

Cours : 0,63€

19 Avril 2023

Objectif : 0,72 €

ACHETER (1)

Initiation de couverture

L'amibe au service de l'environnement

Amoéba est une cleantech engagée dans la transition écologique à travers deux applications principales, dont l'objectif est de réduire l'usage de produits chimiques dévastateurs pour l'environnement et la santé. La technologie d'Amoéba repose sur l'amibe *Willaertia magna*, un type de micro-organisme encore peu exploité, contrairement aux bactéries, indispensables au traitement des eaux usées ou encore aux levures. Nous initions la couverture d'Amoéba avec une recommandation Acheter (1) et un objectif de cours de 0,72€.

Activité Biocide

La première application fait appel aux propriétés biocides de l'amibe *W.magna* vivante, destiné à assainir les eaux des tours aéro-réfrigérantes (TAR). Seuls trois agents chimiques sont actuellement autorisés en Europe, notamment le chlore et le brome, dont les rejets dans l'environnement doivent être contrôlés. Aussi, ces agents sont inefficaces face aux biofilms se déposant le long des parois et qui renferment la plupart des bactéries. Amoéba souhaite ainsi déployer son amibe capable de s'attaquer au biofilm tout en diminuant l'usage de produits chimiques. La société évalue le marché mondial du traitement de l'eau à 200M\$ pour les États-Unis, pays où Amoéba a obtenu son autorisation de commercialiser en 2022.

Activité Biocontrôle

Le second programme se concentre sur la protection des cultures agricoles, et plus précisément sur la lutte contre les maladies cryptogamiques causées par divers champignons pathogènes. Soutenue par les objectifs européens et français visant à réduire l'usage de pesticides, Amoéba a pour ambition d'utiliser son lysat d'amibes en solo ou en inclusion avec d'autres produits phytosanitaires. En effet, l'entreprise a démontré lors d'études scientifiques que *W.magna* présentait la double propriété élicitrice (stimulant les défenses de la plante) et fongicide (inhibition de la germination des spores du pathogène). Le marché du biocontrôle (5,8Md\$) représente en 2021 environ 9% du marché total des pesticides (63,2Md\$). D'ici 2026, le biocontrôle est amené à représenter 15% du marché des pesticides, en accord avec les anticipations d'acteurs tels que BASF, soit un CAGR de 15% pour le biocontrôle dans un marché en croissance de 4%, pour s'établir à respectivement 11,7Md\$ et 77Md\$.

Les succès réglementaires de 2022 basculent Amoéba dans une phase industrielle

2022 a été une année structurante pour Amoéba puisque la société a décroché une approbation de son application de biocontrôle aux USA et a reçu une recommandation positive de l'Autriche pour l'Europe. La société va donc pouvoir prochainement commercialiser son lysat d'amibe.

Ainsi, Amoéba a annoncé en janvier dernier un projet industriel d'envergure destiné à atteindre une capacité de traitement de 100 000 ha dans un premier temps et accompagné d'un besoin de financement de 45M€ sur les trois prochaines années. Du point de vue de la trésorerie, la société a terminé 2022 avec 5,5M€. Elle a depuis été renforcée par une subvention "France 2030" de 5,9M€ de la part de la BPI. La société a également levé 8,4M€ auprès de Nice & Green sous forme d'obligations (-9% d'intérêts). La société explore différentes pistes pour compléter ces financements et s'est octroyé les services de Redbridge Advisory pour réaliser cette structuration de capital. Parmi les pistes envisageables, nous prenons dans notre modèle l'hypothèse d'une AK de 10M€ d'ici la fin 2023.

Notre valorisation est une SoP des DCF des différentes usines dont la société disposera à moyen terme. Nous initions la couverture d'Amoéba avec une recommandation Acheter (1) et un objectif de cours de 0,72€.

Marché	Euronext Growth
ISIN / Mnémonique	FR0011051598 / ALMIB
Reuters / Bloomberg	ALMIB.PA / ALMIB:FP
Indice	Euronext GROWTH
Analyse payée partiellement par l'émetteur	
Eligibilité PEA-PME	Oui

Capitalisation (M€)	31,4
Flottant (%)	92,0%
Nbre de Titres (Mio)	49,660
Date de clôture	31-Déc

Actionnariat	
F. Plasson	7,0%
Investisseur historiques et Flottant	1,0%
	92,0%

	21	22e	23e
Cash Flow Libre	-6,7	-6,4	-12,7
Inv. financiers	0,0	0,0	0,0
Augmentation capital	0,0	0,0	10,0
Var Trésorerie	-	-	-
Trésorerie nette	-	-	-
Trésorerie nette/actior	-	-	-
Prod. d'exploitation	0,0	0,0	0,0
ROP	-5,6	-5,8	-3,1
% Prod. exploitation	ns	ns	ns
RN pdg publié	-7,8	-8,0	-4,6
% Prod. exploitation	ns	ns	ns

Mohamed Kaabouni, Analyste Financier
Clément Bassat
+33 (0)2 40 44 94 10
mohamed.kaabouni@bnpparibas.com

TABLE DES MATIÈRES

SWOT	3
1. Introduction	4
1.1. Amoéba	4
1.2. L'amibe, micro-organisme encore méconnu.....	6
1.3. 2022 a été un point de bascule réglementaire.....	7
2. L'application biocide	10
2.1. Rationnel de l'application	10
2.2. Willaertia magna, le prédateur des biofilms	10
2.3. Le marché des TARs.....	12
3. L'application de biocontrôle	14
3.1. Besoin non satisfait	14
3.2. Les produits de la transition et leurs cibles.....	16
3.3. Les maladies cryptogamiques et les fongicides.....	17
3.4. La solution d'Amoéba à base de lysats d'amibes.....	19
4. Marché et environnement concurrentiels.....	23
4.1. Anticipation du marché des pesticides.....	23
4.2. Compétiteurs d'Amoéba.....	25
4.3. Récentes opérations de M&A et de licencing.....	27
5. Un projet industriel d'envergure	28
5.1. La montée en puissance des capacités de production	28
5.2. Le scale-up va nécessiter des investissements massifs.....	28
5.3. Projection des ventes de la solution de biocontrôle.....	29
6. Valorisation.....	31
6.1. DCF de la maison mère.....	31
6.2. DCF usine 1	32
6.3. DCF Usine 2.....	33
6.4. Synthèse de valorisation.....	35

SWOT

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">▪ Produit 100% naturel, biodégradable, sans résidus sur les récoltes.▪ Traitement compatible avec l'appellation "Bio".▪ Approuvée aux USA depuis novembre 2022 dans le cadre d'applications antifongiques agricoles.	<ul style="list-style-type: none">▪ Méconnaissance des amibes par les acteurs agricoles qui pourrait freiner son déploiement.▪ Mécanismes fongicides encore non identifiés précisément.▪ Capacité de production limitée.▪ Réseau de distribution inexistant pour le moment.▪ Faiblesse des forces commerciales.
Opportunités	Risques
<ul style="list-style-type: none">▪ Très fort soutien politique au déploiement de solutions de biocontrôle en remplacement des solutions conventionnelles.▪ Marché de 13Md\$ d'ici 2030.▪ Produits chimiques de plus en plus limités par les réglementations notamment européennes.▪ Approbation de l'application biocide aux USA.	<ul style="list-style-type: none">▪ Présence de grands acteurs proposant une offre globale intégrant traitements de biocontrôle et conventionnels.▪ Nombre infini de micro-organismes aux propriétés antifongiques exploitables en agriculture.▪ Risque d'échec réglementaire des formulations contenant la substance active.▪ Risque d'exécution durant le scale-up industriel.▪ Procédé industriel non protégé par brevet.

1. Introduction

1.1. Amoéba

Amoéba est arrivée à un stade de pré commercialisation de son actif principal l'amibe *Willaertia magna* C2c Maky. Grâce à son savoir-faire, la société a été en mesure de créer une réelle plateforme de valorisation biotechnologique qui est à la jonction des enjeux climatiques et de la santé publique.

Avec son amibe, Amoéba s'attaque à la prévention des risques microbiologiques dans trois applications principales que sont le traitement de l'eau et la protection des plantes. Créée en 2010 par Fabrice Plasson, actuel PDG, Amoéba a depuis développé une réelle expertise scientifique et industrielle autour de *Willaertia magna* C2c Maky. Après plus de dix ans de développement la société est en passe de devenir une société industrielle au stade commercial.

Initialement, Amoeba était concentrée sur l'application de traitement de l'eau sur les marchés américains et européens. A ce titre, la société s'est introduite en bourse en 2015 en levant 13,2M€ dans l'objectif de faire valider son procédé de production de *Willaertia magna* C2c Maky, jalon atteint dès octobre 2016.

Les fonds ont également servi à construire le site de production localisé à Chassieu près de Lyon qui aujourd'hui compte deux unités dont une de quatre bioréacteurs de 10L et une deuxième de deux bioréacteurs de 500L. En 2016, la société a également installé une unité de quatre bioréacteurs de 10L sur le site de l'Université du Québec de Montréal afin de pouvoir réaliser les tests de recherche et développement sur les sites industriels américain et canadien. Cette unité a depuis été désinvestie en 2019 dans l'attente de l'obtention des autorisations réglementaires américaines et canadiennes.

Le modèle économique d'Amoéba repose essentiellement sur son outil industriel et sur sa capacité à formuler et produire à grande échelle l'amibe en fonction des applications ciblées. En effet, la robustesse, l'automatisation et la productivité sont des atouts majeurs pour convaincre des acteurs mondiaux de codévelopper de nouvelles applications sur la base de la connaissance scientifique de l'amibe et de ses interactions avec son environnement.

Dans une optique de codéveloppement à moyen/long terme, Amoéba pourra compter sur les réseaux de distribution et les forces de ventes de ses futurs partenaires mais conservera son savoir-faire en termes de production de l'amibe. De cette manière, la société s'assure la conservation d'une part importante de la valeur de sa technologie.

A partir de 2016, la société a commencé à explorer d'autres applications potentielles pour son amibe tout en continuant le développement de l'application biocide dans le traitement des eaux. Amoéba a pu démontrer en laboratoire que *Willaertia magna* C2c Maky était également en mesure d'empêcher la germination d'une vingtaine de champignons. La société a, par la suite, développé une formulation adaptée au marché de la protection des plantes.

Cette nouvelle formulation consiste en un broyat de l'amibe aussi appelé lysat d'amibe et a été validé dès les premiers tests en champ ou sous serre. Ces tests ont notamment démontré l'efficacité sur le mildiou de la vigne et de la pomme de terre et sur l'oïdium de la vigne. Par ailleurs, des tests en serre ont démontré que la poudre d'amibes lysées est également active contre la rouille de la féverole et la septoriose du blé.

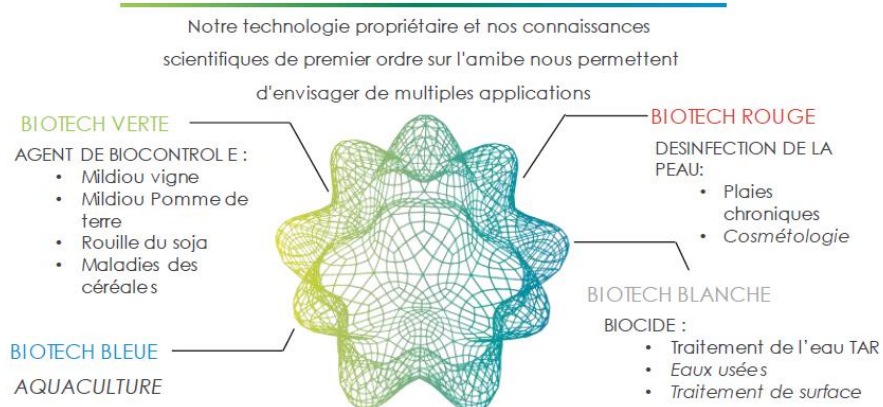
Enfin, la société développe actuellement son amibe dans le cadre d'une application dans les plaies humaines. Cette application reste encore à un stade précoce de développement et ne représente pas une priorité à ce stade. Les deux applications sur lesquelles se concentre Amoéba sont l'application dite de biocontrôle (protection des plantes) et l'application dite biocide (traitement des eaux). Nous décrivons l'une et l'autre de ces applications plus en détails plus tard.

Si la société n'avait initialement pas identifié le potentiel de *Willaertia magna* que dans l'application biocide pour les TAR (Tour Aéro Réfrigérantes), elle a su développer le potentiel de son amibe. En effet, comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, Amoéba est à présent devenue une plateforme technologique qui s'appuie sur son savoir-faire scientifique mais aussi industriel pour innover et mettre sur le marché des produits utilisables pour un large éventail d'applications.

A l'heure actuelle, la société concentre son modèle sur les biotechnologies blanches (industrielles) et vertes (agriculture et agroalimentaire), toutefois les propriétés biologiques de *Willaertia magna* sont également envisagées dans les biotechnologies rouges (santé, exemple les plaies chroniques) ou encore dans les biotechnologies bleues (marines). Par ailleurs, la société a également développé une expertise réglementaire que ce soit pour le biocide ou le bio contrôle en Europe mais aussi aux USA.

Le potentiel de Willaertia Magna dans toutes les formes de biotechnologies

AMOÉBA, une plateforme de recherche technologique

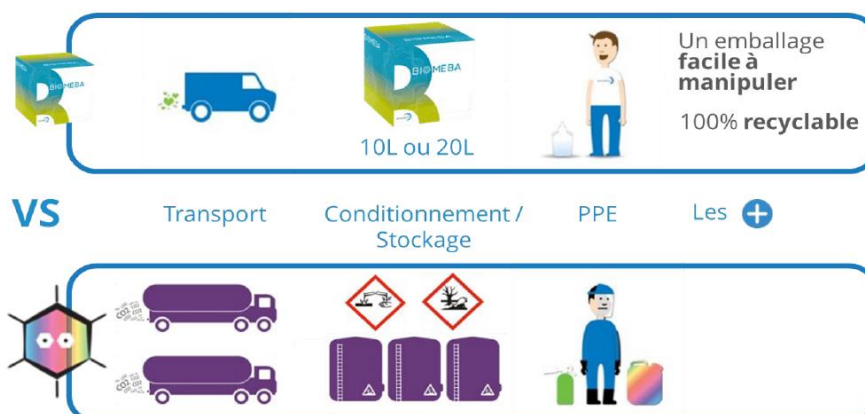


Source: Amoéba

Au cœur du savoir-faire d'Amoéba, nous retrouvons donc un micro-organisme unicellulaire qui a été isolé d'un environnement naturel. Le nom de cet organisme est *Willaertia magna* C2c Maky. Ce dernier est une amibe non pathogène que l'on retrouve dans notre environnement. C'est le fait d'être inoffensif pour l'homme mais avec des propriétés bactéricides et fongicides qui ont suscité l'intérêt d'Amoéba pour cet organisme.

En effet, *Willaertia magna* est sans classe de danger ni pour l'homme ni pour l'environnement et devrait permettre de facilement être identifié comme un substitut efficace aux produits chimiques dans le cadre des applications de biocide et de biocontrôle. L'origine naturelle de cette amibe permet également de simplifier son utilisation, contrairement aux produits chimiques dont la logistique est complexe du fait du caractère dangereux de leur utilisation que ce soit pour les éléments traités ou les utilisateurs. Par ailleurs, les biocides chimiques présentent d'autres inconvénients qui sont résolus par la technologie d'Amoéba: 1/ l'utilisation de produits chimiques est nocive pour l'environnement et 2/ les produits chimiques sont corrosifs pour les infrastructures.

Chaîne logistique Amoéba vs Biocide chimique



Source: Amoéba

Sur le schéma ci-dessus extrait de la présentation de la société on peut voir la simplicité d'utilisation conférée par le produit d'Amoéba comparé aux produits standards actuellement utilisés. L'exemple présenté est celui d'un industriel qui doit acheminer et stocker des milliers de litres d'acide sulfurique chaque année pour abaisser le pH de l'eau qu'il utilise dans le cadre de son activité. Biomeba (le produit biocide d'Amoéba), lui, ne nécessitera qu'une livraison par semaine de produit biologique dans des contenants de 10 à 20 litres. L'utilisation d'acide sulfurique n'est pas nécessaire et les anticorrosifs pourraient être abaissés de façon significative.

Si l'on s'intéresse à l'application de protection des plantes, la mise en solution du produit à partir d'une suspension concentrée assure à l'agriculteur/viticulteur une sécurité totale pour lui et son environnement. L'absence de résidus sur le fruit et dans le sol garantit une conduite responsable sur le long terme de son activité.

Enfin, l'utilisateur n'est pas contraint de porter de matériel de sécurité et peut facilement manipuler l'emballage pour finir par le recycler lorsqu'il n'en a plus l'utilité. Tous ces avantages proviennent essentiellement du fait que l'amibe d'Amoéba est d'origine naturelle et sans danger pour l'homme.

Amoéba est donc parvenu, en un peu plus d'une dizaine d'années, à faire transiter son modèle d'une société de traitement de l'eau à une plateforme technologique et industrielle capable de proposer des solutions dans un nombre important d'applications. A ce jour, les applications de biocontrôle et biocide se distinguent car elles sont les plus avancées d'un point de vue réglementaire. Toutefois, à un horizon plus lointain la société entend capitaliser sur sa connaissance de l'amibe et son outil industriel pour attirer des partenaires majeurs et développer de nouvelles applications à forte valeur ajoutée.

