout changement d'expression d'un autre gène. Par la suite, un séquençage de l'ADN pourra être réalisé comme moyen de contrôle qu'il n'a pas été modifié à des endroits déterminants. L'autre avantage de recourir aux méganucléases est qu'une fois le site d'insertion défini, il pourra à nouveau servir pour d'autres transgènes, permettant une validation plus rapide.

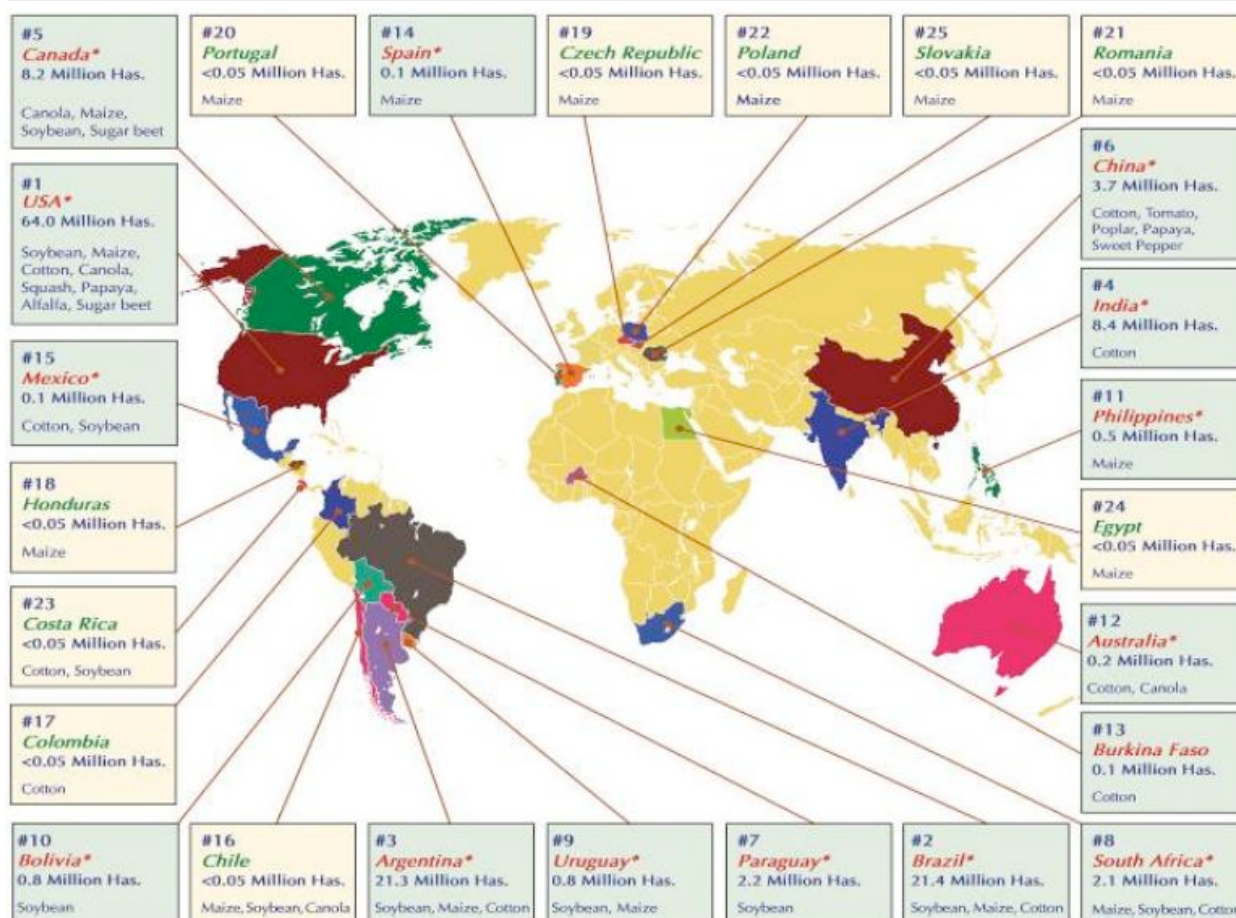
Un marché concentré aux US et dans les pays en développement

En 2009, on recense dans le monde 134 millions d'hectares de cultures OGM répartis dans 25 pays. Ce sont 14 millions d'agriculteurs au global qui cultivent des OGM. Avec 64 millions d'hectares cultivés, les Etats-Unis sont largement en tête des pays cultivateurs d'OGM devant le Brésil (21,4 millions), l'Argentine (21,3 millions), l'Inde (8,4 millions) et le Canada (8,2 millions).

L'Europe est la zone géographique qui demeure réfractaire aux OGM. Dans l'Union européenne, seule la culture du maïs Bt (MON 810) est autorisée depuis 1998 et représentait moins de 0,1% des surfaces mondiales cultivées avec des semences OGM. Depuis mars 2010, la culture de la pomme de terre GM Amflora de BASF a été autorisée suite à un processus réglementaire et d'évaluation de 13 années.

Rappelons que le gouvernement français a pour sa part suspendu en 2008 toute utilisation de semences de maïs Bt (MON 810), et ce, contre l'avis des instances officielles d'évaluation française (AFSSA) et européennes (EFSA).

Pays dont la surface d'OGM dépasse les 50 000 hectares



Source: Clive James 2009

Aujourd'hui, le marché des aliments transgéniques est estimé à 10 Md\$. Devant le nombre croissant de surfaces transgéniques qui sont cultivées dans le monde chaque année, il devrait progresser de plus de 10% par an à l'avenir.

Le marché des semenciers est assez concentré puisqu'on recense 7 acteurs principaux : Monsanto, Syngenta, Bayer Crop Science, BASF, Dow AgroSciences, Dupont, Limagrain. Précisons que Monsanto dispose de 90% du marché des OGM.

A ce jour, Collectis a signé des accords avec l'ensemble des semenciers mondiaux, à l'exception de Dow AgroSciences et Syngenta. En 2005, ce dernier a conclu un accord exclusif avec Sangamo BioSciences (upfront de 7,5 M\$ + prise de participation au capital à hauteur de 4 M\$ / versement potentiel de 37,3 M\$ par produits développés, hors royalties).

Sangamo BioSciences détient un portefeuille exclusif sur un type particulier de protéines, les protéines dites à doigt de zinc (Zinc Finger Protein ou ZFP). Ces dernières sont des facteurs de transcription dont le rôle est de se lier à certaines séquences spécifiques de l'ADN et de déclencher l'expression des gènes situés n aval. Elles jouent ainsi un rôle clé dans l'expression de l'ADN codant pour une protéine. Associées à des endonucléases, elles peuvent ainsi couper l'ADN et ont le même type d'action que les méganucléases.

Les protéines dites à doigt de zinc ont les mêmes applications que les méganucléases et visent les mêmes marchés. Sangamo BioSciences fait ainsi figure de concurrent à Collectis. Cependant, la société californienne a choisi d'adopter un modèle collaboratif en signant des accords exclusifs dans l'Agrochimie (Dow AgroSciences) et dans la Recherche/Bioproduction (comme décrit plus loin avec Sigma Aldrich), conservant en interne ses seuls programmes de développement clinique (voir plus loin).

Un modèle de licence pertinent

Dans l'agrochimie, Collectis met au point des outils permettant de modifier les semences de manière à introduire un trait caractéristique (tolérance désherbant, résistance aux insectes...) pour n'importe quels types de cultures (soja, maïs, coton, colza, betterave, pomme de terre...).

La société dispose à ce jour de 5 contrats de licence donnant droit à l'utilisation de sa plate-forme technologique. Ceux sont des contrats à façon étant donné que le partenaire est demandeur d'une méganucléase spécifique. Les contrats ne sont cependant pas exclusifs, les méganucléases développées dans le cadre d'un partenariat pouvant par la suite être proposées à d'autres groupes. On distingue deux types de contrats :

- 1) des contrats de licence de recherche et développement au cours desquels Collectis livre à ses partenaires des méganucléases (contrat de licence de recherche / durée jusqu'à 9 mois) afin que celles-ci soient validées sur le domaine d'application visé (contrat de licence de développement / durée de 6 mois à 24 mois).