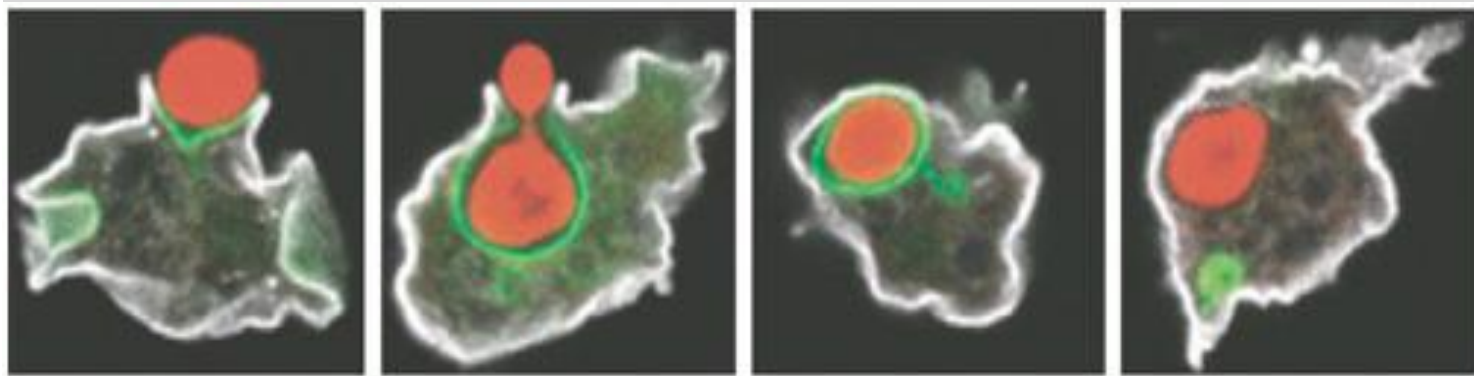
1.2. L'amibe, micro-organisme encore méconnu

Willaertia magna est un micro-organisme évoluant au sein des protistes. Nous pouvons considérer ce groupe comme étant à l'intersection des organismes les plus simples tels que les bactéries unicellulaires procaryotes et les organismes plus développées tels que les animaux et les végétaux multicellulaires eucaryotes. Ainsi, *Willaertia magna* C2c Maky est un organisme unicellulaire et eucaryote.

Les amibes ont la capacité de se déplacer et de se nourrir grâce à des pseudopodes, des déformations de leur membrane cellulaire qui leur permettent de ramper sur un support solide comme de nager dans un liquide. A ce titre, les amibes sont majoritairement des êtres aquatiques ou évoluant dans des sols humides.

Les amibes se nourrissent par phagocytose, elles entourent leur proie pour l'ingérer à l'intérieur de la cellule au sein d'une vésicule dans laquelle elle sera progressivement digérée. L'amibe est elle-même la proie des nématodes, qui sont à leur tour régulés par les vers de terre.

Phagocytose d'une cellule de levure (en rouge) par une amibe grâce à une membrane spéciale (en vert)



Source: Scitable, Nature

La première souche a été découverte en 1984 dans divers sols humides et eaux chaudes par F. De Jonckheere qui l'a renommée *Willaertia* en hommage au D^r Eddy Willaert et en a réalisé sa première description. Sa principale caractéristique est sa capacité à supporter les hautes températures, jusqu'à 44°C, ce qui en fait un organisme thermophile.

La souche C2C Maky de *Willaertia magna* a été découverte en 1998 dans les eaux thermales d'Aix-les-Bains. C'est un organisme commensal, c'est-à-dire qu'il bénéficie des ressources apportées par son environnement sans rien apporter en retour mais sans être nuisible, il n'est donc ni pathogène ni synergique.

Certaines amibes sont toutefois pathogènes comme *Naegleria fowleri*, surnommée "l'amibe mangeuse de cerveau", qui aboutit à la méningo-encéphalite amibienne primitive, une atteinte quasi-systématiquement létale. Également, certaines amibes sont détournées par leurs proies pour servir de réservoir et de vecteur. Ainsi, une fois ingérée, *Legionella pneumophila* se multipliera à l'intérieur de l'amibe qui la diffusera à de grandes distances. Ainsi, il est régulièrement mis en évidence la présence conjointe d'amibes et de légionelles lors d'épidémies de légionelloses impliquant des réseaux d'eau chaude sanitaire comme des tours aérorefrigérantes.

Enfin, d'autres amibes telles que *Willaertia magna* présentent un intérêt sanitaire par son caractère commensal et strictement prédateur de pathogènes. Ainsi, en étant à la fois inoffensif pour l'homme et prédateur de nombreuses souches microbiennes, *Willaertia magna* est une solution naturelle aux propriétés biocides qu'Amoéba entend déployer dans diverses applications sanitaires. Toutefois, c'est principalement sur les propriétés antifongiques de l'amibe lysée dans le domaine de l'agriculture que nous percevons le potentiel de la société.

1.3. 2022 a été un point de bascule réglementaire

La démarche d'Amoéba s'inscrit dans un environnement où l'urgence climatique et la lutte pour la préservation de l'environnement bat son plein. Il n'est aujourd'hui plus à prouver que la santé humaine est étroitement liée à l'écosystème dans lequel nous évoluons. Par ailleurs, l'utilisation intensive des agents chimiques est de plus en plus controversée puisqu'il a été établi une corrélation indéniable entre l'emploi de ceux-ci et la dégradation des ressources environnementales ainsi que de la santé publique, de manière indirecte. Cette prise de conscience a conduit aux débuts des années 2000 à l'initiative One Health, sous l'impulsion de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), de la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture), de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) et d'autres grandes institutions internationales, pour promouvoir une approche globale et intégrée de ces questions de santé et d'environnement.

Dans ce contexte, tout ce qui peut contribuer à préserver la disponibilité et la qualité de nos ressources clés, telles que l'eau, l'air, la nourriture, devient tout simplement déterminant. Réduire progressivement l'impact des traitements chimiques, notamment via des innovations alternatives rendues possibles par les biotechnologies, constitue un défi d'envergure. C'est dans ce cadre qu'Amoéba compte tirer son épingle du jeu en exploitant les nombreuses propriétés de son amibe.

En effet, la directive cadre sur l'eau adoptée en 2000 par l'Union européenne (directive 2000/60/CE) interdit l'utilisation des biocides chimiques. En effet, les industriels doivent contrôler leurs effluents et certaines substances dérivées des biocides actuels sont interdites ou régulées dans une décision de la Commission européenne. Il s'agit de la décision 2455/2001/CE du Parlement européen et du Conseil datant du 20 novembre 2001. Ce texte identifie les alkylphénols comme des substances dangereuses, plus précisément les nonylphénols et les octylphénols. Ces produits sont issus de l'isothionazole. Le chloroforme ou trichlorométhane est régulé et ne doit pas dépasser un certain seuil dans les eaux dites de surface et les eaux de surface intérieure. Cela concerne les rivières, les lacs et les masses d'eaux artificielles.

Les seuls biocides autorisés par l'Europe sont 1/ le chlore, 2/ le brome et 3/ l'isothionazole. Le chlore donne du chloroforme et l'isothionazole des alkylphénols. Le brome, lui, est utilisé en combinaison avec le chlore mais n'a pas d'action biocide suffisante pour être utilisé seul. Ces produits datent de 1916, 1960 et 1974 et sont donc particulièrement peu innovants. Les produits issus de ces biocides sont soit interdits soit fortement contrôlés, ce qui pose un problème d'application des textes puisque d'un côté les industriels doivent contrôler la présence de bactéries pathogènes dans leurs effluents et d'un autre côté ils doivent contrôler le rejet de résidus.

Toutefois, si l'opportunité est claire, le chemin est sinueux car l'identification de ces problématiques a naturellement donné naissance à un panel de réglementations. Ainsi, une société innovante telle qu'Amoéba doit, en plus du reste, être en mesure de répondre aux exigences réglementaires strictes pour être approuvée. Cette inflexibilité nouvelle, notamment en Europe, Amoéba en a fait les frais sur l'application biocide pour les eaux des TAR. En effet, la société a encaissé un certain nombre de refus d'approbation de sa solution malgré des résultats d'efficacité probants lors des tests.

Les embûches réglementaires ont débuté en avril 2018 lorsque le comité des produits biocides a rendu un avis négatif sur l'approbation de Biomeba en tant qu'agent biocide dans les TAR en Europe. Avis qui, en novembre 2018, a été suivi par la Commission européenne qui s'est exprimée pour la non-approbation de la substance active biocide Willaertia magna C2c Maky pour un usage de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication.

Par ailleurs, en août 2019, c'est au tour de l'EPA (Environmental Protection Agency) de s'exprimer en la défaveur d'Amoéba. Après examen du dossier, aucun danger pour la santé humaine ou l'environnement n'a pourtant été déterminé. Toutefois, sur la base des données du dossier, il n'a pas été possible de confirmer que le produit biocide contenant l'amibe Willaertia magna C2c Maky, lorsqu'il est utilisé conformément à la pratique communément reconnue, n'aura pas d'effets déraisonnables.

Plus particulièrement, il a été évoqué un potentiel "effet 'Cheval de Troie' par lequel l'amibe agirait comme un réservoir pour des bactéries pathogènes". En effet, certaines amibes sont connues pour permettre la survie et la multiplication de bactéries résistantes à la phagocytose. En effet, ces bactéries dites ARB (Amibes Résistant Bacteria), comme la légionnelle, non seulement prolifèrent chez certaines amibes, mais se protègent contre toute agression pouvant venir de l'extérieur comme les biocides chimiques.

Malgré tout, la société a eu l'opportunité de resoumettre son dossier en Europe à Malte et aux USA en 2021. Cependant, en mai 2021, l'autorité maltaise se montre à nouveau défavorable au biocide d'Amoéba. Les raisons évoquées sont que la substance active n'est pas susceptible de satisfaire aux critères d'approbation, considérant que l'efficacité innée n'a pas été suffisamment démontrée et qu'un effet cheval de Troie ne peut être exclu dans des conditions réalistes d'utilisation.

En novembre 2022, l'EPA a approuvé l'utilisation du lysat de W. magna aux États-Unis pour lutter contre les maladies fongiques des plantes dans l'agriculture. Dans le même temps, l'agence a confirmé que le lysat était exempté des limites maximales de résidus et de toute restriction quant à la date d'application du lysat sur les cultures, à condition qu'il soit appliqué conformément aux instructions d'utilisation et aux bonnes pratiques agricoles. La société doit maintenant obtenir l'approbation réglementaire pour les produits individuels contenant la substance active.

La succession d'échecs réglementaires a donné lieu au retrait des demandes d'approbation du biocide d'Amoéba au Canada et en Europe. Toutefois, décembre 2022, l'EPA a donné le feu vert à Biomeba pour un usage dans les systèmes de refroidissement fermés aux USA.

Si le parcours réglementaire de l'application biocide a été difficile, pour l'application de biocontrôle, c'est tout le contraire. Amoéba a démontré l'efficacité de son lysat d'amibe dans la protection des plantes début 2019 et est déjà couronnée de succès en 2022 avec un avis favorable en Europe et une autorisation de la substance active aux USA.

En avril 2022, l'Autriche a recommandé l'approbation de la substance active de biocontrôle pour une utilisation dans la protection des plantes au nom de l'UE. La société doit, à présent, faire approuver la recommandation au niveau de la Commission européenne et obtenir l'approbation réglementaire pour les produits contenant la substance active en vue de leur utilisation.

Le calendrier européen se déroulera de la manière suivante :

1. Revue par les pairs du dossier réglementaire évalué par l'Autriche (S1 2023).
2. Approbation définitive de la substance active par la Commission européenne (S2 2023).
3. Décision d'autorisation des produits contenant la substance active. L'homologation se fait donc en deux parties. Dans un premier temps c'est la substance active qui est évaluée, puis les produits finaux la contenant.

A noter que l'Autriche a classé la substance active comme à faible risque, qui pourrait réduire le temps d'évaluation des produits la contenant. Par ailleurs, nous pouvons supposer qu'aucune limite maximale de résidu ne sera retenue, comme c'est le cas aux USA. Cette limite correspond au seuil réglementaire de concentration de résidus de produits pesticides, au-delà duquel la commercialisation d'un produit alimentaire n'est plus autorisée.

De la même manière, en novembre 2022, l'EPA a approuvé l'utilisation du lysat d'amibe aux États-Unis pour lutter contre les maladies fongiques des plantes dans l'agriculture. Dans le même temps, l'agence a confirmé l'exemption de limite maximale de résidu ainsi que l'exemption de délai avant récolte pour le lysat de *Willaertia magna* C2c Maky lorsque les produits sont appliqués conformément aux instructions d'utilisation et aux bonnes pratiques agricoles.

A présent, les différentes formulations contenant le lysat de *Willaertia magna* C2c Maky feront toutes l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'EPA courant 2023, avec une autorisation de mise sur le marché attendue courant 2024.

L'application historique de *Willaertia magna* n'a malheureusement pas donné les effets escomptés en Europe malgré les différentes tentatives. Amoéba a toutefois su capitaliser sur sa connaissance scientifique de l'amibe pour trouver une nouvelle application qui prendra le relais de l'application biocide.

Celle-ci biocide n'est cependant pas abandonnée puisqu'une autorisation a été obtenue aux USA. Amoéba se concentre désormais sur l'application de biocontrôle mais compte valoriser son actif dans le biocide, soit en propre soit au travers de partenariats aux USA.

Les feux sont donc désormais au vert d'un point de vue réglementaire, ce qui propulse Amoéba dans la phase critique de scale-up de son outil de production.

2. L'application biocide

2.1. Rationnel de l'application

L'eau est une soupe qui contient de nombreux micro-organismes (bactéries, amibes ...). Cet écosystème fonctionne à l'image de tous les autres, il y a des prédateurs et des proies. D'une manière générale, les amibes ont tendance à se nourrir de bactéries. Cependant, certaines bactéries résistent au processus de digestion et sont donc stockées. L'amibe devient alors un cheval de Troie et est chargée en bactéries parfois pathogènes pour l'homme. En cas d'ingestion, ces amibes libèrent ces bactéries chez un hôte, celles-ci se développent et peuvent déclencher une maladie, la légionellose par exemple.

Ces amibes réservoirs ont des prédateurs, d'autres amibes dont *Willaertia Magna* c2c fait partie. Ces dernières vont donc attaquer ces amibes réservoirs pour se nourrir et détruire les bactéries qu'elles contiennent. *Willaertia Magna* devient donc un facteur d'élimination des bactéries pathogènes.

Le traitement de l'eau est un enjeu environnemental majeur. Les techniques utilisées pour éliminer les micro-organismes pathogènes sont centrées sur les biocides chimiques dont l'efficacité est contestée et dont l'utilisation est remise en cause par la directive cadre sur l'eau en vigueur depuis 2015. Ce texte impose un contrôle strict des effluents industriels et figurent sur cette liste interdite les produits dérivés des biocides chimiques traditionnels (chlore...). Ainsi, l'utilisation de ces produits chimiques devient complexe pour les industriels puisqu'ils doivent s'engager sur le retraitement des effluents. De plus, ce n'est techniquement possible que pour de petites installations industrielles. Par ailleurs, l'efficacité réelle de ces biocides chimiques est contestée. En effet, certaines études précisent que cette efficacité ne serait que de 0,5%. Ce problème d'efficacité serait lié à la présence d'un biofilm qui joue un rôle de barrière entre les micro-organismes et les produits chimiques.

La cause principale de l'inefficacité des biocides chimiques (le chlore, le brome et l'isothiazolone) réside dans leur incapacité à traiter le risque bactérien dans le biofilm. Le biofilm est un amas de bactéries qui se collent sur les tuyaux des réseaux d'eau et constitue une protection pour les bactéries et autres micro-organismes. Le biofilm constitue de fait le principal réservoir des bactéries pathogènes. A titre d'illustration, dans un réseau contaminé la proportion de légionelles présentes se répartit à plus de 95 % emprisonnées dans le biofilm et à moins de 5 % libres dans l'eau¹. Ainsi, même si le réseau est traité par des biocides chimiques, ils ne traitent finalement que 5% des bactéries, celles qui surnagent dans l'eau. La seule alternative viable consisterait à maintenir une concentration élevée de biocide chimique dans le réseau d'eau. Survient alors le problème de la toxicité de ces biocides chimiques pour l'homme et l'environnement.

2.2. *Willaertia magna*, le prédateur des biofilms

Willaertia Magna s'impose donc comme une solution biologique pertinente pour le traitement de l'eau en proposant une efficacité réelle d'élimination des micro-organismes pathogènes tout en répondant aux exigences réglementaires. Amoéba a mis au point un procédé industriel permettant la production à grande échelle de cette amibe. Il devient alors possible de traiter l'eau dans différents contextes (industriel, hôtellerie...) pour répondre à la fois à des exigences sanitaires clés et à des exigences réglementaires.

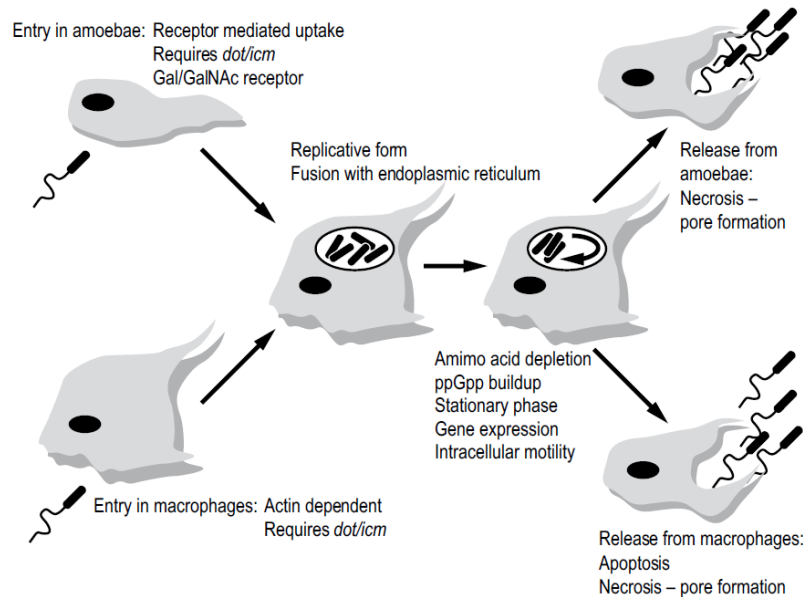
Amibes et bactéries : le mécanisme du cheval de Troie

Les bactéries sont parfois résistantes à la phagocytose. C'est le cas de *Legionella Pneumophila*, cette bactérie peut alors vivre au sein de l'amibe, bénéficiant ainsi de sa protection contre les agents extérieurs (biocide chimique par exemple). Il a ainsi été démontré dans plusieurs travaux académiques que ces bactéries résistent à la phagocytose. Ces pathogènes peuvent ainsi se développer librement dans l'amibe en attendant de pouvoir infecter un autre hôte.

A noter que ces bactéries résistent aussi à la forme "kyste" ce qui leur donne une protection supplémentaire en présence de biocide. En effet, en présence de ces biocides, les amibes passent sous la forme "kyste" pour se protéger et permettent ainsi aux bactéries de survivre. Il y a de nombreuses bactéries capables d'infecter une amibe et d'y survivre.

¹ Amoéba document d'enregistrement

Survie d'une bactérie au sein d'une amibe et son développement



Source: Fields, Benson & Besser (2002) – Legionella and prevention of Legionellosis – WHO 2007

Ce système de cheval de Troie rend l'élimination des bactéries pathogènes particulièrement complexe puisqu'elles sont protégées par des amibes qui sont elles-mêmes résistantes aux biocides chimiques connus.

L'un des aspects essentiels de *Willaertia magna* réside dans sa capacité naturelle à se nourrir de biofilm, cet amas de bactéries se déposant sur les tuyaux lors du passage de l'eau. Les propriétés de cette amibe ont notamment été mises en évidence par le professeur Pernin de l'université de Lyon, spécialiste mondial des amibes. Il semblerait qu'elles soient en mesure de se nourrir de bactéries pathogènes mais aussi d'autres amibes qui servent de forteresse à des bactéries pathogènes. Ces caractéristiques en font un biocide particulièrement efficace pour s'attaquer à tous les réservoirs de bactéries pathogènes, dans l'eau mais surtout dans le biofilm.

En plus d'avoir des propriétés biocides, cette souche d'amibe est présente naturellement dans l'environnement, ce qui réduit le risque néfaste sur l'environnement induit par son utilisation comme biocide.

Efficacité supérieure comparée aux biocides conventionnels



Source: Amoéba

Les propriétés biocides de *Willaertia magna* ont été brevetées par l'université de Lyon 1 Claude Bernard. Amoéba a acquis auprès de l'université la licence exclusive sur la totalité du brevet valable jusqu'en 2027.

Comme on peut le constater sur le schéma ci-dessus, la technologie mise au point par Amoéba permet d'éliminer 95% des bactéries présentes dans l'eau, les bactéries libres mais aussi et surtout, les bactéries contenues dans les biofilms ou les amibes résistantes aux biocides.

Willaertia magna apparaît donc comme une solution biocide idéale et nettement plus efficace que les biocides conventionnels dans le traitement des eaux des TAR. Si son efficacité a été démontrée, il subsiste toujours des interrogations quant à l'effet cheval de Troie potentiel que pourrait présenter cette solution.

2.3. Le marché des TARs

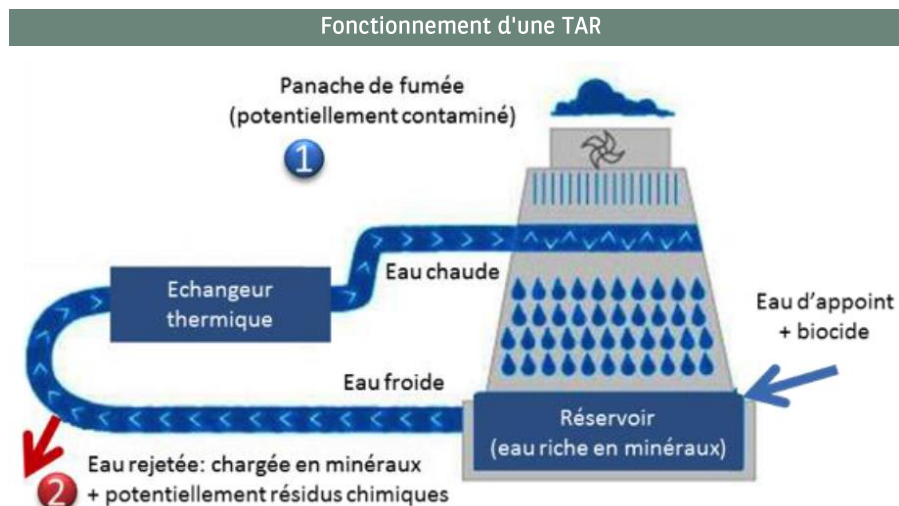
Le marché du traitement de l'eau dans son ensemble pourrait être estimé à plus de 20Md€ (source société). Cela comprendrait les TAR (Tour Aéro Réfrigérantes) industrielles et liées aux centrales nucléaires, l'industrie agro-alimentaire, papetière, les réseaux d'eau potables et le secteur sanitaire.



Source: Amoéba

Le marché sur lequel la société s'est initialement penchée est celui des tours aéroréfrigérantes, aussi appelées tours de refroidissement, dans le domaine industriel. Une TAR est un dispositif qui permet le refroidissement des eaux industrielles. C'est le moyen le plus efficace et le plus économique pour cette fonction. Les TAR sont communément utilisées dans l'industrie et dans les centrales nucléaires.

Les TAR refroidissent l'eau d'un circuit en la vaporisant dans un flux d'air. Cette vaporisation facilite l'échange thermique de façon très efficace mais dégage aussi un nuage de vapeur d'eau. Cependant, si ce nuage de vapeur s'avère contaminé par des souches bactériennes telles que la légionnelle les conséquences peuvent être désastreuses puisqu'elles seront libérées directement dans l'air. Ainsi, pour prévenir tout incident de ce genre, les circuits d'eau sont traités avec des biocides chimiques.



Source: Amoéba

Les industriels se trouvent confrontés à un dilemme. D'une part, ils doivent à tout prix prévenir la contamination des eaux et d'autre part, ils doivent faire attention à ne rejeter aucun agent chimique dans l'environnement, ce qui revient à ne pas utiliser de biocides chimiques.

C'est donc sur ce créneau qu'Amoéba souhaite positionner l'application biocide de son amibe vivante.

Selon la société, il existerait en Europe un total de 200 000 TAR. Ce qui donne un total de 489 Mm³ d'eau qui doivent être traitées chaque année. A noter qu'avec 1L de Biomeba, la société estime pouvoir traiter environ 100m³. Ainsi avec un prix de 100€ le litre, le marché potentiel européen s'élèverait à 479M€. La société estime que son biocide biologique sera vendu de l'ordre de 30% plus cher que les biocides chimiques engendrant de fait une augmentation de la taille du marché global des biocides.

Le marché des TAR à l'échelle mondiale est résumé dans le tableau ci-dessous extrait du document d'enregistrement de la société :

Marché mondial du traitement des eaux dans les TARs

	Nombre de TAR	Volume d'eau à traiter en m3	Nombre de m³ de biocide biologique correspondant	Valeur marché TAR pour Amoéba en M euros
Europe	200 000	478 000 000	4 789	479
USA	220 000	526 000 000	5 268	527
Reste du monde	300 000	718 000 000	7 183	718

Source: Amoéba

Le marché potentiel de l'application biocide est donc très important. Toutefois, comme évoqué dans la partie réglementaire ci-dessus, la société a rencontré de nombreux obstacles aux niveaux européen et canadien. Les autorités évoquent un risque trop important d'effets indésirables non identifiés liés notamment au potentiel effet cheval de Troie dont pourraient bénéficier les pathogènes au sein des amibes. La société a essuyé deux refus de la part de l'Europe. Elle a donc décidé de retirer son dossier de demande concernant cette application.

Les USA ont en revanche approuvé l'utilisation de l'amibe de la société Amoéba dans les tours de refroidissement fermées en décembre 2022. Théoriquement, le marché biocide américain est toujours ouvert pour Amoéba. Toutefois, au regard du potentiel qui existe dans la deuxième application, le biocontrôle, la société n'en fait pas sa priorité pour le moment. Amoéba cherchera à valoriser cette application dans les années à venir notamment au travers de la conclusion d'un partenariat avec un acteur national.

Ainsi, s'il est selon nous important de comprendre l'activité historique et d'avoir en tête son potentiel toujours présent, nous n'incluons pas l'application biocide à notre modèle de valorisation. Nous la considérons comme un upside potentiel à notre scénario.

3. L'application de biocontrôle

3.1. Besoin non satisfait

Comme indiqué précédemment, *Willaertia magna* est un constituant de la chaîne trophique des sols et donc un acteur indispensable de la biodiversité nécessaire à l'équilibre des écosystèmes agricoles.

Rappelons que les services écosystémiques rendus par la nature rendent possible l'agriculture, l'élevage et la pêche, mais sont actuellement menacés par la surexploitation des ressources naturelles. Des entités supranationales telles que la FAO ou nationales comme la France encouragent actuellement la transition d'une agriculture conventionnelle, majoritairement monoculture et recourant à de nombreux agents phytosanitaires chimiques, vers une agriculture plus respectueuse de l'environnement.

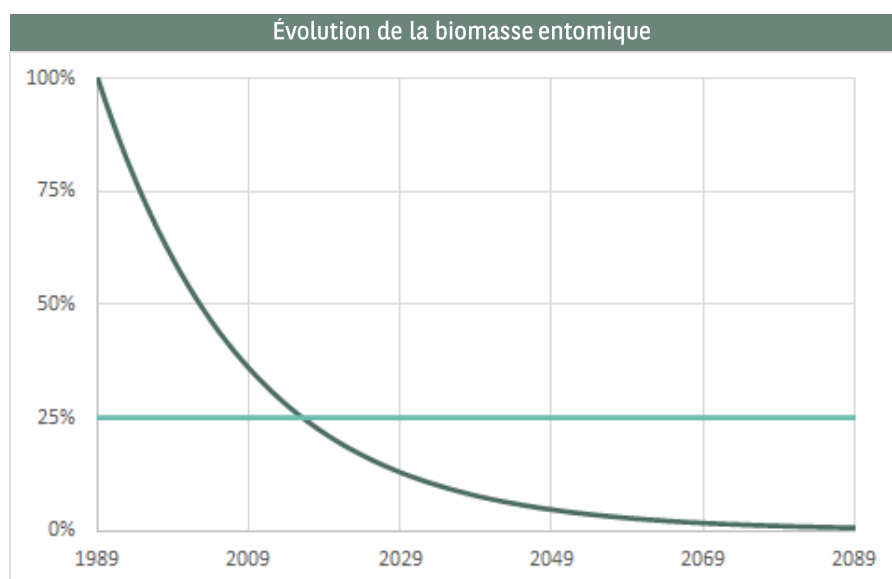
Les traitements, communément appelés pesticides, sont principalement chimiques. Ces derniers ont été développés au 20^e siècle et ne répondent plus aux problématiques actuelles. Ainsi, une nouvelle classe d'agents rendant les mêmes services tout en préservant l'environnement est appelé par les autorités comme par la population.

Ainsi, nous pouvons comparer l'évolution des chimiothérapies vers les biothérapies à la transition agricole depuis des traitements chimiques vers des traitements biologiques. Ce nouveau domaine, s'appelle le « biocontrôle », en opposition aux traitements « conventionnels ».

Sur le plan industriel, le biocontrôle est moins indiqué car l'usage de produits conventionnels reste limité à un environnement restreint. En effet, les mesures contrôlant leurs effluents les isolent quasiment du milieu naturel.

Baisse de la biodiversité et conflit entre agriculteurs

Une étude publiée en 2017² et réalisée en Allemagne établit qu'environ 75% de la biomasse entomique (insectes) a disparu en 27 ans, soit une baisse annuelle de -5%. En rythme constant, la biomasse attendue en 2089 ne représentera que 0,60% de la biomasse initiale de 1989 qui avaient déjà commencé à diminuer depuis l'ère préindustrielle. Il est ainsi indispensable d'inverser la tendance afin dans un premier temps d'enrayer la baisse constante des populations d'insectes et ensuite de rétablir ces populations.



De 1989 à 2016 : Baisse constatée (-5% annuelle). De 2016 à 2089 : Baisse estimée à rythme constant
Le seuil de 25% correspond au niveau de biodiversité établi en 2016, comparé à 1989.

Source: Portzamparc

² Hallmann CA, Sorg M, Jongejans E, Siepel H, Hofland N, et al. (2017) More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas. PLOS ONE 12(10): e0185809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185809>

Ainsi, le gouvernement français, après avoir réintroduit l'usage de néonicotinoïdes, a dévoilé un plan évaluant l'usage des pesticides afin d'équilibrer leurs usages, en restreignant notamment leur épandage 2h avant et 3h après le coucher du soleil.

Scandales sanitaires et prise de conscience

L'ONU relève environ 1 000 pesticides différents, les plus anciens et plus toxiques sont aujourd'hui retirés de la vente, tel que le DDT.

Néanmoins, de nombreux scandales sanitaires émaillent régulièrement l'actualité, notamment l'affaire du chlordécone, un insecticide interdit dès 1977 aux USA mais maintenu jusqu'en 1993 aux Antilles françaises sous la pression des producteurs de bananes. Bien que 30 ans se soient écoulés depuis son interdiction, ses effets se font encore ressentir et l'eau potable doit être filtrée en Guadeloupe pour éviter toute contamination. *Le Monde* relève d'ailleurs qu'en 2018, une défaillance dans le processus de filtration a entraîné une forte élévation du taux de chlordécone aux robinets des populations.

Rappelons également que le Gaucho de Bayer, un néonicotinoïde composé d'imidaclopride a été provisoirement interdit en France en 1992 dans le traitement des tournesols³ avant d'être totalement prohibé 21 ans plus tard par l'Union européenne⁴.

Plus récemment l'Union européenne a banni en 2020 le Chlorothalonil, considéré comme "2B Possible carcinogen" (IARC, International Agency for Research on Cancers)⁵. Vendu sous le nom Bravo par Syngenta, cet antifongique à large spectre était indiqué pour 65 cultures et 125 maladies, notamment celles combattues par Amoéba. Le Mancozeb a également été banni par l'UE pour les mêmes motifs bien que l'IARC ait abaissé le risque du produit de 2B à "3 Agent not classifiable as to its carcinogenicity to humans"⁶.

En revanche, le glyphosate, sous l'appellation commerciale Roundup, de Monsanto, racheté par Bayer, est considéré comme cancérigène probable par le Centre international de Recherche sur le cancer (CIRC) et comme 2A Probably carcinogenic to humans par l'IARC⁷, mais sera néanmoins encore autorisé en Europe jusqu'à fin 2023. Aussi, en l'absence de solution alternative viable, il n'est pas impossible que l'usage du produit soit étendu.

Au regard des récentes interdictions et exceptions, des alternatives crédibles aux pesticides semblent être la condition critique à la transition effective d'un modèle dévastateur à un modèle vertueux.

Transition agricole par voie réglementaire

La transition agricole s'établit d'une part en restreignant progressivement l'usage de solutions conventionnelles tout en augmentant l'usage de solutions naturelles. Actuellement, les solutions 100% naturelles, dites « bio » ne permettent pas d'atteindre le même rendement que les solutions conventionnelles, avec pour conséquence une hausse des coûts et in fine des prix de ventes, excluant de fait une grande partie des populations. Ainsi, le déploiement progressif de solutions naturelles en association avec les solutions conventionnelles est l'option retenue par de nombreux acteurs.

Au niveau européen, le Green Deal adopté en juin 2022⁸ a pour priorités d'abaisser les émissions de gaz à effet de serre de 55% d'ici 2030 pour rejoindre les niveaux de 1990, mais également, de restaurer les écosystèmes endommagés par l'agriculture d'ici 2050. Ainsi, la Commission européenne vise une diminution de 50% de l'usage de pesticides d'ici 2030 afin de rétablir la biodiversité européenne à travers l'application de règles strictes telles que l'adhésion par les professionnels à l'IPM (Integrated Pest Management) dans laquelle l'usage de méthodes

³ Catherine Bernard, Le Gaucho, reconnu tueur officiel des abeilles, Libération, 2000. Disponible sur : https://www.liberation.fr/societe/2000/10/09/le-gaicho-reconnu-tueur-officiel-des-abeilles_339994/. Consulté le 27/03/2023.