Dans ce cas de figure, Collectis encaissera des upfronts à la signature et des paiements d'étapes au passage de jalons techniques (dont le montant s'élève en moyenne à plusieurs centaines de milliers d'euros). Le montant global de ce type d'accord est de 1 M€ à 10 M€ pour les accords de licence de recherche et > 10 M€ pour les accords de licence de développement. Collectis a signé des accords de recherche avec Bayer, BASF et Dupont et un accord de développement avec Limagrain.

- 2) des contrats de licence commerciale qui sont le prolongement des contrats de licence de recherche en vue de commercialiser les produits. Collectis a signé un contrat de ce type avec Monsanto. La phase de développement des produits dure plusieurs années. Il faut notamment valider le process industriel à grande échelle et pour cela, caractériser les souches les plus performantes et réaliser de nouveaux essais. Un dossier auprès des autorités de délivrance d'autorisation de commercialisation des produits sera constitué. Ce type d'accord s'articule de la même manière que les licences de recherche (upfront + milestones), excepté le fait que les montants occasionnés sont plus importants et se concentrent en majorité à l'obtention du feu vert de commercialisation. Par la suite, une fois le produit commercialisé, Collectis encaissera des royalties sur les ventes des produits.

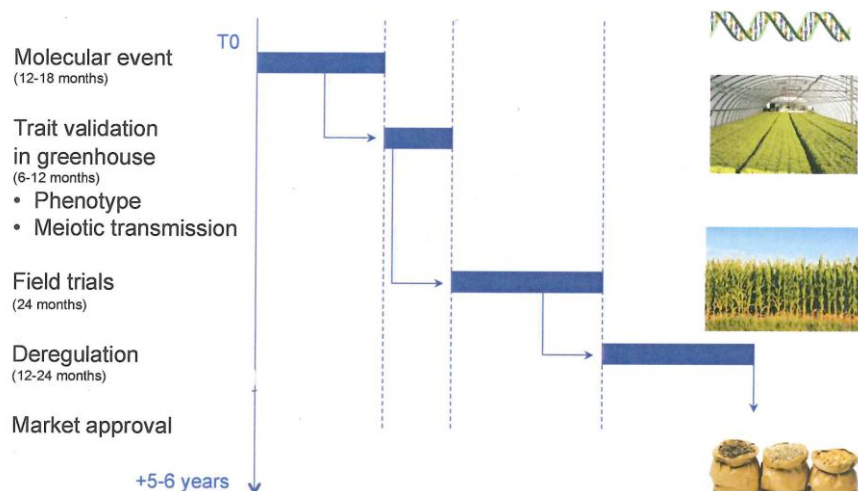
Le contrat Monsanto fait référence

L'accord avec Monsanto est le plus important à ce jour de ceux signés par la société. C'est un contrat de cinq ans non exclusif au cours duquel Collectis s'est engagé à fournir à la firme de Saint Louis plusieurs dizaines de méganucléases. Monsanto dispose d'un certain temps pour les exploiter. A défaut, Collectis pourra en récupérer les droits.

Collectis a reçu 3 M€ d'upfronts à la signature du contrat, Monsanto participant également à une augmentation de capital d'un montant de 1 M€ (soit 1% du capital). Par la suite, la société recevra des paiements en contrepartie du franchissement de plusieurs étapes : à la commande, à la livraison (il faut en moyenne de 3 à 9 mois pour concevoir et produire une méganucléase), à la validation du contrôle qualité (pour vérifier précisément si les méganucléases coupent bien à l'endroit souhaité), à la validation en serre puis en champs et pour finir lors de l'obtention de l'autorisation de commercialisation.

Le total des montants que pourra recevoir Collectis de la part de Monsanto s'élève à 125 M€, sur une période qui s'échelonne de cinq à six ans, durée estimée de réalisation de la totalité des étapes évoquées. Les versements les plus importants se concentreront essentiellement en fin de parcours, notamment lors de la délivrance de l'autorisation de commercialisation. Par la suite, Collectis recevra des royalties dont le niveau devrait s'échelonner entre 0% et 3% du prix de vente du produit fini.

Typologie du contrat Monsanto



Source Collectis

Précisons que suite à la signature de cet accord, et afin d'être opérationnellement plus proche de son client, Collectis a transféré Collectis Plant Sciences dans le Minnesota. Elle est désormais dirigée par le Dr. Dan Voyats, l'un des plus éminents spécialistes mondiaux du ciblage des plantes.

A l'avenir, Collectis a l'ambition de mettre au point ses propres traits pour les vendre à ses clients et obtenir ainsi des taux de royalties supérieurs à 5%. Pour cela, la société pourrait acquérir des sociétés disposant d'une expertise en génétique des plantes, de manière à pouvoir cibler de nouveaux traits d'intérêt et éventuellement toucher dans le domaine des plantes d'autres secteurs que celui de l'agroalimentaire. Le rachat de technologies de vectorisation (transfert d'un gène dans une cellule) dans des cellules végétales est également une possibilité. Il est possible que la société mène ce type de développement avant de signer un accord équivalent à celui de Monsanto.

Valorisation du pôle Agrochimie

Nous tenons compte uniquement de l'accord avec Monsanto qui est le seul contrat de licence commerciale signé à ce jour par Collectis, tandis que le groupe américain a un quasi monopole sur le marché des semences transgéniques. Ceci ne remet absolument pas en cause notre sentiment selon lequel les autres acteurs signeront à leur tour des licences commerciales.

Pour valoriser Collectis Plant Science, nous estimons les cash-flows attendus de l'accord avec Monsanto sur les dix prochaines années. Pour cela, nous avons émis plusieurs hypothèses :

- sur les méganucléases que Collectis doit livrer à Monsanto, 4 d'entre elles débouchent sur un produit commercialisé (probabilité de succès très faible).
- les revenus issus de la licence (milestones) se concentrent en 2014/2015 à un horizon proche de l'autorisation de commercialisation.

- par la suite, Monsanto adopte progressivement la technologie à sa production. Le taux de conversion est de 2% en 2016 jusqu'à 15% en 2019.

- le taux de royalties retenu est de 2%.

- nous retenons une hypothèse de marge de 50% à l'occasion des revenus de licence, les royalties étant pour leur part imposées à un taux normatif de 25%.

Dans notre modèle, nous avons également retenu un taux de croissance à l'infini de 1% (ce qui est faible en comparaison de la croissance anticipée du secteur) et un taux d'actualisation de 22%. Ce taux reflète selon nous les risques sur l'horizon temporel de commercialisation des produits. En effet, Collectis ne maîtrise ni l'avancée des travaux, ni par la suite le rythme de commercialisation.

En tenant compte de l'ensemble de ces hypothèses très conservatrices, nous valorisons l'activité Agrochimie à 64,8 M€.