⁴ Règlement d'exécution (UE) no 485/2013 de la commission du 24 mai 2013. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0485&from=FR>. Consulté le 27/03/2023.

⁵ Mozzachio AM, Rusiecki JA, Hoppin JA, et al. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. *Environ Res.* 2008;108(3):400-403. doi:10.1016/j.envres.2008.07.018

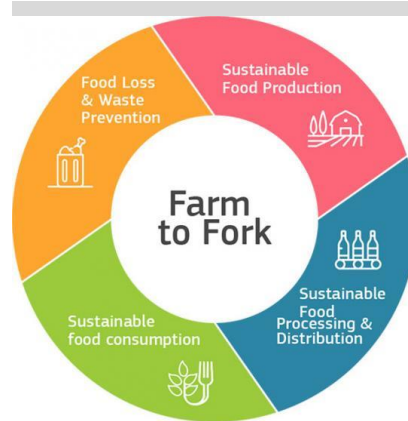
⁶ Cocco P. Time for Re-Evaluating the Human Carcinogenicity of Ethylenedithiocarbamate Fungicides? A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):2632. Published 2022 Feb 24. doi:10.3390/ijerph19052632

⁷ IARC Monograph on Glyphosate, OMS, 2016. Disponible sur <https://www.iarc.who.int/featured-news/media-centre-iarc-news-glyphosate/>. Consulté le 27/03/2023

⁸ Green Deal: pioneering proposals to restore Europe's nature by 2050 and halve pesticide use by 2030, Commission Européenne, 2022. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_3746. Consulté le 27/03/2023.

alternatives de biocontrôle sera envisagé prioritairement face aux pesticides chimiques qui seront réservés à un usage en dernier ressort.

La stratégie Farm 2 Fork⁹, partie intégrante du Green Deal visant à développer une agriculture équitable et respectueuse de l'environnement, a ainsi comme objectif final de réconcilier nos besoins alimentaires avec les capacités de la planète et s'articule autour des 4 axes illustrés ci-dessous :



Source: European Commission

Seront également bannis de toutes les zones sensibles (parcs, écoles...) les pesticides chimiques. Afin de promouvoir le développement de méthodes de biocontrôle, la Commission soutiendra la transition en favorisant le déploiement de ces méthodes sur le marché commun.

En France, le plan Ecophyto affiche également l'ambition de réduire de 50% le recours aux produits phytopharmaceutiques mais d'ici 2025, en avance sur la feuille de route européenne. C'est dans cet agenda que s'inscrit Amoéba qui vise à rejoindre l'arsenal phytosanitaire des agriculteurs aux cotés de produits conventionnels.

3.2. Les produits de la transition et leurs cibles

Les produits de biocontrôle

Ces produits sont d'origine biologique, sous leur forme vivante ou inerte. Ils appartiennent à la faune mais aussi au monde microbien comme les amibes. Employés vivants ou morts, ces organismes sont exploités pour leur capacité de prédateur, parasite, compétiteur, ou pour leurs propriétés pathogènes.

Sur la base de leur nature, nous pouvons relever 4 types de produits de biocontrôle :

- Les micro-organismes tels que les bactéries et les amibes d'Amobéa.
- Les macro-organismes tels que les coccinelles.
- Les substances chimiques et minérales d'origine naturelle comme le cuivre de la bouillie bordelaise.
- Les médiateurs chimiques qui tuent, inhibent ou ralentissent la croissance d'un organisme.

Ces médiateurs sémio-chimiques émis par un organisme émetteur, sont regroupés dans trois grandes classes de messagers :

- Les phéromones qui attirent un organisme récepteur, principalement de sexe opposé à des fins de reproduction.
- Les allomones, qui modifient le comportement d'un organisme récepteur en faveur de l'émetteur, tels que les antibiotiques qui perturbent leur croissance ou les antixénotiques qui les éloignent.

⁹ Farm to Fork strategy, Commission Européenne, 2022. Disponible sur https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/farm-fork-strategy_en Consulté le 27/03/2023.



Source: Plant Science Today

- Les kairomones qui apportent cette fois un avantage à l'organisme récepteur tel que l'odeur dégagée par une proie. Également, de nombreux composés participent aux défenses sémio-chimiques, tels que les phlorotannins ou les alcaloïdes pour les plus connus.

A ce jour, ces métabolites sont exploités comme nutriment, comme traitement médical, ou sont détournés comme stupéfiant. Leur emploi à des fins phytosanitaires dans l'agriculture à échelle industrielle débute et Amoéba a comme ambition de s'imposer comme un acteur essentiel de ce secteur naissant.

Les cibles

Les produits conventionnels et de biocontrôle interviennent sur 4 types de nuisibles :

- Les herbicides (mauvaises herbes).
- Les insecticides (arthropodes tels que les insectes et les araignées).
- Les fongicides (champignons).
- Les parasitocides (vers parasites).

Le remplacement des produits chimiques par des produits biologiques impose de comprendre les interactions globales entre ces organismes constituant la biodiversité agricole et la culture d'intérêt. En modifiant l'équilibre écologique du milieu par l'ajout ou par l'augmentation d'une population de prédateurs ou émettrice de messagers sémio-chimiques, il sera possible d'obtenir l'effet escompté qui est le contrôle d'une population d'organismes nuisibles à la culture.

Ainsi, les lysats de *Willaertia magna*, aux propriétés antifongiques démontrées lors de nombreux essais en plein champ, seront destinés aux maladies impliquant un champignon tel que le mildiou et la rouille.

3.3. Les maladies cryptogamiques et les fongicides

Les maladies fongiques appelées cryptogamiques sont causées par des champignons parasites à la plante. Ralph Dean et al recensent en 2012, les 10 champignons pathogènes les plus importants, responsables des mildious, des rouilles ou encore des oidiums, trois maladies regroupant plusieurs origines pathogènes différentes. Les cultures concernées peuvent être de plein champ telles que les cultures céréalières ou de légumineuses/ oléagineuses, mais aussi maraichères, les arbres fruitiers, et enfin les vignes.

Amoéba évalue actuellement son lysat d'amibe dans de nombreuses cultures et diverses pathologies, mais s'est initialement concentré sur le mildiou de la vigne et la rouille des céréales dont nous détaillons ci-dessous les mécanismes et les réponses conventionnelles.

Le mildiou (downy mildew)

Le mildiou est un terme générique regroupant différentes souches de pseudos-champignons (classe oomycètes) qui s'attaquent à de nombreuses cultures maraichères, céréalières ainsi qu'à la vigne et occasionnent des pertes à la fois quantitatives et qualitatives. Cette maladie se caractérise par la présence de taches brunes ou de moisissures blanches sur les fruits et les feuilles.

Mildiou sur vigne, pomme de terre, tomate et melon



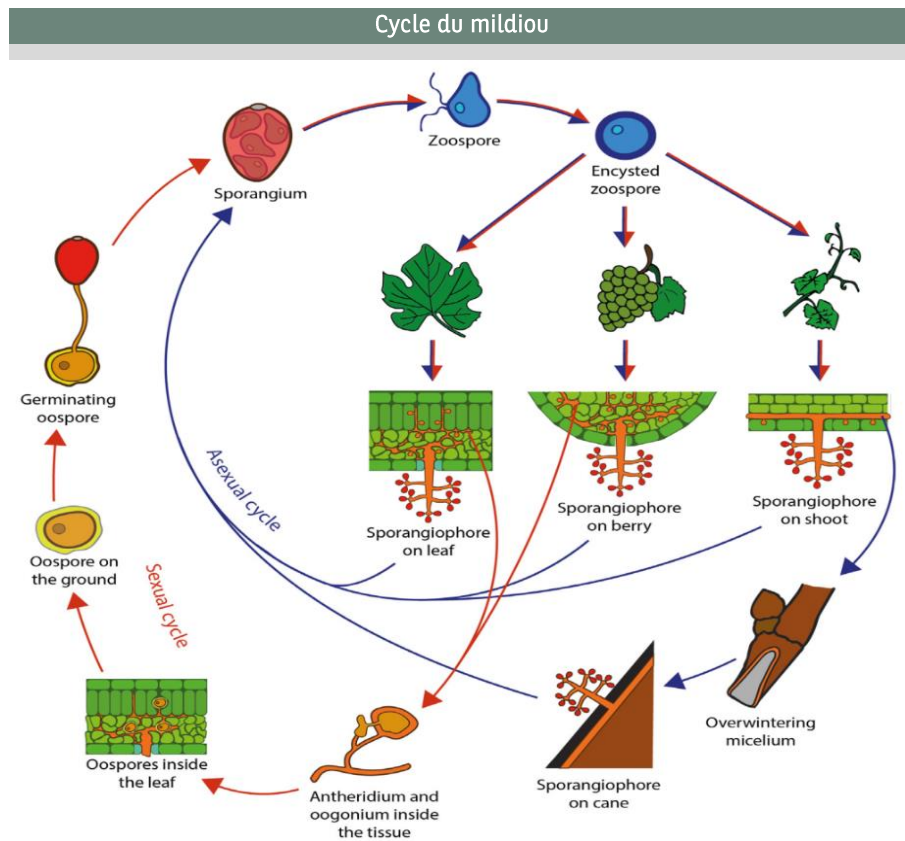
Source: Portzamparc

Le cycle de la maladie débute à l'automne, lorsque des gamètes mâles et femelles se rencontrent dans les feuilles infectées pour former des oospores (les œufs du mildiou). Ces feuilles mortes se décomposent et les oospores ruissèlent sur les sols et se dispersent dans les cultures. Ils sont résistants au froid (jusqu'à -20°) et se conservent idéalement dans les sols humides et les flaques d'eau. D'où la recommandation ambivalente aux agriculteurs de drainer régulièrement les champs mais également d'éviter toute éclaboussures des cultures.

La maladie se développe au printemps, par temps humide alterné de températures douces (17-25°C). Une fine couche d'eau de pluie ou de rosée sur les plantes est la condition indispensable à la germination des oospores en zoospores, dotées de caractéristiques aquatiques leur permettant de se déplacer sur les tissus végétaux afin de les infecter à travers leurs stomates. C'est la contamination primaire, issue du cycle sexué.

Une fois dans la plante, le mildiou se développe sous forme de mycélium (filaments) en envoyant des suçoirs à l'intérieur des cellules. Les premiers symptômes sont visibles sous forme de tâches sur la face adaxiale (extérieure) des feuilles. Dans le même temps, le mildiou produit des spores qui s'échappent par la face abaxiale (intérieure) des feuilles, caractérisée par un feutrage blanc. Ces spores sont ensuite disséminées par le vent et par les pluies. C'est la contamination secondaire, suivant un cycle asexué.

Les organes riches en eau, azote et sucre, soit les organes en croissance, sont les plus sensibles, et sont également plus nombreux au printemps. Les étés caniculaires font en revanche régresser la maladie qui ne tolère pas les températures supérieures à 30°C et les périodes sèches.



Source: Velasquez-Camacho L, Otero M, Basile B, Pijuan J, Corrado G. Current Trends and Perspectives on Predictive Models for Mildew Diseases in Vineyards. *Microorganisms*. 2023; 11(1):73. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010073>

La bouillie bordelaise est le plus efficace traitement et se compose de cuivre et de chaux éteinte, en vigueur depuis la fin du XIX^e siècle dans le Médoc. Près de 150 ans plus tard, ce fongicide chimique n'a toujours pas d'alternative et l'Union européenne a renouvelé son approbation le 13/12/2018¹⁰ pour sept ans soit jusqu'à fin 2026. Toutefois, dans un esprit de sortie progressive des traitements conventionnels, celle-ci a abaissé la dose maximale de cuivre à 28 kg/ha sur la

¹⁰ Règlement d'exécution (UE) 2018/1981 de la commission du 13 décembre 2018. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1981&from=EN>. Consulté le 27/03/2023.

période, soit une moyenne de 4 kg/ha/an (contre 6 kg/ha/an auparavant), accompagnée d'un lissage autorisant un dépassement de la moyenne annuelle en cas d'épisode sévère de mildiou.

Les principaux effets indésirables de la bouillie bordelaise sont une accumulation dans les sols, le développement de résistances par les champignons, et la présence de résidus dans les récoltes. Également, ce traitement est spécifique au mildiou et de nombreux agriculteurs recherchent des produits efficaces contre d'autres classes de champignons tels que les ascomycètes (oïdium, powdery mildew), les deutéromycètes, et les basidiomycètes (Rouilles), également ciblés par Amoéba.

La rouille (rust), le fléau des céréales

La rouille est également un terme générique qui regroupe différents champignons appartenant à la classe des basidiomycètes. En revanche, leurs cibles sont uniquement céréalières, telles que le blé ou l'orge.

La rouille brune nécessite les mêmes conditions météorologiques que le mildiou, tandis que la rouille jaune se développe à une température optimale plus basse, d'environ 10°C. Alors que le mildiou et la rouille brune se développent au printemps, la rouille jaune apparaît à la sortie de l'hiver, dès l'apparition d'un épi de seulement 1 cm.



Source: Portzamparc

Deux principaux traitements phytosanitaires existent. Les Strobilurines inhibent la chaîne respiratoire et représentent 23 à 25% des ventes de fongicides agricoles. Le produit original a été isolé du champignon *Strobilurus tenacellus* en 1977. Ce métabolite agit comme allomone en inhibant la germination des champignons concurrents afin de conserver l'exclusivité d'une source de nourriture. Déployés depuis 1997, de grands industriels tels que BASF, Bayer et Syngenta ont breveté des dérivés synthétiques aux propriétés fongiques semblables mais présentant des niveaux supérieurs de toxicité et une meilleure résistance aux UV. Bien que d'origine biologique, les Strobilurines sont aujourd'hui des produits synthétiques et conditionnés de manières isolées. Ainsi, leur effet vise spécifiquement une cible sur le champignon, le cytochrome B, mais celui-ci se défend en mutant légèrement le gène codant le site de liaison du cytochrome avec les Strobilurines.

Les triazoles, dont le premier élément, le Fluconazole, a été découvert en 1981 par Ken Richardson alors qu'il dirigeait une équipe de recherche au laboratoire Pfizer, était destiné à une indication médicale. Par la suite, de nombreux dérivés à usage agricole ont été développés par BASF, Bayer, Sandoz, DuPont. Les triazoles agissent principalement en inhibant la production d'ergostérol, un métabolite indispensable à la croissance membranaire des nouvelles cellules. Il est aussi relevé de nombreuses résistances, ce qui aboutit régulièrement à la découverte de nouvelles générations de triazoles, actuellement la troisième.

3.4. La solution d'Amoéba à base de lysats d'amibes

Bien que le mildiou de la vigne et la rouille du blé font partie des marchés les plus larges du biocontrôle, l'entreprise cible également les cultures maraichères ainsi que la pomme de terre, le riz, la banane et les cultures de champs tel que le soja ou céréalières avec le blé.

Une approche de contact, non systémique ni pénétrante

De nombreux produits phytosanitaires conventionnels pénètrent à l'intérieur de la plante et sont pour certains diffusés dans l'ensemble des organes à travers la sève. Les micro-organismes de biocontrôle sous forme vivante ou de lysat sont d'une part d'un volume trop important pour entrer dans la plante, et leurs médiateurs chimiques sont produits en trop faible quantité pour que nous envisagions leur diffusion dans la plante. Ainsi, leur mécanisme est de contact et leur effet local.

Ce mécanisme confère un excellent profil de risque pour le consommateur, prévenant toute présence de résidus du produit dans les récoltes comme en bout de chaîne dans l'assiette des consommateurs.

Mécanismes d'action

Dans le cadre des programmes fongicides, les produits de biocontrôle déployés sont majoritairement des micro-organismes tels que les bactéries, les levures ou d'autres champignons, tous inoffensifs pour la culture.

L'activité fongicide revêt plusieurs mécanismes d'action :

- Antagoniste, où le biocontrôle entre en compétition spatiale et nutritionnelle avec le nuisible.
- Parasite, une forme de prédation.
- Antifongique où le biocontrôle produit une substance spécifiquement toxique pour le champignon.
- Eliciteur, où le biocontrôle produit une substance qui stimulera la plante et qui produira en réponse des substances de défense envers le nuisible.

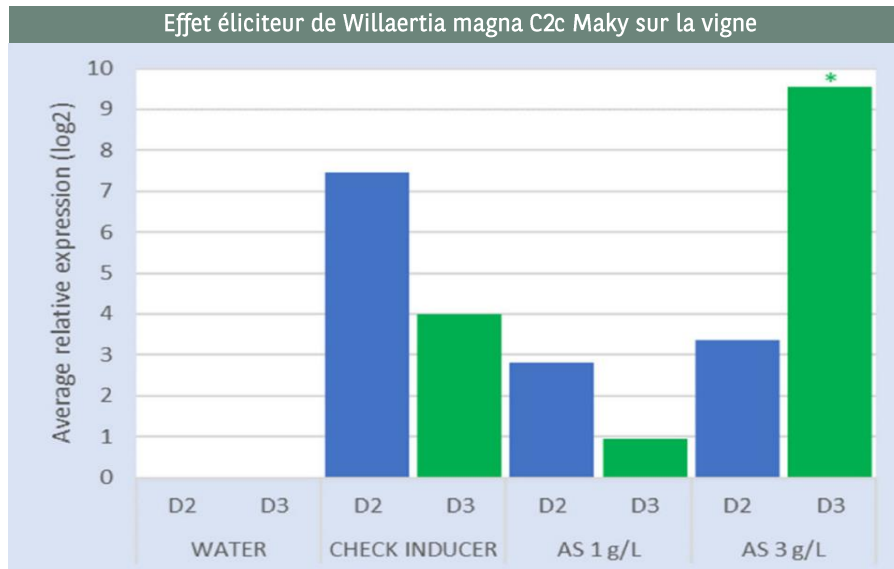
Les deux premiers mécanismes impliquent un emploi vivant du micro-organisme alors que les deux derniers (antifongique et éliciteur) peuvent inclure son usage mort ou même limité à la synthèse chimique de la molécule antibiotique ou élicitrice. Dans le cas d'Amoéba, les lysats d'amibe morts, renvoient à l'activité antifongique et élicitrice uniquement.