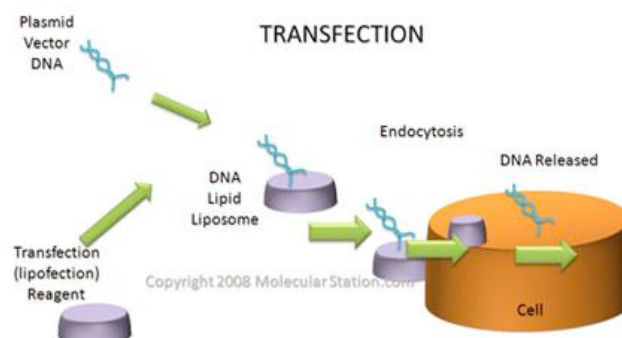
Valorisation de Collectis Plant Science										
	2010 ^e	2011 ^e	2012 ^e	2013 ^e	2014 ^e	2015 ^e	2016 ^e	2017 ^e	2018 ^e	2019 ^e
Marché des OGM (Md€)	7,4	8,1	9,0	9,9	10,8	11,9	13,1	14,4	15,9	17,5
<u>Contrat de licence commercial</u>										
Revenus de Monsanto dans les OGM (Md€) - hyp : 90% de Pdm	6,7	7,3	8,1	8,9	9,8	10,7	11,8	13,0	14,3	15,7
Revenus de licence (M€)	1,5	2,5	6,0	11,0	12,5	16,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Royalties 2% (M€)							5,8	22,3	42,1	57,9
<i>Taux de pénétration</i>							2%			➔ 15%
Cash-flows disponibles après taxes (M€)	0,6	0,9	2,3	4,1	4,7	6,2	4,3	16,7	31,6	43,4
Cash-flows actualisés	0,5	0,7	1,3	2,0	1,8	2,0	1,1	3,6	5,5	6,2
Somme des Cash-flows Contrat Monsanto (M€)	24,7									
Valeur terminale actualisée (M€)	40,0									
Valorisation projet Monsanto (M€)	64,8									

Estimations ARKEON Finance

Améliorer le rendement des bioproducteurs

Outils de biologie moléculaire, les kits commercialisés par Collectis permettent de transférer du matériel génétique dans des cellules cibles, de manière à faire du criblage de médicaments (Drug screening) ou produire des biomédicaments. On parle de technique de « transfection cellulaire ».

Mécanisme de la transfection cellulaire



Source: Molecular Station.com

Le matériel génétique est transféré dans la cellule à l'aide d'un vecteur (liposome, virus...).

Deux types d'acteurs ont recours à ce type de technologie :

- 1) les laboratoires de biologie moléculaire dans le but d'obtenir des cellules modifiées génétiquement afin de réaliser des tests in vitro ou des animaux transgéniques pour mener des essais précliniques dans le cadre du développement d'une molécule.
- 2) les producteurs de biomédicaments. Les biomédicaments sont des médicaments produits à partir des biotechnologies par opposition à ceux qui résultent de la chimie de synthèse. Ils rassemblent d'une part les protéines thérapeutiques (67% des biomédicaments) et les anticorps monoclonaux (33% des biomédicaments). Les protéines thérapeutiques regroupent une large gamme de produits, à savoir l'insuline humaine, les interférons, les hormones de croissance, les protéines de fusion et les facteurs plasmatiques.

Les différentes protéines recombinantes			
	% des biomédicaments	Taux de croissance annuel	Laboratoires leaders
Protéines thérapeutiques	67%		
Facteurs de croissance	38,0%	18%	Amgen, Johnson&Johnson
Insulines	10,5%	20%	Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Eli Lilly
Hormones de croissance	4,1%	-3%	Sandoz
Cytokines	9,3%	10%	Biogen, Roche, Merck Serono, Bayer Schering
Facteurs plasmatiques	2,1%		
Autres	3,0%		
Anticorps Monoclonaux	33%	14%	Genentech/Roche, Abbot, Johnson&Johnson, Biogen Idec, Amgen, Novartis, Wyeth et UCB

Source IMS Health

La production de biomédicaments fait appel à la transgénèse. Le gène codant pour la protéine recherchée sera identifié, isolé puis inséré dans un vecteur qui sera introduit dans des cellules (levure, bactéries ou cellules animales types CHO – *Chinese Hamster Ovarian*). Ces dernières seront cultivées généralement dans des fermenteurs pour produire les volumes de protéines nécessaires. Celles-ci seront par la suite purifiées par centrifugation, cristallisation ou chromatographie.

Si cette technique a fait ses preuves, elle a cependant une contrainte : son coût de production important, ce qui entraîne des prix de vente élevés des molécules. Les industriels, qui sont soumis à la pression des systèmes de santé, doivent trouver des solutions améliorant la productivité de leurs systèmes de production afin de baisser les tarifs de leurs molécules. Pour cela, différentes mesures peuvent être mises en place : obtenir des lignées cellulaires hautement productives, améliorer le processus de purification et d'extraction, recourir à des dispositifs à usage unique.

Faire des méganucléases un standard

Collectis commercialise deux types de kits : 1 / les kits moléculaires qui comprennent une méganucléase et une matrice de criblage dans laquelle on peut insérer le gène d'intérêt ; 2 / les kits de bioproduction qui sont directement des cellules modifiées en vue de produire une protéine d'intérêt. Le matériel génétique (méganucléase + matrice de criblage) est alors directement transféré dans la cellule à l'aide d'un vecteur.

Les kits de bioproduction de Collectis permettent d'améliorer le rendement des lignées cellulaires productrices de biomédicaments. En effet, les méganucléases permettent de cibler l'insertion du gène d'intérêt à un site où son expression sera favorisée. Par ailleurs, une fois ce site déterminé, il peut être répliqué facilement. Le procédé est ainsi hautement reproductible. On obtient des lignées cellulaires stables permettant d'assurer des niveaux élevés de transfection cellulaire, d'accroître et d'assurer un niveau de reproductibilité important.

Jusqu'alors, il fallait de 12 mois à 18 mois pour obtenir des lignées cellulaires stables sans garantie de succès. Grâce à la très haute spécificité des méganucléases, Collectis raccourcit ce délai à quatre semaines et garantit le succès à ses clients. La société a donc l'ambition d'ici un horizon de 10 ans de faire de sa technologie un standard auprès des producteurs de biomédicaments.

Un marché concurrentiel

Le marché des techniques de transfection cellulaire est estimé à 200 M\$ et devrait connaître des niveaux de croissance annuelle proche de 7% sur la période 2009-2016 (source Genetic Engineering & Biotechnology News). Il bénéficiera de la forte hausse du marché mondial des biomédicaments, qui représente à ce jour 71 Md\$ et qui connaît les taux de croissance les plus importants de l'industrie pharmaceutique (+17%. vs. +6%). Aujourd'hui, plus d'un quart des blockbusters de l'industrie pharmaceutique (médicaments générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires annuel) sont des biomédicaments.

De nombreuses sociétés sont présentes sur le marché de la transfection cellulaire : Sigma Aldrich, Life Technologie (ex Invitrogen), Qiagen, Roche Diagnostic... Cependant peu d'entre elles sont capables de faire de la transfection cellulaire de manière stable. Parmi les grands acteurs, seul Sigma Aldrich dispose d'une technologie de rupture, à l'instar de Collectis, suite à l'accord, signé en juillet 2007 avec Sangamo BioSciences (13,75 M\$ à la signature + paiement d'étapes d'un montant de 22 M\$ + royalties sur les ventes futures) pour développer des protéines à doigts de zinc de manière à modifier des lignées cellulaires. De son côté, Life Technologie a développé un système « Jump In » qui permet de faire de l'intégration ciblée mais qui nécessite l'adoption par

l'industriel d'une nouvelle lignée cellulaire. D'autres sociétés de taille plus modeste disposent également d'une technologie de rupture telle que Chromos Molecular Systems (isolation du transgène dans un nouveau chromosome) et Selexis (additifs aux transgènes qui permettent de l'isoler et de contrôler son expression).

De son côté, en 2009, Collectis a commercialisé 6 kits différents (chaque kit est commercialisé entre 2 000 € et 5 000 €). En 2010, la société va élargir considérablement son portefeuille et vise la commercialisation de 50 kits. Chaque méganucléase représentant en quelque sorte un produit unique, l'offre de la société va s'élargir naturellement à mesure que de nouvelles molécules sont mises au point, ciblant de nouvelles localisations ou une expression différente du gène d'intérêt. Collectis va notamment proposer des kits intégrant des cellules de souris et des cellules humaines qui seront davantage dédiés à l'univers de la Recherche.

Commercialisant ses kits en direct, Collectis a également noué un partenariat avec la société Tebu-bio qui dispose de 30 vendeurs qualifiés opérant en Europe. La société pourrait nouer un partenariat du même type aux Etats-Unis et au Japon. Par ailleurs, elle pourrait également réaliser une opération de croissance externe de manière à élargir son offre pour convaincre plus facilement les laboratoires de recherche.

Valorisation du pôle Outils industriels

Pour valoriser, l'activité de kits de recherche et de bioproduction, nous avons fait l'hypothèse que les kits commercialisés par Collectis prendraient progressivement des parts de marché au sein du marché de la transfection cellulaire (0,8% de pdm estimée en 2010 → 15% de pdm estimée en 2019).

Par la suite nous estimons que les kits dégagent une marge de 45 % (15% de coûts liés à la production et 40% de commissions versées aux distributeurs).

Les hypothèses retenues pour actualiser les flux futurs sont celles-ci :

- un taux de croissance à l'infini de 1%
- un taux d'actualisation de 15% reflétant un risque maîtrisé (les produits sont déjà commercialisés) mais marquant un environnement concurrentiel dense.

En tenant compte de l'ensemble de ces hypothèses, nous valorisons l'activité Bioresearch à 55,4 M€.

Valorisation de Collectis Bioresearch										
	2010 ^e	2011 ^e	2012 ^e	2013 ^e	2014 ^e	2015 ^e	2016 ^e	2017 ^e	2018 ^e	2019 ^e
Marché de la transfection cellulaire (M€)	148,1	158,5	169,6	181,5	194,2	207,8	222,3	237,9	254,5	272,4
Ventes de kits Collectis (M€)	1,2	1,9	4,2	7,6	12,6	16,6	22,5	29,5	35,1	40,9
Pdm (%)	0,8%	1,2%	2,5%	4,2%	6,5%	8,0%	10,1%	12,4%	13,8%	15,0%
Cash-flow Collectis après taxes (M€)	0,4	0,6	1,4	2,6	4,3	5,6	7,6	10,0	11,9	13,8
% des revenus	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%	33,8%
Cash-flows actualisé (M€)	0,4	0,5	1,0	1,5	2,2	2,5	3,0	3,4	3,5	3,5
Somme Marge Collectis discounted (M€)	21,4									
Valeur terminale actualisée (M€)	34,0									
Valorisation Collectis Bioresearch (M€)	55,4									

Estimations ARKEON Finance

De nouveaux espoirs pour la thérapie génique

En 1999, l'équipe du professeur Fisher, à l'hôpital Necker, réalise le premier essai de thérapie génique chez les enfants atteints de syndrome d'immunodéficience innée (les enfants « bulle ») et dont les défenses immunitaires sont fortement affaiblies. L'objectif était de remplacer le gène déficient responsable de la maladie par le gène valide. Si cet essai a été un succès, puisque 80% des patients malades ont été guéris, 20% d'entre eux ont cependant développé une leucémie. En effet, le gène valide s'était inséré au hasard dans le génome et avait ainsi déclenché l'activation de gènes responsables de tumeurs.

Malgré ce coût d'arrêt, les essais de thérapie génique n'ont pas cessé d'augmenter. Ainsi entre 1999 et 2009, 1 579 essais ont été autorisés par les agences de sécurité sanitaire, le plus souvent menés par des centres hospitaliers. Contrairement à l'image d'Épinal, ils ne concernent pas seulement les maladies rares. Ainsi, la majorité des essais cliniques sont destinés aux traitements des cancers (1 019 essais en dix ans). A ce titre, le seul médicament de thérapie génique à être autorisé, en Chine, la Gendicine, traite les cancers d'origine ORL. On peut estimer que les succès grandissants à venir devraient renforcer l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques privés, qui pour l'instant sont plutôt restés à l'écart de la thérapie génique.

Un pipeline dense

Grâce à leur spécificité d'insertion, les méganucléases permettent de cibler parfaitement le gène déficient et d'insérer le gène valide à sa place. Le risque d'activation de gènes responsables de tumeurs est ainsi totalement contourné. Après avoir réalisé les tests précliniques sur animaux et démontré que l'absorption de méganucléases n'entraînait pas d'effets toxiques et de réponses immunitaires significatives, Cellectis, en collaboration avec l'hôpital Necker qui a obtenu une subvention publique pour ce projet, devrait procéder à une première injection chez l'homme dans le courant de l'année 2011.

En contournant les barrières qui ont freiné le développement de la thérapie génique, les méganucléases ouvrent de nouvelles perspectives. Deux types d'action sont envisagés :

- 1) le remplacement d'un gène déficient comme dans le cas des enfants « Bulle ». Cellectis a initié d'autres programmes en phase préclinique touchant différentes maladies : 1/ la Myopathie de Duchenne (dystrophie musculaire) pour laquelle un accord a été signé avec l'Association française de myopathie (AFM) qui devrait déboucher sur le démarrage d'un essai clinique en 2011 ; 2 / le Xeroderma Pigmentosum, une maladie génétique rare qui se traduit par une intolérance aux rayons ultraviolets, et 3 / la Béta-thalassémie, responsable d'anémie (déficit de globules rouges).
 Quel sera le mode opératoire ? Pour ce type de maladie, la vectorisation des cellules par les méganucléases se fera ex-vivo. Des cellules seront prélevées chez le patient et seront traitées en introduisant une méganucléase spécifique du gène muté. Après une étape de vérification pour vérifier que la modification a eu lieu et que le gène est bien réparé, les cellules seront réinjectées au patient.

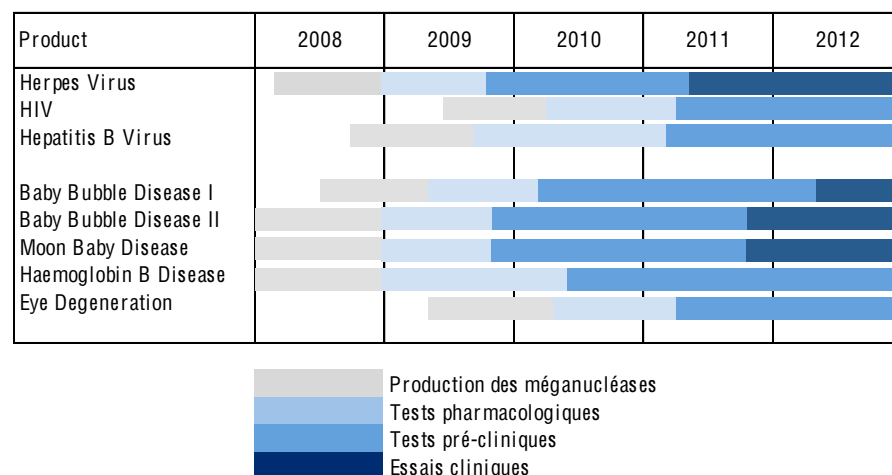
2) le clivage d'un gène étranger responsable d'une maladie, le plus souvent un virus. Dans ce cas de figure, les méganucléases vont cibler le gène en question et effectuer une coupure afin qu'il ne soit plus inséré au sein du génome du patient.

Ce mode d'action serait révolutionnaire car les molécules antivirales actuellement sur le marché ou en phase de développement ralentissent la propagation du virus en bloquant sa pénétration dans les cellules, en bloquant sa multiplication ou son assemblage ou en détruisant certaines cellules infectées où il est le plus actif.

Collectis a ciblé trois maladies causées par des virus : 1 / les infections oculaires liées à l'herpès pour lesquelles un essai clinique humain devrait démarrer en 2011 et qui sera mené en partenariat avec un laboratoire pharmaceutique ; 2 / le HIV et 3 / l'Hépatite B. Précisons que les méganucléases ne pourront cibler que des virus à ADN. En revanche, elles ne reconnaissent pas les virus à ARN comme ceux de la grippe par exemple.

Pour ce type de maladies, Collectis injectera au patient un liquide contenant la méganucléase vectorisée.