Deux mécanismes d'intérêts : Eliciteur et Fongicide

Les lysats de *W magna* C2c Maky ont la double propriété de stimuler les défenses naturelles de la plante tout en inhibant le développement du champignon nuisible. Ces propriétés ont été démontrées dans l'étude réalisée par Amoéba et publiée en 2020 dans le journal *Plants* portant sur la vigne et le champignon *Plasmopara viticola* responsable du mildiou.

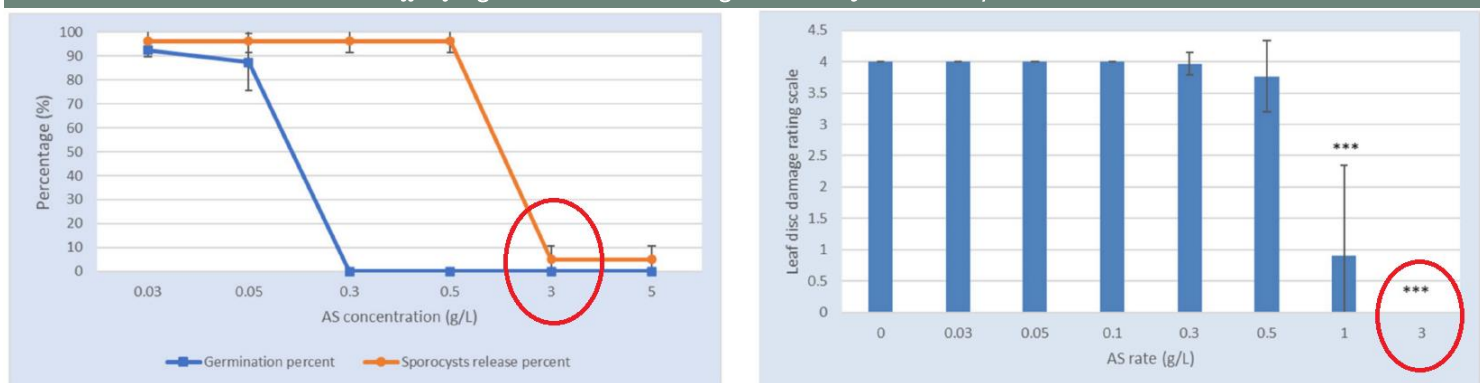
Lorsqu'un organisme est attaqué, celui-ci active une série de défenses aboutissant à la production de métabolites toxiques pour le nuisible. Il est possible d'activer ces défenses même en l'absence de danger avec une substance d'intérêt tel que *W magna* C2c Maky sous forme de lysat, c'est l'effet éliciteur, que l'on peut comparer à une forme de vaccination continue. Ainsi, la plante aura déjà ses défenses actives et sera prête à se défendre immédiatement contre l'attaque d'un nuisible. Le graphique ci-après représente l'expression des gènes de défense de la vigne spécifiquement activés par la signature protéique du nuisible, à deux et trois jours, contre témoin négatif (water) et témoin positif (check inducer). Nous observons une induction significative des gènes de défense de la plante au troisième jour à une concentration de 3g/l de lysat d'amibes.

Le second mécanisme porte sur l'inhibition de la libération des spores du champignon à 0,3 g/l et de leur germination à 3 g/l (figure de gauche). Ces inhibitions ont pour conséquence la préservation complète des feuilles de vigne à 3 g/l (figure de droite). Toutefois, en l'absence de connaissances précises sur les mécanismes de défense de *Willaertia magna*, l'entreprise formule l'hypothèse que les amibes produisent des métabolites aux propriétés antimicrobiennes sans davantage d'information sur leur nature chimique.



Source: Demanèche S, Mirabel L, Abbe O, Eberst JB, Souche JL. A New Active Substance Derived from Lyzed *Willaertia magna* C2c Maky Cells to Fight Grapevine Downy Mildew. *Plants (Basel)*. 2020;9(8):1013. Published 2020 Aug 11. doi:10.3390/plants9081013

Effet fongicide de Willaertia magna C2c Maky sur *Plasmopara viticola*



Source: Demanèche S, Mirabel L, Abbe O, Eberst JB, Souche JL. A New Active Substance Derived from Lyzed *Willaertia magna* C2c Maky Cells to Fight Grapevine Downy Mildew. *Plants (Basel)*. 2020;9(8):1013. Published 2020 Aug 11. doi:10.3390/plants9081013

Un traitement uniquement préventif pour réduire l'IFT

Ce double mécanisme antifongique et éliciteur de contact permet un traitement uniquement préventif mais en aucun cas curatif. En effet, de nombreux champignons pathogènes se développent à l'intérieur de la plante et nécessitent des traitements phytosanitaires systémiques.

L'Indicateur de Fréquence de Traitement (IFT) correspond au nombre de doses de produits phytosanitaires appliquées pendant une saison par hectare de culture. Le ministère de l'agriculture en France calcule des IFT de référence chaque année pour les agriculteurs afin de leur permettre d'évaluer leurs progrès en termes de réduction d'utilisation de produits phytosanitaires.

Les outils de biocontrôle étant d'une efficacité encore relative, leur but est d'intégrer le mix phytosanitaire pour diminuer le poids des produits conventionnels, ce qui sera mesuré par une baisse de l'IFT. À titre d'exemple, Amoeba revendique entre 50% et 80% d'efficacité en champ, contre quasiment 100% pour la bouillie bordelaise considérée comme le "best available treatment". Sur le plan des IFT, le Rhapsody de Bayer permet une économie moyenne d'IFT de 0,66 dans le contrôle du Sclerotinia sur le colza, soit une baisse de 25% de produits phytosanitaires en considérant un IFT de référence de 2,60 comme relevé dans le rapport établi en 2010 par la mission parlementaire portant sur le biocontrôle.¹¹

¹¹ Le bio-contrôle. 15 recommandations pour soutenir les technologies vertes. 2010. Disponible sur : https://agriculture.gouv.fr/sites/default/files/documents/pdf/le_biocontrole_Rapport_Herth_web_mail.pdf. Consulté le 27/03/2023

Principales cultures et maladies évaluées par Amoéba

Crop	Pest target	Products	Results	Comments
Grape 2021 Italy	Mildiou <i>Plasmopara viticola</i>	Untreated control	55,7-43%	Using amoeba product provided a good control alone slightly inferior to standard copper.
		Standard copper	83-85%	
		APX12 (Amoeba product)	69-73%	
Grape 2022 France	Mildiou <i>Plasmopara viticola</i>	Untreated control	38.0%	Association of amoeba product with half dose rate of copper improved the efficacy compared to half dose of copper alone.
		Standard copper	55.7%	
		Standard copper 1/2	32.6%	
		AXP12 + standard copper 1/2	66.0%	
Grape 2021 France	Oïdiums <i>Erysiphe necator</i>	Untreated control	55-59%	Using amoeba product provided a good control alone slightly inferior to standard sulphur.
		Standard sulphur	86-94%	
		APX12 (Amoeba product)	78-81%	
Grape 2022 France	Oïdiums <i>Erysiphe necator</i>	Untreated control	26,6-27,7%	Using amoeba product provided a good control alone with medium efficacy and inferior to standard sulphur.
		Standard sulphur	93-96%	
		APX12 (Amoeba product)	63-41%	
Potato 2021 France	Mildiou <i>Phytophthora infestans</i>	Untreated control	38.3%	Amoeba product provided a unique efficacy for a biological product. The only biological product available for potatoes.
		Standard copper	96.3%	
		APX12 (Amoeba product)	58.0%	
Tomato 2021 Italy	Mildiou <i>Phytophthora infestans</i>	Untreated control	44.6%	In high disease infestation conditions, amoeba product will provide over 90% efficacy equivalent to standard copper product. The only biological product available.
		Standard copper	97.0%	
		APX12 (Amoeba product)	94.8%	
		APX12 (Amoeba product)	96.0%	
Zucchini 2021 Italy	Oïdium <i>Golovinomyces cichoracearum</i>	Untreated control	11%	Amoeba product as efficient as standard sulphur.
		Standard sulphur	83%	
		APX12 (Amoeba product)	84%	
Cucumber 2022 Greece	Oïdium <i>Golovinomyces cichoracearum</i>	Untreated control	14.6%	Amoeba product more efficient than biological product comparable to sulphur.
		Standard sulphur	81.0%	
		Biological product	24.0%	
		APX12 (Amoeba product)	45.0%	
Tomato 2022 Italy	Oïdium <i>Oidium neolycopersici</i>	Untreated control	33%	Amoeba product is superior to biological standard but inferior to sulphur.

Source: Amoéba

Un profil sans risque de l'agriculteur au consommateur

La manutention du produit d'Amoéba est sans danger contrairement aux produits phytosanitaires composés de cuivre tels que le fongicide Blue Shield® DF Copper de Bayer qui recommandent de porter des équipements individuels de protection et dont les poussières sont potentiellement explosives¹².

Également, de nombreux fongicides imposent une limite maximale de résidus (LMR), des zones non traitées (ZNT), des délais avant récoltes (DAR) ainsi que des délais avant réentrée dans le champ (DRE). Les solutions de biocontrôle s'inspirent des mêmes valeurs pour les ZNT (5-20 mètres des zones aquatiques) et les DRE (6 heures), mais offrent davantage de flexibilité sur les DAR (3 jours contre 14) et n'ont pas de LMR.

Enfin, les lysats d'amibes n'ont pas d'action systémique contrairement à de nombreux fongicides qui sont absorbés et transportés dans la plante afin de la rendre toxique pour les nuisibles mais qui ne sont pas par la suite ingérés par le consommateur final.

¹² Safety Data Sheet, Blue Shield® DF Copper Fungicide, revision date 29/04/2021. Disponible sur : https://www.crop.bayer.com.au/-/media/bcs-inter/ws_australia/use-our-products/product-import-files/534/blue-shield-copper-fungicide-sds.pdf. Consulté le 27/03/2023.

4. Marché et environnement concurrentiels

4.1. Anticipation du marché des pesticides

Dans son rapport de 2009¹³, la FAO estime que la population mondiale atteindra 9 milliards d'individus d'ici 2050, contre 8 milliards actuellement. Cette croissance sera majoritairement constatée dans les pays en voie de développement qui vont dans le même temps augmenter leur PIB par habitant.

Ce même rapport estime que 90% des récoltes supplémentaires seront issus de meilleurs rendements tandis que seulement 10% seront issus de l'expansion de terres arables. Ces dernières sont attendues en augmentation de 120 millions d'hectares dans les pays en voie de développement (Afrique subsaharienne et Amérique latine) et en recul de 50 millions d'hectares dans les pays développés, soit un gain de 70 millions d'hectares. Nous estimons ainsi que le marché des pesticides devrait afficher une croissance constante, tractée par une forte demande de produits agricoles.

Également, l'émergence de résistances liées à l'usage excessif de produits phytosanitaires, comme la forte pression réglementaire et sociale, devrait favoriser l'émergence de produits de biocontrôle au détriment des produits conventionnels. Deux conditions nous apparaissent indispensables, d'une part que l'écart de coûts entre ces deux solutions reste acceptable, et que le biocontrôle soit à large spectre afin de limiter le nombre d'application. L'efficacité, pour le moment partielle des produits de biocontrôle vise simplement à diminuer le poids des produits conventionnels, mesuré par l'IFT (Indicateur de Fréquence de Traitements phytosanitaires).

Le marché des pesticides est estimé pour 2021 à 63Md\$ d'après le cabinet Mordor, et attendu à 77Md\$ d'ici 2026, soit un CAGR de 4,0%. Le marché des fongicides représente environ 28% du marché des pesticides avec 18Md\$ en 2021, et est attendu en croissance de 3,4% d'ici 2026 pour s'établir à 21Md\$.

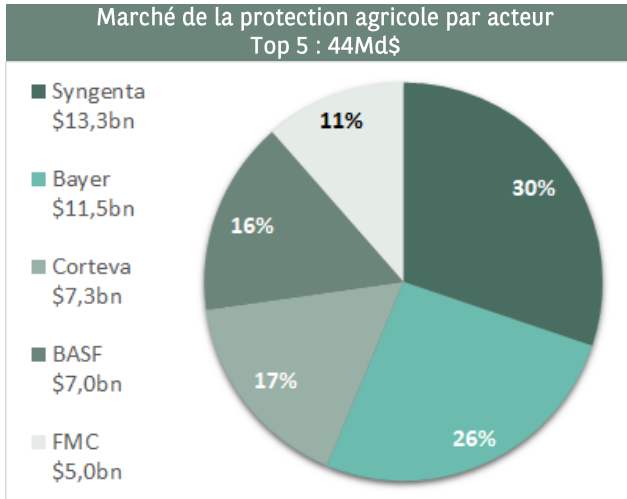
Le marché du biocontrôle représente environ 9,1% du marché global des pesticides, soit 5,8Md\$ en 2021 et attendu à 11,7Md\$ d'ici 2026 soit un CAGR de 15,1%, sensiblement supérieur à la croissance attendue du marché des produits conventionnels. En effet, BASF vise 10% puis 15% de revenus issus de produits de biocontrôle d'ici 2025 et 2030, tandis que l'International Biocontrol Manufacturers Association (IMBA), plus ambitieuse, souhaite atteindre 30% de produits de biocontrôle au sein des ventes totales de pesticides à horizon 2030.

La dynamique du marché par culture est relativement homogène. Les cultures en champs, deux fois plus importantes que les cultures maraichères, sont attendues en croissance de 3,7% entre 2021 et 2026, et ces dernières de 5,6%. Ainsi, la demande de pesticides est principalement tirée par les cultures en champs, et notamment par les céréales, lesquelles dépendent principalement de la croissance de la population mondiale. Toutefois, la croissance plus importante des cultures maraichères s'explique par l'intérêt des populations pour la santé, et est ainsi lié à la hausse du niveau de vie des populations émergentes.

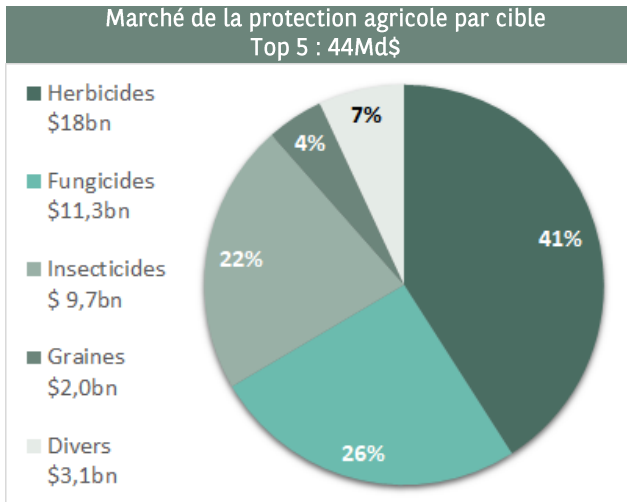
Ce marché est fortement concentré autour de 5 grands acteurs que sont Bayer, Syngenta, BASF, Corteva et FMC qui totalisent à eux seuls environ 44Md\$ de ventes de pesticides en 2021 dont 11,3Md\$ de fongicides, soit 26% de leur portefeuille de protection des cultures¹⁴. Ainsi, nous pouvons considérer cet échantillon de 5 leaders comme représentatif du marché en termes de ventilation des ventes.

¹³ Global agriculture towards 2050, FAO, 13/10/2009. Disponible sur : https://www.fao.org/fileadmin/templates/wsfs/docs/Issues_papers/HLEF2050_Global_Agriculture.pdf Consulté le 22/03/2023

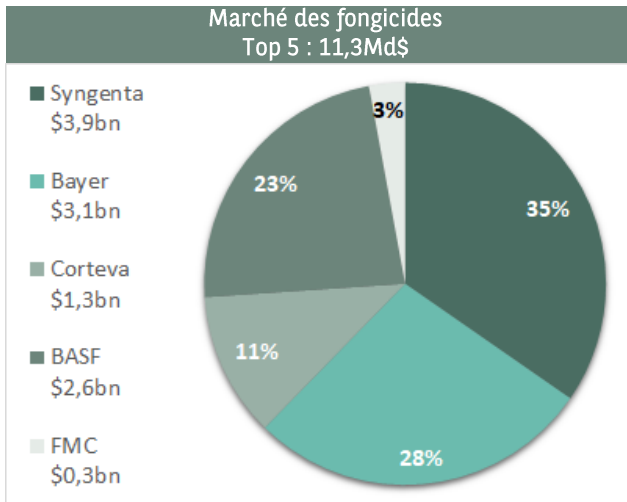
¹⁴ Rapports annuels 2021



Source: Portzamparc



Source: Portzamparc



Source: Portzamparc

4.2. Compétiteurs d'Amoéba

Le cabinet Mordor estime la part de marché du biocontrôle à seulement 8% contre 92% pour les produits phytosanitaires de synthèse. L'usage de produits de biocontrôle étant encore récent, de nombreux micro-organismes aux propriétés phytosanitaires restent encore à découvrir. Ainsi, le paysage concurrentiel se compose actuellement d'une part de grands acteurs de la protection agricole offrant les mêmes solutions et d'une multitude de petits et moyens acteurs exploitant chacun un micro-organisme d'intérêt comme c'est le cas pour Amoéba avec *W.magna*. Comme indiqué précédemment, les géants de la protection agricole offrent déjà des produits de biocontrôle, et l'ensemble du secteur s'est réuni autour du plan "Agriculture - Innovation 2025" annoncé en 2015 par l'État français afin de favoriser le développement d'agents de biocontrôle.