Portefeuille thérapeutique du groupe



Source Collectis

L'ensemble des produits développés sont à ce jour en phase préclinique, Collectis cherchant à récolter le plus d'informations sur les données in vitro (toxicité, immunogénicité, distribution, élimination), ou en phase de preuve de concept chez les animaux sur lesquels aucun effet secondaire n'a été observé malgré des doses d'ingestion importantes.

Des partenariats publics ou privés

Dans la thérapie, il faut également distinguer deux types d'accords potentiels. Les programmes visant des maladies orphelines (Syndrome de l'immunodéficience innée, Xeroderma Pigmentosum, Myopathie de Duchenne) seront financés par des subventions publiques attribuées aux laboratoires avec lesquels collaborent Cellectis (Hôpital Necker, Institut Gustave Roussy). Ainsi, dans le cas de la Myopathie de Duchenne, c'est l'AFM qui finance le programme à hauteur de 7,0 M€ sur cinq ans.

Les autres programmes, qui s'adressent à des marchés beaucoup plus larges (Herpes, VIH, Hépatite B ou à l'avenir certains cancers causés par des virus) verront Cellectis nouer des accords avec des laboratoires selon le schéma classique que l'on retrouve dans la Pharmacie (upfronts + milestones + royalties). La société signera ce type d'accord préalablement au démarrage d'essais cliniques. En attendant, elle peut bénéficier de subventions comme dans le cadre du programme Active (Application CuraTive des infections Virales par Endonucléases) réalisé en partenariat avec Genomic Vision, société spécialisée dans le diagnostic moléculaire. Ce programme vise le virus de l'herpès infectant la cornée de l'œil et le VIH. Il fait l'objet d'un financement d'Oseo par son programme d'appui à l'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) qui apportera un total de 10 M€ dont 7,2 M€ pour Cellectis et 1,1 M€ pour Genomic Vision, sous forme de subventions et d'avances remboursables en cas de succès commercial. Le programme Active est étalé sur cinq ans avec l'espoir de pouvoir amener les premiers candidats molécules d'ici la fin 2011 en ce qui concerne le virus de l'herpès avant de démarrer des essais cliniques.

Une approche différenciante

Comme évoqué plus haut, de nombreux programmes de thérapie génique sont menés à travers le monde. L'approche fondamentale est la même : remplacer un gène déficient par un gène sain. Les limites auxquelles sont soumis les laboratoires tiennent à la vectorisation du gène à intégrer. Le rôle du vecteur est en effet important car il permet le transport d'une molécule jusqu'à sa cible à travers la circulation sanguine.

En 2009, Cellectis a acquis auprès de Diatos le peptide Vectocell afin de disposer de sa propre technique de vectorisation. Cette technologie est fortement innovatrice. Elle s'appuie sur la fusion de la protéine d'intérêt (médicament potentiel) avec un peptide issu d'un anticorps humain (ne présentant donc pas d'immunogénicité) et permettant de faire entrer la protéine dans une cellule de façon passive. Cellectis est en train de finaliser la mise au point de cette technologie. Les premiers essais cliniques attendus en 2011 devraient donc utiliser des technologies classiques de vectorisation (liposome, électroporation, virus). A l'avenir, la société pourrait compléter son portefeuille de vectorisation en acquérant d'autres technologies.

Le concurrent Sangamo BioSciences, qui a conservé en interne ses programmes thérapeutiques, cherche, pour sa part, à contrôler l'expression de gènes et le fonctionnement cellulaire. Ses protéines à doigts de zinc reconnaissent des facteurs de transcription responsables de l'activation des gènes. Associés à un domaine fonctionnel, elles peuvent ainsi avoir une action précise (activation, répression, modification) sur le génome. Ce n'est donc pas une approche par thérapie génique similaire à celle de Cellectis (remplacement d'un gène par un autre). Sangamo BioSciences mène plusieurs essais cliniques : une phase II dans le domaine de la neuropathie diabétique et une phase I sur les maladies artérielles périphériques. D'autres programmes de développement précliniques ont été lancés dans différents domaines (Cancer, VIH pour lequel un essai clinique de phase I est en cours, maladie de Parkinson...).

Valorisation du pôle Thérapeutique

Pour valoriser l'activité de thérapie génique, nous retiendrons uniquement les programmes de R&D dont les essais cliniques débiteront en 2011. Pour chaque projet, nous avons retenu un taux de réussite et une part de marché potentielle qu'auraient les produits commercialisés. Nous nous positionnons à l'horizon 2019, deux à trois ans après leur commercialisation. Par ailleurs, nous retenons des taux d'actualisation variant de 35% à 50%, ce qui reflète le risque inhérent à cette activité (aucun produit en phase clinique / absence de produits de thérapie génique sur le marché).

Les projets retenus sont au nombre de trois :

- 1) **La Myopathie de Duchenne.** C'est une maladie rare. Une mutation du gène *DMD*, sur le chromosome X, entraîne un déficit partiel de la protéine dystrophine et/ou une production d'une dystrophine de taille anormale. La dystrophine est la protéine principale des tissus musculaires. Seuls les hommes sont atteints (1 sur 40 000 à la naissance). Il n'existe aucun traitement curatif de la maladie, la prise en charge des patients étant seulement symptomatique.
Des essais thérapeutiques sont en cours. La société PTC Therapeutics, en partenariat avec Genzyme, a mené un essai clinique de phase IIb ayant démontré une amélioration de l'état des patients. Cependant ce traitement ne s'adresse qu'à une catégorie de patients ayant un type de mutation particulière. Par ailleurs, la société Amsterdam Molecular Therapeutics mène également un programme de recherche de thérapie génique à partir de sa plate-forme de vecteurs AAV (Adeno associated virus) qui a démontré en phase préclinique une durabilité de l'expression du gène thérapeutique.
S'il n'y a pas de traitement de la Myopathie de Duchenne, nous estimons que le marché potentiel s'élève à 450 M€ sur une base de 9 000 patients traités annuellement et un coût de traitement annuel de 50 000 € par patient.

Myopathie de Duchenne		
Données	Estimations	Commentaires
Nombre de patients / an	9 000	Prévalence de 1 / 40 000 naissances - ne touche que les hommes.
Marché en valeur	450 M€	Aucun traitement disponible - prise en charge lourde des patients.
Ventes	225 M€	Du fait de l'absence de traitement, la part de marché sera importante rapidement.
Part de marché	50,0%	
% royalties pour Collectis	100%	La société prend en charge elle-même la commercialisation du fait de l'étroitesse du marché.
Année de commercialisation	2016	Maladie rare - procédure de fast track.
Upfront attendu	0	
Probabilité de succès	10%	Implique un taux d'actualisation de 45%

Estimations ARKEON Finance

- 2) **Le Syndrome d'immunodéficience innée.** L'incidence de cette maladie est de 1 pour 100 000 naissances. A ce jour, les patients n'ont pas d'autres choix que de se faire traiter par transplantation de moelle osseuse. Le nombre de patients traités dans le monde est estimé à 5 000. Nous évaluons à 250 M€ le marché visé par Cellectis (coût annuel d'un patient à 50 000 euros par an).

Syndrome de l'immunodéficience innée

Données	Estimations	Commentaires
Nombre de patients / an	5 000	Prévalence de 1 / 100 000 naissances.
Marché en valeur	250 M€	Traitement par transplantation de moelle osseuse.
Ventes	125 M€	Du fait de l'absence de traitement, la part de marché sera importante rapidement.
Part de marché	50%	
% royalties pour Cellectis	100%	La société prend en charge elle-même la commercialisation du fait de l'étroitesse du marché.
Année de commercialisation	2016	Maladie rare - procédure de fast track.
Upfront attendu	0	
Probabilité de succès	25%	Réussite de l'essai thérapeutique de l'équipe du Professeur Fisher au début des années 2000. Implique un taux d'actualisation de 35%

Estimations ARKEON Finance

- 3) **la Kératite herpétique.** C'est la première cause de cécité dans les pays développés et l'infection de la cornée la plus commune aux Etats-Unis. Il n'existe pas de traitements efficaces et le plus souvent les patients sont traités par des stéroïdes ou ont recours à une transplantation de la cornée. Le potentiel de ce marché est estimé à 750 M€. Des sociétés, telles que NanoViricides aux Etats-Unis, mènent des programmes qui visent à détruire le virus en s'attaquant à son enveloppe. L'approche de Cellectis est différente puisque les méganucléases s'attaquent directement au matériel génétique du virus.

Kératite herpétique

Données	Estimations	Commentaires
Marché en valeur	750 M€	Première cause de cécité dans les pays développés.
Ventes	188 M€	Pas de traitements efficaces - utilisation de stéroïdes.
Part de marché	25,0%	
% royalties pour Cellectis	4%	Royalties faibles du fait de la cession de la licence à un partenaire avant les essais cliniques de phase I.
Année de commercialisation	2016	
Upfront attendu	7,1	15% du montant global des milestones potentiels.
Milestones potentiels	47	25% du montant des ventes attendues en pic sales.
Probabilité de succès	7%	Aucun essai thérapeutique n'a été conduit sur ce type d'infection. Implique un taux d'actualisation de 50%.

Estimations ARKEON Finance

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble de ces hypothèses, nous valorisons l'activité Thérapeutique à 10,9 M€.

Résumé des trois projets

	Taille du marché	PdM %	% de réussite du projet	Valorisation du projet 2019
Myopathie de Duchenne	450	50%	10%	4,0
Syndrome de l'immunodéficience innée	250	50%	20%	4,5
Kératite herpétique	750	25%	7%	2,4
Valorisation globale de l'activité thérapeutique				10,9

Estimations ARKEON Finance

La défense des brevets coûte que coûte

Pour valoriser Collectis, il faut également tenir compte des revenus potentiels générés par la défense de la propriété intellectuelle de la société.

De nombreux laboratoires à travers le monde utilisent la recombinaison homologue (qui, pour rappel, est le « coller » de la fonction « couper-coller ») dans leur programme de recherche sans avoir obtenu l'accord de licence de l'Institut Pasteur. Collectis qui dispose du droit d'exploitation exclusif de plusieurs brevets de l'Institut (9 familles de brevets dont 40 brevets en Europe, aux Etats-Unis et au Japon), intente donc régulièrement des procès aux laboratoires fauteurs (les frais juridiques de la société s'élèvent à 2,5 M€/an).

Jusqu'alors, les procès ont débouché sur des accords à l'amiable, se traduisant pour Collectis par la signature de nouveaux contrats. Deux exemples peuvent être évoqués : 1 / en juillet 2008, Collectis signait un accord avec Regeneron. La société encaissait un paiement de 12,5 M\$, la société américaine prenant également une part de son capital à hauteur de 3,2 M€. Par ailleurs, Collectis encaissera des royalties sur les futures licences ou ventes de service de VelociGene ou VelcoImmune, qui sont les plates-formes mises au point par Regeneron pour modifier de manière automatique le génome de cellules souches embryonnaires de souris ; 2 / en décembre 2009, la société signait un accord avec Bayer HealthCare et récupérait à cette occasion 3,6 M€. Le groupe allemand signait parallèlement un accord de licence de manière à pouvoir utiliser la technique de recombinaison homologue en vue d'obtenir des animaux transgéniques pour mener sa recherche pharmaceutique dans le monde entier.

Si certains des brevets licenciés par l'Institut Pasteur et liés à la recombinaison homologue en Europe et au Japon sont désormais tombés dans le domaine public, cela n'empêche pas Collectis d'obtenir réparation auprès des groupes qui ont initié des programmes de recherche utilisant la technique préalablement. Par ailleurs, les trois brevets de l'Institut Pasteur dont Collectis dispose aux Etats-Unis sont valides jusqu'en 2020, où sont concentrés les pôles de Recherche & Développement des laboratoires. Enfin, Collectis dépose de nouveaux brevets régulièrement pour étendre sa protection (fin 2009, la société disposait de droits sur 53 familles de brevets qui couvrent la technologie de conception et de fabrication des systèmes de recombinaison par méganucléases en Europe, aux Etats-Unis et au Japon).

Parmi les nombreux procès en cours, la société en a initié deux importants. L'un au Japon contre le groupe Shionogi qui a développé un médicament en recourant à la recombinaison homologue et dont le potentiel de vente est estimé à 2 Md\$. Si l'issue est favorable, elle pourrait inciter de nombreux groupes à trouver un accord à l'amiable en échange de paiement d'importants montants.

L'autre procès est à l'encontre de la société américaine Precision Biosciences. La nature du procès est différente dans la mesure où cette société, qui fabrique et commercialise certaines méganucléases, a contrefait deux brevets de Collectis protégeant les systèmes de recombinaison induite par méganucléases. Collectis exige le paiement de dommages et intérêts de la part de Precision Biosciences et demande à ce que la société américaine arrête définitivement d'utiliser, de fabriquer et de vendre ses méganucléases.

De son côté, Precision Biosciences a exigé de l'office américain des brevets (Patent and Trademark Office ou PTO) qu'il réexamine des brevets détenus par l'Institut Pasteur et l'Université Pierre et Marie Curie licenciés à Collectis. Les deux brevets concernés ne sont pas ceux incriminés dans le procès évoqué plus haut. Le PTO a accepté la requête de Precision Biosciences ce qui signifie qu'une procédure de réexamen des deux brevets aura lieu mais ne préjuge en rien de l'issue finale. La décision ne devrait être rendue qu'en 2011 ou 2012. Dans l'hypothèse pessimiste où elle serait défavorable, Precision Biosciences deviendrait un concurrent de Collectis. La société accuserait cependant un retard important au niveau commercial ce qui, selon nous, minimise le risque qu'elle représente.

Collectis estime que l'ensemble des procès en cours devrait lui rapporter entre 100 M\$ et 300 M\$ sur les dix prochaines années.

Valorisation des accords réglementaires

Nous retenons un montant de 150 M€ comme versement potentiel à recevoir par Collectis des procès intentés contre les laboratoires ayant recours à la recombinaison homologe ou ceux qui contrefont les méganucléases. Nous nous plaçons à un horizon de 10 ans et retenons un taux d'actualisation de 25% justifié par l'absence de visibilité sur la date où les jugements des procès seront prononcés et également sur leur verdict.

En tenant compte de l'ensemble de ces hypothèses, nous valorisons les accords réglementaires à 14,5 M€.

Valorisation des accords réglementaires (M€)		
Montant potentiel	Montant retenu	Valorisation 2019 (€)
100 - 300 M€	150 M€	14,5

Estimations ARKEON Finance

Valorisation de Collectis par les DCF

Nous avons également cherché à valoriser Collectis par la méthode de l'actualisation des DCF. Cette méthode nous semble moins adaptée que l'approche par les NP, c'est pour cela que nous ne la retenons pas dans notre objectif de cours, mais permet cependant de valoriser les perspectives de développement à moyen terme de la société.

Pour cela, nous avons établi les free cash-flows de la société sur les dix prochaines années.

Rappel des résultats 2009. En 2009, Collectis a réalisé un CA de 12,0 M€ (+12,7%). L'essentiel des revenus provient de la signature d'accords de licence dont les plus importants ont été Monsanto (3 M€), Bayer Healthcare (3,6 M€), BASF Plant Science et Limagrain. Le solde provenant du contrat avec l'Association Française de Myopathie de Duchenne et des premiers revenus générés par la vente des kits.

Les charges d'exploitation ont pour leur part fortement progressé, à 20,8 M€ (vs. 14,0 M€), et traduisent à la fois la structuration de la société en termes d'effectifs (85 salariés à la fin décembre 2009 vs. 68 un an plus tôt) et la hausse des frais juridiques liés à la défense des brevets (2,5 M€). Par ailleurs, Collectis a externalisé les dépenses précliniques en produisant un premier lot BPF (Bonne Pratique de Fabrication) et les essais précliniques BPL (Bonne Pratique de Laboratoires) en vue d'accélérer ses programmes thérapeutiques.