Se trouvent en concurrence directe avec la solution d'Amoéba, les biofongicides Rhapsody® de Bayer, Serifel® de BASF et Taegro® de Novozymes / Syngenta qui renferment tous *Bacillus amyloliquefaciens* vivant. Ses propriétés antifongiques sont identiques à celles de *W.magna* et facilitent la libération de métabolites biocides, l'induction des défenses naturelles, mais le bacille entraîne également une compétition dans l'occupation de la surface des organes de la plante.

Également au stade commercial, mais à plus petite échelle, les entreprises Andermatt (Suisse), Biobest (France), Biogard (Italie), Bioceres (Argentine), Lavie Bio (USA), Agrauxine (France) proposent une palette de micro-organismes fongicides (bactéries, levures, champignons) aux propriétés semblables aux amibes d'Amoéba. Rappelons que les agents de biocontrôle sont à utiliser en rotation afin de limiter toute résistance comme c'est actuellement le cas avec l'usage systématique et continu d'un même agent conventionnel comme l'Amistar® (Azoxystrobine) de Syngenta qui tire son succès de sa capacité à contrôler 4 classes de champignons. Citons également les best-sellers : Chlorothalonil et Mancozeb, qui sont maintenant interdits dans l'Union européenne.

Une dernière classe de concurrents évolue dans le biocontrôle à travers l'usage d'un cocktail de molécules naturelles. Elle exploite des métabolites secondaires produites en réponse à l'environnement tels que des alcaloïdes, ou développe des molécules classées comme appartenant au monde du vivant telles qu'ARN ou protéines. La société Eden Research commercialise le Mevalone®, un fongicide composé de 3 métabolites (Geraniol, Eugenol et Thymol) dont l'efficacité s'approche des traitements conventionnels d'après l'entreprise. La société Plant Health Care a développé 2 peptides aux propriétés pesticides à partir de sa plateforme technologique, tandis que la société GreenLight Biosciences se concentre sur le développement d'ARN.

Au niveau encore expérimental, la biotech française ImmunRise Biocontrol développe une solution à base d'une microalgue brune (*Amphidinium carterae*) qui a démontré une efficacité proche de 100% contre le mildiou et de 50% sur le botrytis. L'entreprise créée en 2015 a levé 5M€ à l'été 2022 pour poursuivre l'évaluation de son traitement dans le vignoble bordelais dans le but de récolter les données nécessaires à son enregistrement et vise une commercialisation pour 2026.

Plus mature, l'entreprise belge Biotalys, anciennement AgroSavfe, fondée en 2013, a levé 45M€ lors d'une série C en 2020 et 55M€ lors de son IPO de 2021, valorisant la structure 232M€. Biotalys étudie actuellement l'usage de protéines comme pesticides et vise une commercialisation d'ici 2026 à travers son programme Evoca dans la lutte contre les champignons, en cours d'enregistrement auprès de l'EPA aux USA.

Enfin, la société Antofénol, créée en 2014 à Montpellier, a levé 7,3M€ en 2020 et a reçu une subvention de 6,8M€ en 2022 pour le développement d'un projet industriel estimé à 50M€. L'entreprise évalue actuellement la protéine antoférine, un coproduit pour le moment inexploité des domaines viticoles, dans la protection de nombreuses cultures.

Sélection de fongicides de biocontrôle

Entreprise	Produit	Culture	Maladie ou champignon pathogène
Syngenta	Bastid, Blason, Esdeaine, Fytosave	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers, céréales	Mildiou, Oïdium
	Cuprocol Duo	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers	Mildiou, Oïdium
	Kolthior, Seffika, Thiovit Jet	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers, céréales	Mildiou, Oïdium
	Nexy (avec Agrauxine)	Banane, pommes, poires, citrons	Anthracnose, Botrytis
	Taegro	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers	Mildiou, Oïdium
Bayer	Sonata	Vigne, cultures maraichères	Oïdium
	Rhapsody	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers	Fusariose, Rhizoctonia, Pythium, Sclerotinia, Botrytis, Oïdium
	Lalstop Contans WG	Cultures maraichères, de champs	Sclerotinia
Corteva	Bexfond	Cultures maraichères	Fusarium, Rhizoctonia, Phytophthora
BASF	Serifel, Integral Pro	Vigne, cultures maraichères	Fusarium, Rhizoctonia, Phytophthora, Pythium
	Romeo (avec Agrauxine)	Vigne, cultures maraichères	Mildiou, Oïdium, Botrytis
FMC	Zironar	Céréales, coton, canne à sucre	Fusarium, Rhizoctonia
Agrauxine	Romeo (avec BASF)	Vigne, cultures maraichères	Mildiou, Oïdium, Botrytis
	Nexy (avec Syngenta)	Banane, pommes, poires, citrons	Anthracnose, Botrytis
	Tri-Soil	Cultures maraichères	Pourriture des racines et du collet, Rhizoctonia brun
	Julietta	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers	Botrytis, Moniliose
	Esquive WP	Vigne	Eutypiose, ESCA, BDA)
Andermatt	AmyProtec 42	Cultures maraichères et de champs, céréales	Rhizoctonia, Sclerotinia, Fusarium, feu bactérien
	T-77	T-77	Botrytis, Sclerotinia, Eutypiose
	Blossom Protect	Fruits à pépins	Sclerotinia, feu bactérien
	Botector	Vigne, fraises	Botrytis, Sclerotinia
Biobest	Prestop 4B	Cultures maraichères	Botrytis
	Asperello T34	Cultures maraichères	Fusarium
Bioceres (Marrone Bio)	Regalia	Vigne, cultures maraichères	Oïdium, Anthracnose, toutes pourritures...
	Straguds	Culture maraichères	Mildiou, Oïdium, toutes pourritures...
Belchim	Vintec	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers	ESCA, BDA, Botrytis
ActionPin	Heliosoufre	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers	Septoriose, Oïdium
De Sangosse	Polyversum	Colza	Sclerotinia, Fusarium
Biotalys	Phase de R&D	Vignes, cerises, fraises	ND
Antofénol	Antoferine	Vigne, cultures maraichères, arbres fruitiers, céréales	Mildiou, Fusarium
ImmunRise Biocontrol	Phase de R&D	Vignes	Mildiou, Botrytis
Amoéba	Phase de R&D	Vignes, cultures maraichères, céréales, soja, riz, bananes	Mildiou, Oïdium, Rouilles, Septoriose

Source: Portzamparc

4.3. Récentes opérations de M&A et de licencing

Opérations majeures consolidant le secteur

En mars 2017, Dupont a échangé une partie de son portefeuille dans la protection agricole à FMC contre ses activités dans la santé et la nutrition et un apport en cash de 1,2Md\$. Cette opération fait suite aux demandes des autorités européennes relatives à la concurrence dans le cadre du rapprochement avec Dow Chemical réalisé en août 2017. En 2016, les actifs agricoles avaient généré 1,4Md\$ de revenus pour Dupont et les actifs Santé & Nutrition 0,7Md\$ pour FMC¹⁵. Sous la pression de fonds activistes, le nouveau groupe DowDupont a été scindé en trois entreprises distinctes en 2019. Les semences de Dupont ont été regroupées avec les pesticides et la biotech de Dow Chemical dans une nouvelle entité Corteva, cotée au Nasdaq depuis juin 2019.

Également en 2017, Syngenta a été racheté par ChemChina pour 43Md\$. Rappelons que Syngenta est né du rapprochement entre les divisions agricoles de Novartis et d'AstraZeneca en 2000¹⁶.

L'année suivante, en 2018, Bayer a signé le méga deal du secteur en rachetant pour 63Md\$¹⁷ le très controversé Monsanto, spécialiste des cultures OGM Roundup Ready® en association avec son herbicide maison à base de glyphosate. Dans le même temps, Bayer s'est séparé d'une partie de ses activités auprès de BASF, pour un montant de 7,6Md€, notamment dans les semences, un domaine où BASF était jusqu'à présent absent¹⁸.

Opérations de M&A et partenariats de start-up

Les récents rapprochements entre les géants agricoles et de plus petites structures se concentrent principalement sur des technologies biologiques. Ainsi, en 2017, BASF a lancé le Roméo®, une solution de biocontrôle développée en partenariat avec Agrauxine. En 2022, Syngenta s'est emparé de Ceres, une biotech espagnole produisant des biostimulants. De son côté, Bayer a réalisé l'année dernière l'acquisition de CoverCress, une entreprise créée en 2013 et spécialisée en semences destinées à l'alimentation animale et au fioul renouvelable. Quelques mois plus tard, Bayer a acquis Targenomix, une biotech allemande, spin-off de l'institut Planck, centrée sur la découverte de nouveaux produits phytosanitaires.

Amoéba, consciente de la structure fortement concentrée du marché autour de grands acteurs possédant une force commerciale considérable, indique privilégier des partenariats avec les agrochimistes (BASF, Bayer, Syngenta...) avec qui elle est déjà en partenariat de R&D pour évaluer l'efficacité de son amibe.

¹⁵ DuPont Announces Agreement with FMC, 2017. Disponible sur : <https://www.dupont.com/news/dupont-announces-agreement-with-fmc.html>. Consulté le 27/03/2023

¹⁶ ChemChina cash offer to acquire Syngenta at a value of over US\$ 43 billion, 2016. Disponible sur : <https://www.syngenta.com/en/company/media/syngenta-news/year/2016/chemchina-cash-offer-acquire-syngenta-value-over-us-43>. Consulté le 27/03/2023.

¹⁷ Anne Bodescot, Bayer boucle le rachat de Monsanto pour 63 milliards d'euros, Le Figaro, 2018. Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/societes/2018/06/04/20005-20180604ARTFIG00281-bayer-efface-le-nom-de-monsanto.php>. Consulté le 27/03/2023.

¹⁸ BASF closes acquisition of businesses and assets from Bayer, 2018. Disponible sur : https://www.basf.com/global/documents/en/investor-relations/basf-at-a-glance/strategy/portfolio-optimization/press-releases/P285e_Closing_Acquisition.pdf. Consulté le 27/03/2023.

5. Un projet industriel d'envergure

5.1. La montée en puissance des capacités de production

Amoéba a atteint une nouvelle phase de son développement. Son produit de biocontrôle a été approuvé aux USA et recommandé à l'approbation en Europe. Ce succès réglementaire conduit Amoéba dans la phase d'industrialisation de son activité.

Pour l'heure, la société dispose d'une usine à l'échelle pilote. Le site de production, localisé à Chassieu près de Lyon, compte aujourd'hui deux unités dont une de 4 bioréacteurs de 10L et une deuxième de 2 bioréacteurs de 500L. Cette unité est capable de produire 500 kg de substance active par an.

Rappelons qu'avec sa solution de biocontrôle, la société adresse un marché global estimé à près de 13Md\$ d'ici 2030 avec 25 Mha à traiter en Europe et 21 Mha aux USA. Ainsi, Amoéba va devoir faire considérablement croître ses capacités de production et a mis sur pied un plan industriel d'envergure.

D'un point de vue réglementaire, aux USA, la société doit à présent faire approuver les formulations qui contiennent la substance active approuvée. En Europe, le chemin est un peu plus long puisque la Commission européenne doit se prononcer définitivement sur l'approbation de la substance active. Au regard de la recommandation positive de l'Autriche et de l'approbation américaine, nous estimons cette approbation comme une formalité. De la même manière, une fois la substance approuvée en Europe, ce sont les formulations la contenant qui devront être validées. La société compte déployer toute cette stratégie réglementaire au cours des années 2023 et 2024 afin de pouvoir produire dès début 2025 ses premiers lots commerciaux.

Le projet industriel à court terme va être mené exclusivement en France mais sur deux fronts en parallèle :

- 1) L'usine de Chassieu va être agrandie et recevoir un nouveau bioréacteur de 3 000L. Toujours à destination de pilote, cette usine permettra d'optimiser les procédés de production ainsi que de développer les modèles de l'excellence industrielle.
- 2) Une toute nouvelle usine à Cavillon dans le Vaucluse de 3 000m². Cette dernière accueillera 4 bioréacteurs de 5 000L. Cette unité de production permettra de produire chaque année 40 tonnes de substance active soit 200 tonnes de produits finis. Avec ces 200 tonnes, la société estime être capable de traiter 100 000 hectares de cultures.

La construction de la nouvelle usine devrait débuter fin 2023 et s'achever fin 2024. La production sera lancée début 2025 au même moment que les diverses autorisations réglementaires.

Pour mener à bien ce projet, la société a annoncé qu'elle aurait besoin de réaliser une levée de fonds à hauteur de 45M€ sur les trois prochaines années. 23M€ seront dédiés aux CAPEX de la construction de l'usine et 22M€ seront employés à financer les opérations sur le plan réglementaire, R&D et les essais sur champs.

Par ailleurs, la société a précisé qu'elle compte dans un second temps construire une extension de l'usine qui devrait coûter 10M€ supplémentaires et lui permettre de doubler la quantité de produits finis. Notons que le management table sur une atteinte de production maximale en deux ans soit d'ici fin 2026.

5.2. Le scale-up va nécessiter des investissements massifs

Amoéba arrive à un moment charnière de son développement. Le déploiement de ses capacités de production va nécessiter des investissements massifs pour la construction de son outil industriel ainsi que pour les prochaines étapes réglementaires.

Au cours de l'exercice 2022, la société s'est employée à assainir ses finances et notamment restructurer sa dette. Amoéba a remboursé intégralement le solde de 6,8M€ du prêt (intérêts compris) de la Banque européenne d'investissement. Par ailleurs, au cours de l'année, Amoéba a réuni 10,6M€ de trésorerie grâce à l'émission des quatrième, cinquième, sixième et septième tranches d'obligations convertibles associées au programme de financement avec Nice & Green. Notons qu'en janvier dernier la société a annoncé qu'elle ne tirerait pas la 8^e tranche et qu'elle arrêterait le programme d'obligations convertibles avec Nice & Green.

Au 31 décembre, la trésorerie était de 5,5M€, ce qui permet une visibilité financière à 12 mois sans compter les capex liés à la construction de la nouvelle usine. Afin de prolonger davantage sa visibilité financière et pour pouvoir amorcer le projet industriel, la société a levé 8,4M€ (net) auprès de Nice & Green au travers de l'émission de 3 tranches obligataires dont la société pourra disposer entre le 30 juin 2023 et le 1^{er} mars 2024.

Comme évoqué précédemment, la société a annoncé avoir besoin de 45M€ sur les trois prochaines années pour mener à bien son projet industriel et commercial. Pour ce faire, la société a sollicité les services de la société Redbridge Advisory qui aura la charge de sécuriser les fonds nécessaires.

Nous comprenons que plusieurs pistes de financement sont étudiées. Ci-dessous les différents leviers de financement que nous envisageons :

1. Une AK dont le montant ne pourrait pas excéder les 10 à 15 M€ selon nous. Au regard de la capitalisation actuelle et du contexte de marché peu favorable aux biotechs / cleantechs, une levée plus importante représenterait une dilution probablement trop importante pour l'actionnaire.
2. Le recours à la dette. Les organismes de financement sont plus enclins à financer des projets industriels, notamment en France où les politiques ont à cœur de réindustrialiser le pays.
3. Des subventions : Amoéba a annoncé fin mars, qu'elle bénéficie du soutien de Bpifrance dans le cadre du plan de financement national « France 2030 ». La société a décroché 5,9M€ dont 3,5M€ sous forme de subvention et 2,4M€ sous forme d'avances remboursables.
4. Un actionnaire industriel, qui financerait une partie de l'usine et détiendrait des parts dans une JV en échange. Cette solution permettrait à Amoéba de réduire son effort financier pour la construction de l'usine sans pour autant diluer son actionariat.

Nous estimons, qu'au regard de la taille de l'enveloppe nécessaire, Amoéba aura très probablement recours à un mix de ces méthodes de financement.

5.3. Projection des ventes de la solution de biocontrôle

Nous avons pris plusieurs hypothèses pour déterminer le marché adressable par les produits de biocontrôle d'Amoéba. Ces hypothèses tiennent compte de la volonté du management de se concentrer dans un premier temps sur les cultures suivantes : 1/ la vigne, 2/ les laitues, 3/ les tomates et 4/ les herbes aromatiques. La société a montré lors d'essais sur champs que sa solution fonctionnait pour d'autres types de cultures telles que les céréales ou encore les pommes de terre mais nous considérons ces applications comme des upsides potentiels à long-terme.