Concernant les exercices à venir, nous avons estimé les revenus suivants :

Estimations des revenus du groupe (2010 - 2019 ^e)										
	2010 ^e	2011 ^e	2012 ^e	2013 ^e	2014 ^e	2015 ^e	2016 ^e	2017 ^e	2018 ^e	2019 ^e
Revenus du contrat Monsanto (M€)	1,5	2,5	6,0	11,0	12,5	16,5	5,8	22,3	42,1	57,9
Autres revenus Collectis Plant Science (M€)	4,0	4,8	2,5	5,3	10,6	16,0	20,4	16,1	11,0	17,4
Revenus Collectis Bioresearch (M€)	1,2	1,9	4,2	7,6	12,6	16,6	22,5	29,5	35,1	40,9
Revenus Collectis Genome Surgery (M€)	0,0	7,1	4,2	6,3	8,4	8,4	22,8	20,2	32,3	40,3
Revenus des accords réglementaires (M€)	7	5,5	9	10,8	14,5	16,3	19,9	21,3	22,6	23,1
Revenus globaux (M€)	13,7	21,8	25,9	41,0	58,6	73,8	91,3	109,4	143,1	179,6

Estimations ARKEON Finance

Commentaires

- 1) les revenus du contrat Monsanto sont ceux décrits auparavant. Nous intégrons les revenus potentiels des accords de licence signés avec les 5 autres acteurs du secteur (2 licences signées en 2010, 2 autres licences signées en 2011 puis 1 dernière licence signée en 2012).
- 2) les revenus de Collectis Bioresearch sont ceux décrits auparavant.
- 3) les revenus de Collectis Genome Surgery intègrent 7,1 M€ d'upfronts correspondant à un accord de licence dans la kératite herpétique puis des upfronts d'un montant de 42 M€ qui s'étalent jusqu'en 2016. Les revenus comprennent par la suite les royalties que Collectis touchera de la vente de ses produits, outre le traitement contre la kératite herpétique, les traitements contre la Myopathie de Duchenne et contre le Syndrome de l'immunodéficience innée.
- 4) les revenus des accords réglementaires sont ceux décrits auparavant.

La marge brute de Collectis est élevée, les coûts d'achat de la société correspondant en grande majorité aux seules redevances versées à l'Institut Pasteur. Celles-ci s'élèvent à 40% des revenus dégagés par Collectis lorsque les ventes sont liées à des licences sur la technique de recombinaison homologue et entre 0% et 3% des revenus lorsqu'il s'agit de droits de licence sur les méganucléases. Par la suite, Collectis versera à l'Institut 3% sur les royalties que la société encaissera sur ses ventes de produits.

Nous avons retenu un taux de marge brute normatif de 87,2% sur la période 2013-2019, ce qui nous paraît faible compte tenu du fait que la part des revenus issus de licences sur les méganucléases puis sur les ventes de produits représenteront la majorité des revenus.

Les dépenses opérationnelles vont progresser à la mesure que Collectis continue à recruter et finance ses programmes thérapeutiques (production de lots cliniques à plus grande échelle) et la mise au point de nouveaux kits. Par ailleurs, les frais juridiques demeureront importants. Nous avons retenu une progression annuelle des frais de structure de 20,5% sur la période 2013-2019.

Nous avons également considéré des investissements de l'ordre de 4% du CA, ce qui paraît élevé car la société n'a pas vocation à fabriquer des produits à grande échelle (production des seuls lots thérapeutiques). Les investissements les plus importants se concentreront sur la bioinformatique.

La variation de BFR est structurellement négative, Collectis encaissant des paiements à la signature de contrat avant le développement de produits.

Enfin, nous avons retenu un taux d'impôt normatif de 25%, inférieur aux taux d'impôt normatif de 33,3% du fait des déficits liés aux pertes reportables et au fait que la société bénéficie de crédit d'impôt recherche et de taux d'imposition moins élevés sur certains revenus (accords réglementaires) ce qui viendra réduire son taux d'impôt.

Les hypothèses retenues dans notre DCF sont les suivantes :

- 1) un taux de progression de 1,0% à l'infini ce qui est très prudent eu égard aux perspectives des marchés sur lesquels se positionne Collectis.
- 2) Collectis étant en situation de trésorerie nette (> 40M€ estimés à la fin 2010), notre taux d'actualisation (15%) sera calculé sur celui des fonds propres :
 - un taux sans risque de 3,13% correspondant à l'OAT 10 ans.
 - une prime de risque spécifique de 11,9% correspondant à un bêta de 2,0 et une prime de risque de marché de 6%.

Valorisation du groupe Collectis par les DCF											
(M€)	déc.-09	déc.-10	déc.-11	déc.-12	déc.-13	déc.-14	déc.-15	déc.-16	déc.-17	déc.-18	déc.-19
Chiffre d'affaires	12,0	13,7	21,8	25,9	41,0	58,6	73,8	91,3	109,4	143,1	179,6
Variation		14,5%	58,9%	19,3%	57,9%	43,1%	25,9%	23,7%	19,9%	30,8%	25,5%
EBITDA	-8,4	-6,7	-1,1	0,5	6,6	9,8	15,1	26,7	30,5	43,2	57,6
% CA	-70,2%	-49,2%	-5,1%	1,8%	16,2%	16,8%	20,5%	29,2%	27,9%	30,2%	32,1%
RO C	-8,7	-7,3	-1,6	-0,2	5,6	8,2	12,8	23,7	26,8	38,7	51,8
% CA		-53,1%	-7,6%	-0,8%	13,7%	14,0%	17,3%	25,9%	24,5%	27,0%	28,9%
IS		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9	5,9	6,7	9,7	13,0
Investissements industriels		0,5	0,6	0,9	1,6	2,3	3,0	3,7	4,4	5,7	7,2
Variation du BFR		-1,2	-0,5	-2,4	-0,8	-0,9	-0,8	-0,9	-0,9	-1,7	-1,8
Free Cash Flow hors frais fin.		-6,1	-1,2	2,0	5,7	8,4	10,0	18,0	20,3	29,5	39,3
Free Cash Flow Actualisés		-5,3	-0,5	1,3	3,3	4,2	4,3	6,7	6,6	8,4	9,7
Valeur terminale actualisée		69,9									
Somme CF actualisés		38,7									
Endettement net 2010* *		-47,5									
Immobilisations financières		0,0									
Intérêts minoritaires		0,0									
Provisions		2,9									
Valeur de l'entreprise (M€)		153,2									
*corrigée de la trésorerie générée par la création de titres.											
Nombre d'actions diluées (M)		12,2									
Valeur par action		12,5 €									

Estimations ARKEON Finance

Notre valorisation par actualisation des DCF ressort à 12,5 € après prise en compte de la création de titres potentiels.