Notons que dans le cas d'Amoéba, le facteur limitant de la pénétration du marché sera ses capacités de production. En effet, il existe beaucoup plus de cultures à traiter en Europe et aux USA que la société ne serait capable de traiter.

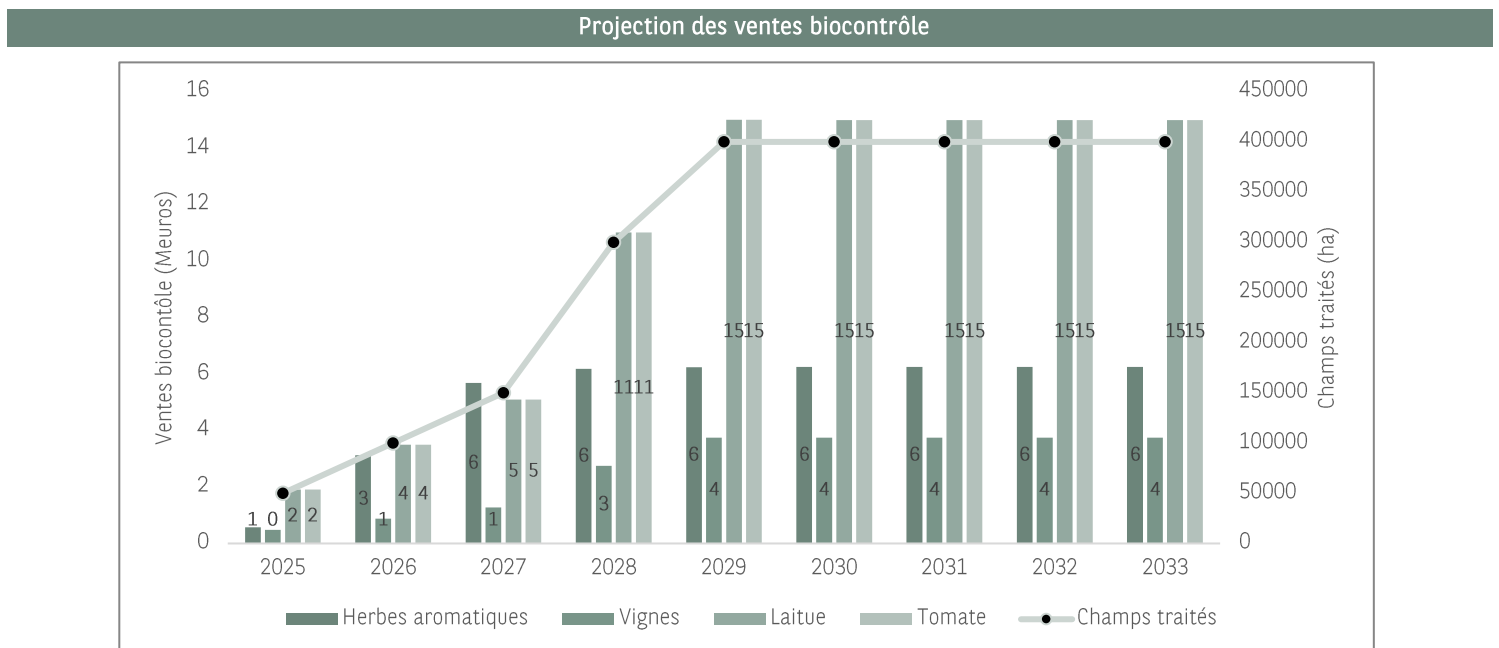
Nos hypothèses sont les suivantes :

- Fin de la construction de la nouvelle usine fin 2024 (100 000 ha de capacité) et lancement de la production dès le S1 2025.
- Atteinte des capacités maximales de l'usine dès fin 2026.
- Lancement de l'extension de l'usine courant 2026 pour passer à une capacité de 80 tonnes de substances actives / an (200 000 ha).
- Lancement de la construction d'une deuxième usine équivalente à celle de Cavaillon dès 2027 pour atteindre en 2028 une capacité de production finale de 160 tonnes de substances actives / an (400 000 ha).
- Approbation de l'ensemble des formulations de Willaertia magna d'ici fin 2024 aux USA et courant 2025 en Europe.
- Lancement commercial début 2025 aux USA et au S2 2025 en Europe.
- Commercialisation sur les marchés principaux, à savoir, les USA, la France, l'Espagne et l'Italie.

- Prix / ha / an en fonction de la culture : 1/ 50€ pour la vigne, 2/ 100€ pour les laitues, 3/ 100€ pour les tomates et 4/ 250€ pour les herbes aromatiques.
- Les cultures maraîchères (laitue et tomate) ayant la plus forte valeur ajoutée, nous consacrons à terme 37,5% de la capacité de traitement à chacune. Les herbes aromatiques sont également à forte valeur ajoutée mais la surface de champs disponible sur ces marchés est faible (~30 000 ha).

Projection des ventes biocontrôle									
	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Capacité de traitement (ha)	100000	100000	200000	400000	400000	400000	400000	400000	400000
Ramp up	50%	100%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	100%
Champs traités (ha)	50000	100000	150000	300000	400000	400000	400000	400000	400000
Herbes aromatiques (ha)	2273	12500	22727	24752	24975	24998	25000	25000	25000
CA (M€)	0,6	3	6	6	6	6	6	6	6
Vignes (ha)	9545	17500	25455	55050	75005	75000	75000	75000	75000
CA (M€)	0,5	0,9	1,3	3	4	4	4	4	4
Laitue (ha)	19091	35000	50909	110099	150010	150001	150000	150000	150000
CA (M€)	1,9	4	5	11	15	15	15	15	15
Tomate (ha)	19091	35000	50909	110099	150010	150001	150000	150000	150000
CA (M€)	1,9	4	5	11	15	15	15	15	15
CA Total (M€)	5	11	17	31	40	40	40	40	40

Source: Portzamparc



Source: Portzamparc

Ainsi selon nos hypothèses, Amoéba pourrait générer 40M€ de chiffre d'affaires par an avec sa solution de biocontrôle à horizon 2029. Ces prévisions sont limitées par les capacités de production de la société. Toutefois, la société pourrait, à moyen-long terme, s'allier à des partenaires avec des capacités industrielles supérieures et donc capter des parts de marché bien supérieures.

6. Valorisation

Notre valorisation d'Amoeba est une SoP (Some of the Parts) séparant d'une part le DCF de la maison mère et d'autre part les DCF des deux futures usines de nos scénarios. Comme évoqué précédemment, la société estime avoir besoin d'un montant total de 45M€ sur les 3 prochaines années pour mener à bien son industrialisation (23M€ pour la construction de l'usine 1 et 22M€ pour supporter les dépenses opérationnelles). Ce besoin est très important au regard de la capitalisation actuelle de la société. Ainsi, comme expliqué précédemment, la société aura recours à un mix de solutions de financement.

Pour notre modélisation nous avons retenu l'hypothèse de la création d'une JV au niveau des usines avec un partenaire industriel. Dans notre projection, ce dernier supporte une partie importante des CAPEX nécessaires à la construction de chaque usine et percevra en retour des parts de la JV (45%). Amoéba contribue également au financement des CAPEX de manière moins importante mais conserve toutefois 55% de la JV en concédant à celle-ci le droit d'utilisation de sa propriété intellectuelle sur le lysat d'amide ainsi que son expertise dans le développement des procédés.

Nous reprenons l'ensemble des hypothèses de marché que nous avons formulé en partie 5.3.

6.1. DCF de la maison mère

Dans ce DCF nous prenons en compte les dépenses opérationnelles de la maison mère, à savoir 1/ la R&D et 2/ les SG&A.

Ci-dessous les principales hypothèses retenues dans notre modèle DCF :

- Des dépenses en R&D en baisse de 5% annuellement par rapport au 2,5M€ de 2022 et ce jusqu'en 2029 (date à laquelle toutes les usines seront pleinement opérationnelles).
- Des G&A en hausse de 1,5% annuellement jusqu'en 2029 pour prendre en compte la montée en puissance des capacités de production.
- Des dépenses de marketing qui doublent dès 2025 et amorcent une hausse de 10% annuellement pour prendre en compte les premières ventes.
- Nous appliquons un WACC biotech de 15%.
- Nous calculons une valeur terminale de cette entité de la société à partir de 2030.

DCF de la maison mère								
	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Déploiement industriel	-1							
R&D	-2,5	-2,4	-2,3	-2,1	-2,0	-1,9	-1,8	-1,7
G&A	-2,3	-2,3	-2,4	-2,4	-2,4	-2,5	-2,5	-2,6
Marketing et Ventes	-0,4	-0,4	-0,4	-0,8	-0,9	-1,0	-1,1	-1,1
ROP	-6	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5
IS								
NOPAT	-6	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5
NOPAT actualisé		-4,6	-4,0	-3,7	-3,2	-2,8	-2,4	-2,1
WACC	15,0%							
DCF	-22,8							
Valeur Terminale	-35,8							
Valeur Terminale actualisée	-14,0							
EV	-36,8							

Source: Portzamparc

Notre calcul DCF fait ressortir une valeur d'entreprise de **-37M€**. Notons que cette approche est évidemment conservatrice puisque nous valorisons ici les coûts de la société, y compris en R&D, sans intégrer la création potentielle de valeur qui en découlera car il nous semble impossible de la modéliser dès aujourd'hui. Le lancement de nouveaux projets à la suite de cet effort continu de R&D peut toutefois être considéré comme un upside à terme.

6.2. DCF usine 1

Valorisation DCF de la première usine qui comprend l'extension à horizon 2027. Nos hypothèses de valorisation sont les suivantes :

- Reprise des projections de ventes détaillées précédemment.
- Une marge brute de 80%.
- Des SG&A composés essentiellement du personnel qui sera recruté pour faire fonctionner l'usine. Nous estimons à 30 personnes le besoin à terme pour cette usine.
- Un taux d'imposition de 25%.
- Un capex de maintenance normatif de 1M€ par an.
- Un BFR de 15% du CA.
- Un WACC de 11,2%.
- Une valeur terminale calculée en 2037, date à laquelle l'investissement initial extension comprise sera entièrement amorti (hypothèse amortissement sur 10 ans).

DCF usine 1

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037
CA	0	0	5	11	17	20,1	20,4	20,8	21,2	21,6	22,1	22,5	23,0	23,4	23,9
COGS	0,0	0,0	-1,0	-2,2	-3,4	-4,0	-4,1	-4,2	-4,2	-4,3	-4,4	-4,5	-4,6	-4,7	-4,8
MB	0,0	0,0	3,9	8,8	13,7	16,1	16,3	16,6	17,0	17,3	17,7	18,0	18,4	18,7	19,1
SG&A	0,0	0,0	-0,4	-0,8	-1,2	-1,2	-1,2	-1,3	-1,3	-1,3	-1,3	-1,3	-1,4	-1,4	-1,4
			10	20	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
D&A	0,0	0,0	-2,3	-2,4	-3,4	-3,4	-3,5	-3,5	-3,5	-3,6	-3,7	-3,7	-1,5	-1,6	-1,0
ROP	0	0	1	6	9	11	12	12	12	12	13	13	16	16	17
IS			-0,3	-1,4	-2,3	-2,9	-2,9	-3,0	-3,0	-3,1	-3,2	-3,2	-3,9	-3,9	-4,2
NOPAT	0	0	1	4	7	9	9	9	9	9	10	10	12	12	13
CAPEX	-6,0	-15,0	-2,0	-8,1	-2,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2	-0,3	-0,4	-0,4	-0,5	-0,6	-1,0
D&A	0,0	0,0	2,3	2,4	3,4	3,4	3,5	3,5	3,5	3,6	3,7	3,7	1,5	1,6	1,0
BFR	0,0	0,0	0,7	1,7	2,6	3,0	3,1	3,1	3,2	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6
var BFR		0,0	0,7	0,9	0,9	0,4	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
FCF	-6,0	-15,0	0,5	-2,4	7,2	11,4	12,0	12,2	12,4	12,6	12,8	13,0	12,6	12,7	12,5
FCF actualisés	-5,6	-12,5	0,3	-1,6	4,4	6,3	5,9	5,4	4,9	4,5	4,1	3,8	3,3	3,0	2,6

WACC	11,2%
DCF	28,7
Valeur Terminale	139
Valeur Terminale actualisée	29,4
EV	58,1

Source: Portzamparc

Notre calcul DCF fait ressortir une valeur d'entreprise de **58,1M€**.

6.3. DCF Usine 2

Valorisation DCF de la deuxième usine qui devrait être opérationnelle à horizon 2028. Nos hypothèses de valorisation sont les suivantes :

- Reprise des projections de ventes détaillées précédemment.
- Une marge brute de 80%.
- Des SG&A composés essentiellement du personnel qui sera recruté pour faire fonctionner l'usine. Nous estimons à 30 personnes le besoin à terme pour cette usine.
- Un taux d'imposition de 25%.
- Un capex de maintenance normatif de 1M€ par an.
- Un BFR de 15% du CA.
- Un WACC de 11,2%.
- Une valeur terminale calculée en 2038, date à laquelle l'investissement initial sera entièrement amorti (hypothèse amortissement sur 10 ans).

DCF Usine 2

	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038
CA	0	10,8	20,4	20,8	21,2	21,6	22,1	22,5	23,0	23,4	23,9	24,4
COGS	0,0	-2,2	-4,1	-4,2	-4,2	-4,3	-4,4	-4,5	-4,6	-4,7	-4,8	-4,9
MB	0,0	8,7	16,3	16,6	17,0	17,3	17,7	18,0	18,4	18,7	19,1	19,5
SG&A	0,0	-1,2	-1,2	-1,2	-1,3	-1,3	-1,3	-1,3	-1,3	-1,4	-1,4	-1,4
	0	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
D&A		-3,1	-3,1	-3,1	-3,2	-3,2	-3,2	-3,3	-3,4	-3,4	-3,5	-1,0
ROP	0	4	12	12	13	13	13	13	14	14	14	17
IS	0,0	-1,1	-3,0	-3,1	-3,1	-3,2	-3,3	-3,4	-3,4	-3,5	-3,6	-4,3
NOPAT	0	3	9	9	9	10	10	10	10	10	11	13
CAPEX	-15,0	-15,1	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,2	-0,3	-0,4	-0,4	-0,5	-1,0
D&A	0,0	3,1	3,1	3,1	3,2	3,2	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	1,0
BFR	0,0	1,6	3,1	3,1	3,2	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6	3,7
var BFR	0,0	1,6	1,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
FCF	-15,0	-10,3	10,6	12,1	12,4	12,6	12,8	13,0	13,2	13,4	13,6	12,8
FCF actualisés	-9,1	-5,7	5,2	5,4	4,9	4,5	4,1	3,8	3,4	3,1	2,9	2,4
WACC	11,2%											
DCF	25,0											
Valeur Terminale	142											
Valeur Terminale actualisée	33,4											
VE	58,4											

Source: Portzamparc

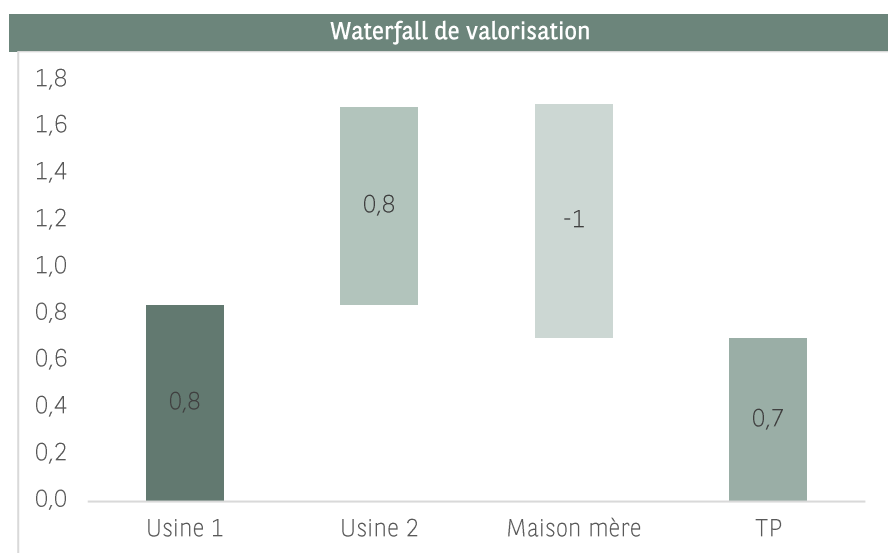
Notre calcul DCF fait ressortir une valeur d'entreprise de **58,4M€**.

6.4. Synthèse de valorisation

Programme	Valorisation	Pondération (55%)	Part de la valorisation	Prix / action
Maison mère	-37	-37	-135%	-1,0
Usine 1	58	32	117%	0,8
Usine 2	58	32	118%	0,8
Total	80	27,3	100%	0,7

VE (M€)	27
Dette	0
Trésorerie	10
AK (hypothèse 2023)	10
Equity (M€)	47
Nb d'actions	65,8
TP (€/action)	0,72

Source: Portzamparc



Source: Portzamparc

Comme expliqué précédemment dans nos hypothèses, nos scénarios prennent en compte la constitution d'une JV au niveau des usines. Cela induit qu'un actionnaire industriel supporte une partie des CAPEX nécessaire à la construction de celles-ci. Amoéba détiendra selon nos hypothèses 55% de cette JV même si elle n'apportera qu'environ 40% des fonds. Au total, nous estimons le coût de la construction des deux usines à 63M€.