Tableau de sensibilité - Arkeon Finance

Taux d'actualisation Taux de croissance à l'infini

153,2	0%	0,5%	1%	1,5%	2%
14,0%	161,7	164,9	168,3	172,3	176,0
14,5%	154,5	157,4	160,4	163,9	167,3
15,0%	147,9	150,5	153,2	156,3	159,3
15,5%	141,8	144,1	146,6	149,4	152,0
16,0%	136,2	138,3	140,5	143,0	145,4

Données Financières

COMPTE DE RESULTAT (M€)	12/08	12/09	12/10e	12/11e	12/12e
Produits d'exploitation	10,6	12,1	13,7	21,8	25,9
Coût d'achats des consommables	1,1	1,6	2,0	2,4	3,3
Marge brute	9,5	10,5	11,7	19,3	22,6
Autres achats et charges externes	8,4	13,3	11,9	13,0	13,9
Frais de personnels	4,3	5,6	6,5	7,4	8,2
Ebitda	-3,2	-8,4	-6,7	-1,1	0,5
Dotation aux Amortissements et provisions	0,3	0,3	0,5	0,5	0,7
Autres charges opérationnelles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat opérationnel courant	-3,5	-8,7	-7,3	-1,6	-0,2
Résultat exceptionnel	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat d'exploitation	-2,8	-8,7	-7,3	-1,6	-0,2
Résultat financier	0,8	1,2	1,7	1,5	1,5
Résultat courant avant Impôts	-2,0	-7,5	-5,5	-0,1	1,3
Impôts sur les bénéfices	-2,8	-4,3	-1,8	0,0	0,0
Résultat net	0,8	-3,2	-3,7	-0,1	1,3
Intérêts minoraitaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat net part du groupe	0,8	-3,2	-3,7	-0,1	1,3

BILAN (M€)	12/08	12/09	12/10e	12/11e	12/12e
Ecart d'acquisition	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Actif immobilisé	11,8	12,2	16,2	17,1	18,3
Stocks et en-cours	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Clients et comptes rattachés	0,6	1,4	0,7	1,2	1,7
Autres créances et comptes de régularisation	13,6	9,0	5,6	7,6	9,9
Disponibilités et FCP	13,4	18,7	23,6	15,4	14,6
TOTAL ACTIF	39,4	41,4	46,0	41,3	44,4
Capitaux propres	28,6	27,4	22,5	18,2	16,1
Intérêts minoraitaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Provisions pour risques et charges	3,4	4,8	6,5	7,9	9,6
Emprunts et dettes financières	3,7	4,6	6,4	6,8	7,4
Fournisseurs et comptes rattachés	0,8	1,0	5,5	1,4	2,0
Autres dettes et comptes de régularisation	2,8	3,5	5,0	7,0	9,4
TOTAL PASSIF	39,4	41,4	46,0	41,3	44,4

TABLEAU DE FINANCEMENT (M€)	12/08	12/09	12/10e	12/11e	12/12e
Capacité d'auto financement	-0,3	-6,4	-5,0	0,4	1,9
Variation du BFR	-1,7	-1,5	-1,2	-0,5	-2,4
Flux de trésorerie liés à l'activité	1,4	-4,9	-3,8	0,9	4,3
Acquisition d'immobilisations	0,6	0,5	0,5	0,6	0,9
Cession nette d'immobilisations	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Incidence de la variation de périmètre	-0,2	0,7	0,0	0,0	0,0
Flux de trésorerie lié aux investissements	-0,3	-1,2	-0,5	-0,6	-0,9
Augmentation de capital	3,1	21,8	0,0	0,0	0,0
Avances remboursables	0,0	0,0	1,0	1,0	1,0
Dividendes versés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividendes reçus	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Acquisition d'instruments financiers dérivés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation nette d'emprunts	0,2	0,3	0,0	0,0	0,0
Flux de trésorerie lié au financement	2,9	21,6	1,0	1,0	1,0
Variation de trésorerie	4,0	15,4	-3,4	1,4	4,5

RATIOS	12/08	12/09	12/10e	12/11e	12/12e
Marge opérationnelle courante	-399,3%	-255,6%	-234,5%	-34,9%	-3,0%
Marge nette	93,1%	-92,7%	-119,4%	-1,5%	18,6%
ROE (RN/Fonds propres)	2,8%	-11,6%	-16,4%	-0,4%	7,8%
ROCE (NOPAT/Capitaux employés)	ns	ns	ns	ns	ns
Dettes nettes / Fonds propres	-86,6%	-89,2%	-89,1%	-94,2%	-103,4%
EV / CA (x)			3,9	2,4	1,1
EV / ROC (x)			ns	ns	ns
P / CF (x)			ns	222,5	49,8
BNPA (en €)	0,01	-0,31	-0,30	0,00	0,11
PE (x)			ns	ns	78,0
Dividende par action (en €)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

SYSTEME DE RECOMMANDATION

ACHAT	:	Potentiel supérieur à 15%
RENFORCER	:	Potentiel compris entre 5% et 15%
ALLEGER	:	Potentiel compris entre 5% et -10%
VENDRE	:	Potentiel supérieur à -10%

DETECTION 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 des faxes à l'émetteur	Contrat de liquidité et / ou Animation de marché	Contrat d'apporteur de liquidité
NON	NON	OUI	NON	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.

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 eu égard aux recommandations d'investissements, 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 induite 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. Cette publication est, en ce qui concerne sa distribution au Royaume-Uni, uniquement destinée aux personnes considérées comme 'personnes autorisées ou exemptées' selon le 'Financial Services Act 1986' du Royaume-Uni, ou tout règlement passé en vertu de celui-ci ou auprès de personnes telles que décrites dans la section 11 (3) du 'Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) order 1997' et n'est pas destinée à être distribuée ou communiquée, directement ou indirectement, à tout autre type de personne. La distribution de cette publication dans d'autres juridictions peut être limitée par la législation applicable, et toute personne qui viendrait à être en possession de cette publication doit s'informer et respecter de telles restrictions.

- Contacts ARKEON Finance -

Activités de Marché

Charles-Henri BERBAIN 01 53 70 50 23
CharlesHenriBerbain@ArkeonFinance.fr
Responsable des Activités de Marché

Stratégie Actions

Gilbert FERRAND 01 53 70 29 47
GilbertFerrand@ArkeonFinance.fr
Responsable de la Stratégie Action

Analyse financière sell-side

Stephan DUBOSQ 01 53 70 50 05
StephanDubosq@ArkeonFinance.fr
Santé / Plaisance / Stock Picking

Louis-Victor DELOUVRIER 01 53 70 50 05
Louisvictordelouvrier@arkeonfinance.fr
Internet

Edouard des ISNARDS 01 53 70 29 46
EdouarddesIsnards@ArkeonFinance.fr
Stock-Picking / Distribution

Mathieu JASMIN 01 53 70 45 35
MathieuJasmin@ArkeonFinance.fr
Energies Renouvelables / Pétrole

Alexandre KOLLER 01 53 70 29 43
AlexandreKoller@ArkeonFinance.fr
Stock-Picking / Energies Renouvelables

Jean-Philippe MARSAN 01 53 70 50 84
JeanPhilippeMarsan@ArkeonFinance.fr
ISR

Charles-Louis PLANADE 01 53 70 50 43
CharlesPlanade@ArkeonFinance.fr
Edition Multimédia / Environnement

Jean-Pierre TABART 01 53 70 45 34
Jean-PierreTabart@ArkeonFinance.fr
Stock-Picking / Services

Vente Actions

Maxime ABOUJDID 01 53 70 45 30
MaximeAboujdide@ArkeonFinance.fr

Benjamin DEROUILLON 01 53 70 50 20
BenjaminDerouillon@ArkeonFinance.fr

Cyril DIEU 01 53 70 50 24
CyrilDieu@ArkeonFinance.fr

Nassim LEDAD
NassimLedad@ArkeonFinance.fr

Analyse Financière Corporate

Isabelle BLAIZE 01 53 70 50 49
IsabelleBlaize@ArkeonFinance.fr

Christel CLEME 01 53 70 45 31
ChristelCleme@ArkeonFinance.fr

Jean-Louis SEMPÉ 01 53 70 50 15
JeanLouisSempe@ArkeonFinance.fr

Négociation

Frédéric LARTIGUE 01 53 70 50 30
FredericLartigue@ArkeonFinance.fr
Responsable négociation

Daniel SAUVAGE 01 53 70 50 22
DanielSauvage@ArkeonFinance.fr

Farid DERRICHE 01 53 70 50 37
FaridDerriche@ArkeonFinance.fr

Corporate Broking

Stéphane DERAMAUX 01 53 70 50 38
StephaneDeramaux@ArkeonFinance.fr

Fax Salle des marchés : 01 53 70 50 19

Fax Corporate : 01 53 70 50 01