Du point de vue de la trésorerie, la société a terminé 2022 avec 5,5M€. Elle a depuis été renforcée par une subvention "France 2030" de 5,9M€ de la part de la BPI. La société a également levé 8,4M€ auprès de Nice & Green sous forme d'obligations (~9% d'intérêts). Nous estimons à ce jour la trésorerie de la société à 10M€. La société entend démarrer la construction de la première usine dès le mois d'octobre 2023. Ainsi, nous intégrons à nos scénarios l'hypothèse d'une AK au S2 2023 d'un montant de 10M€ au prix de 0,62€. Cette AK donnerait lieu à l'émission de 16,1 millions d'actions nouvelles.

Nous initions ainsi la couverture de la valeur ALMIB avec une recommandation Acheter (1) et un objectif de cours de 0,72€. Les incertitudes sur le financement du projet doivent encore être levées mais la société a franchi l'étape cruciale de l'autorisation réglementaire et bénéficie d'un contexte structurellement favorable. Notons que la note ESG de la société selon le scoring Portzamparc ressort à 40%, ce qui a un impact neutre sur notre objectif de cours.

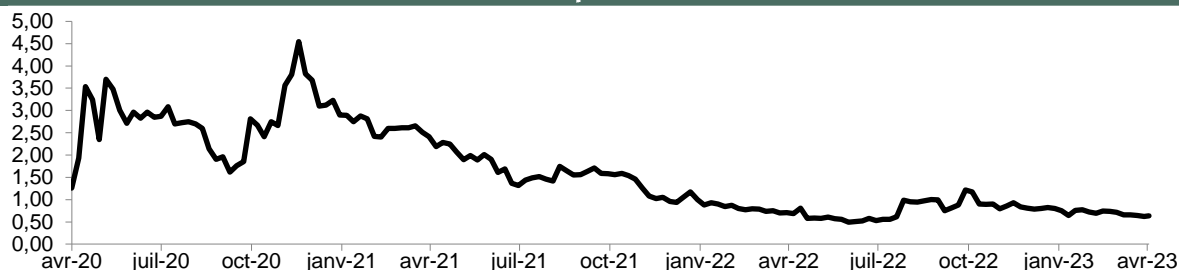
AMOÉBA

Financement	17	18	19	20	21	22e	23e	24e
Cash Flow	0,0	-5,4	-4,9	-6,3	-6,3	-6,6	-6,1	-6,0
Variation BFR	0,0	-0,4	1,3	-2,3	-0,2	0,4	-0,5	0,0
Investissements industriels	0,0	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-6,0	-15,0
Cash Flow Libre	0,0	-6,0	-3,7	-8,7	-6,7	-6,4	-12,7	-21,0
Cessions d'actifs	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements financiers	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividendes	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Augmentation de capital	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0
Autres	-1,7	-0,5	-2,8	16,9	-2,9	14,8	0,3	0,0
Variation Trésorerie	-	-	-	-	-	-	-	-
Trésorerie nette	-	-	-	-	-	-	-	-
Exploitation	17	18	19	20	21	22e	23e	24e
Produit d'exploitation	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ROP	-6,0	-5,4	-5,5	-6,2	-5,6	-5,8	-3,1	-3,0
CIR	-	-	-	-	-	-	-	-
R&D immobilisée	0,6	0,3	0,5	0,5	0,6	0,5	2,0	2,0
Frais R&D	-2,7	-1,6	-2,6	-1,6	-2,2	-2,5	-2,4	-2,3
RN Pdg publié	-6,2	-7,2	-7,2	-8,2	-7,8	-8,0	-4,6	-4,5
Frais de personnel	-2,6	-2,9	-2,6	-3,8	-3,0	-2,3	-2,3	-2,4
Effectif moyen	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilan	17	18	19	20	21	22e	23e	24e
Fonds propres Pdg	12,5	5,4	4,2	2,0	0,2	8,2	13,6	9,0
Autres	6,7	6,7	0,1	8,9	0,5	0,0	0,0	0,0
Capitaux investis	19,2	12,1	4,4	10,9	0,7	8,2	13,6	9,0
Immobilisations nettes	9,8	9,2	7,7	6,9	6,1	5,3	12,8	29,3
<i>dont écarts d'acquisition</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>dont financières</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Trésorerie nette	-	-	-	-	-	-	-	-
BFR	0,3	0,2	0,3	-0,5	-0,4	-0,5	-0,2	-0,2
Actif économique	19,2	12,1	4,4	10,9	0,7	8,2	13,6	9,0

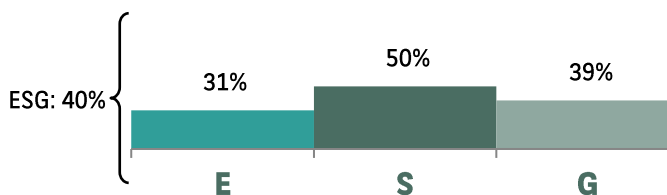
Valorisation NPV

Données par action	17	18	19	20	21	22e	23e	24e
Trésorerie nette / action	-	-	-	-	-	-	-	-
CFPA	-	-0,9	-0,6	-0,4	-0,4	-0,2	-0,1	-0,1
Nb de titres (Mio)	5,902	6,012	7,885	16,204	17,784	33,429	49,660	49,660
Nb de titres corrigé (Mio)	-	-	-	-	-	-	-	-
% de la dilution	-	-	-	-	-	-	-	-

Historique de cours



AMOÉBA



Critères ESG Portzamparc				
ENVIRONNEMENT	2019	2020	2021	Commentaires
Empreinte carbone				
Emissions de GES en t _{eq} CO ₂ (Scope 1 et 2) / CA (M€)	ND	ND	ND	
Politique de compensation des émissions CO ₂	ND	NA	NA	
Prime environnementale liée à la nature de l'activité	ND	NA	NA	
Politique environnementale				
Publication d'un rapport environnemental	ND	Non	Non	
Amendes/Litiges liés à l'environnement sur les trois dernières années	ND	Non	Non	
Certification 14001	ND	Non	Non	
SOCIAL	2019	2020	2021	Commentaires
Promotion de la diversité				
Part des femmes dans la société	ND	43%	36%	
Index égalité salariale femmes / hommes	ND	0	0	
Plan d'actions en faveur de l'égalité professionnelle	ND	0	0	
Part des personnes en situation de handicap	ND	4,8%	4,5%	
Formation				
Part de salariés ayant suivi une formation lors de l'exercice	ND	43%	73%	
Recrutement & Attractivité				
Taux d'attrition (employés)	ND	6,6%	24%	
Certification Great Place To Work / Happy At Work	ND	Non	Non	
Conditions de travail				
Présence d'un DRH au comité de direction	ND	Oui	Oui	
Encouragement de l'actionnariat salarié	ND	Oui	Oui	
Nombre de titres détenus par les salariés (k)	ND	12	31	
Taux d'absentéisme	ND	0,0%	0,0%	
Taux de fréquence des accidents du travail (AT)	ND	0,019	0,021	
GOVERNANCE & ACTIONNARIAT	2019	2020	2021	Commentaires
Respect du code Afep-Medef ou Middlednext	ND	Non	Non	
Composition des instances de gouvernance				
Séparation des fonctions de Président et de Directeur général	ND	Non	Non	
Nombre de membres composants le conseil d'administration	ND	6	7	
<i>dont indépendants</i>	ND	0,667	0,714	
<i>dont femmes</i>	ND	0,5	0,428	
Administrateur représentant les salariés au CA	ND	Non	Non	
Assiduité des membres du CA	ND	94%	95%	
Comité d'audit	ND	Oui	Oui	
Comité des risques	ND	Non	Non	
Comité des risques : une partie dédiée à la cybersécurité	ND	Non	Non	
Comité RSE	ND	Non	Non	
Respect des actionnaires minoritaires				
Droits de votes doubles/multiples	ND	Non	Non	
Poids de l'actionnaire principal (droits de vote)	ND	0,0%	0,0%	
Rémunération des dirigeants				
Transparence sur la rémunération variable du CEO	ND	Oui	Oui	
Déclaration de la rémunération du CEO	ND	Oui	Oui	
Rémunération du CEO liée aux critères de performances RSE	ND	Non	Non	
Ratio d'équité (salaire médian)	ND	ND	ND	
PARTIES PRENANTES EXTERNES	2019	2020	2021	Commentaires
Mise en place d'une charte éthique avec ses fournisseurs	ND	Non	Non	
Mise en place d'indicateurs de satisfaction clients	ND	Non	Non	
Part des frais d'audits financiers dans les frais d'audits	ND	ND	ND	

Avertissements

Avertissements généraux

Les informations contenues dans le présent document proviennent de sources publiques réputées fiables. Les opinions et les données prévisionnelles sont celles de leurs auteurs. Les appréciations formulées reflètent leur opinion à la date de publication et sont donc susceptibles d'être révisées ultérieurement. Les prévisions chiffrées sont effectuées à normes comptables constantes ; le passage aux normes IFRS pourra entraîner des modifications importantes des estimations.

Ni la société émettrice, ni Portzamparc, ni une quelconque autre personne ne pourra être tenue responsable de quelque manière que ce soit au titre d'un quelconque dommage direct ou indirect, résultant de l'utilisation de ce document. Ce document ne peut être distribué au Royaume-Uni qu'aux seules personnes qui sont des personnes autorisées ou des personnes exemptées au sens du U.K. Financial Services Act 1986 (ou d'un quelconque règlement pris en application de ce dernier) ou aux autres personnes du type décrit à l'Article 11(3) du Financial Services Act (Investment Advertisements) (Exemptions) Order 1996 (tel que modifié). La transmission, l'envoi ou la distribution du présent document (ou de toute copie qui en serait faite) sont interdits aux Etats-Unis ou à un quelconque ressortissant des Etats-Unis d'Amérique (au sens de la règle « S » du U.S. Securities Act de 1993). Tout manquement au respect de ces restrictions est susceptible de constituer une violation du droit américain des valeurs mobilières. La diffusion de ce document dans d'autres juridictions peut être soumise à des restrictions légales et les personnes qui se trouvent en possession de ce document doivent s'informer et respecter de telles restrictions. Le présent document ne constitue ni une offre ni une invitation à acheter ou souscrire des valeurs mobilières ou autres titres ; il ne peut servir en aucune manière de support ou être utilisé dans le cadre d'un quelconque contrat ou engagement. Il ne vous est remis qu'à titre d'information et ne peut être reproduit ou redistribué à un tiers. En recevant le présent document, vous vous engagez à observer les restrictions mentionnées ci-dessus.

En tant qu'établissement de crédit et d'investissement, Portzamparc relève de l'Autorité des Marchés Financiers et est agréée par le Comité des Etablissements de Crédit et des Entreprises d'Investissements.

Modalités administratives et organisationnelles visant à prévenir et éviter les conflits d'intérêts relatifs à la production d'analyse financière :

La société Portzamparc s'est dotée d'un règlement intérieur intégrant des dispositions intitulées "Murailles de Chine" qui décrivent l'organisation mise en place en vue de prévenir la circulation indue d'informations confidentielles ou privilégiées. Cette organisation est sous la responsabilité du Déontologue, qui fixe les règles et contrôle leur application. Elle prévoit notamment la séparation des activités susceptibles d'être en conflit d'intérêt entre elles : gestion pour compte propre, gestion pour compte de tiers, animation de valeur, négociation, vente institutionnelle, montage d'opérations financières et analyse financière.

Les analystes financiers, comme l'ensemble des collaborateurs de la société de bourse, sont soumis au dispositif de gestion des informations privilégiées et des restrictions applicables au sein d'un prestataire de service d'investissement conformément aux articles 315-15 à 315-19 du règlement général de l'AMF, ils ont pour obligation de domicilier leurs comptes titres au sein de la société de bourse. Le Déontologue tient à jour 3 listes de valeurs :

- une liste des valeurs interdites aux collaborateurs sur laquelle sont inscrites toutes les valeurs suivies par le service d'analyse financière et toutes les valeurs sous contrat avec la société de bourse. Dans le cas particulier des analystes, il leur est interdit individuellement d'intervenir en direct sur un instrument financier autre que : les parts d'OPC, le titre BNP PARIBAS et les titres acquis dans le cadre statutaire d'une fonction d'administrateur ou de mandataire.

- une liste des valeurs sous surveillance qui recense essentiellement les valeurs sur lesquelles un ou plusieurs collaborateurs de la société de bourse détient une information privilégiée.

- une liste publique des valeurs en interdiction qui recense les valeurs sur lesquelles une opération financière est en cours et pour lesquelles il ne peut plus y avoir d'opération pour compte propre ni de publication d'analyse financière.

Le déontologue contrôle les opérations réalisées sur les valeurs inscrites sur ces listes, qu'il s'agisse d'opérations de la clientèle, d'opérations de collaborateurs ou d'opérations pour compte propre.

Enfin, l'organe qui décide de la réalisation d'opérations financières : le Comité des Engagements, fait l'objet d'un dispositif spécifique visant à assurer la totale confidentialité des débats et décisions.

Le Groupe Portzamparc se positionne sur l'éligibilité des actions au PEA-PME sur la base des informations émises par les émetteurs et du Décret n° 2014-283 du 4 mars 2014 pris pour l'application de l'article 70 de la loi n° 2013-1278 du 29 décembre 2013 de finances pour 2014 fixant l'éligibilité des entreprises au PEA-PME soit : moins de 5 000 salariés, d'une part, chiffre d'affaires annuel inférieur à 1 500 millions d'euros ou total de bilan inférieur à 2 000 millions d'euros, d'autre part. La responsabilité du Groupe Portzamparc ne saurait être engagée dans l'hypothèse où les données utilisées pour l'analyse s'avèreraient inexactes

L'ensemble des avertissements concernant la recherche Portzamparc (Historique des recommandations, engagement de transparence, politique de gestion des conflits d'intérêt, système de recommandation, répartition par recommandation, prévisions...) est accessible sur <https://www.midcaps.portzamparc.fr/wp-content/fileadmin/pubt/avertissements.pdf>(clientèle institutionnelle)..

Détail des potentiels conflits d'intérêts BNP PARIBAS

Sociétés dans lesquelles BNP PARIBAS détient des participations : <https://wealthmanagement.bnpparibas/fr/conflict-of-interest.html>

Les cours utilisés sont les cours de clôture de la veille sauf indication contraire.

Mentions obligatoires

Recommandations boursières

Nos recommandations boursières traduisent la performance absolue attendue sur le titre à un horizon 6-12 mois. Elles sont basées sur les objectifs de cours définis par l'analyste et intègrent des facteurs exogènes liés à l'environnement de marché, susceptibles de fortes variations. Le bureau d'analyse Portzamparc établit ses évaluations selon une approche d'analyse fondamentale multicritères (principalement et de manière non exhaustive actualisation des flux, multiples des comparables, multiples de transaction, somme des parties, actif net réévalué).

ACHETER (1) : Performance attendue supérieure à +15%

RENFORCER (2) : Performance attendue comprise entre +5% et +15%

CONSERVER (3) : Performance attendue comprise entre -5% et +5%

ALLEGER (4) : Performance attendue comprise entre -5% et -15%

VENDRE (5) : Performance attendue inférieure à -15% ou absence de visibilité sur les fondamentaux de la société.

L'ensemble des avertissements concernant la recherche Portzamparc (Historique des recommandations, engagement de transparence, politique de gestion des conflits d'intérêt, système de recommandation, répartition par recommandation...) est accessible sur <https://www.midcaps.portzamparc.fr/wp-content/fileadmin/pubt/avertissements.pdf> (clientèle institutionnelle).

Les cours utilisés sont les cours de clôture de la veille sauf indication contraire.

Historique des recommandations sur l'émetteur au cours des 12 derniers mois

Le tableau ci-dessous reflète l'historique des changements de recommandations et d'objectifs de cours faits par le département d'analyse financière de Portzamparc sur une période de 12 mois.

La mise à jour des recommandations intervient, soit à l'occasion d'un commentaire lié à une publication officielle ou légale, soit à l'occasion d'un événement exceptionnel (croissance externe, accords significatifs).

Date	Analyste	Objectif de prix	Cours de clôture	Ancienne Recommandation	Nouvelle Recommandation
20/04/2023 8:30	Mohamed Kaabouni	0,72€	0,63€	Suspendue	Acheter

Détail des conflits d'intérêts potentiels PORTZAMPARC

Société	Détail des conflits d'intérêts potentiels
Amoeba	5,6

1. Portzamparc possède ou contrôle 5 % ou plus du capital en actions émis par cet émetteur;
2. Cet émetteur, ou ses actionnaires principaux, possèdent ou contrôlent, directement ou indirectement, 5% ou plus du capital en actions émis par Portzamparc;
3. Portzamparc a été chef de file ou co-chef de file dans une offre publique concernant les instruments financiers de cet émetteur durant les douze derniers mois;
4. Portzamparc est teneur de marché pour les instruments financiers de cet émetteur;
5. Portzamparc a signé un contrat de liquidité avec l'émetteur.
6. Portzamparc et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse à travers laquelle Portzamparc Société de Bourse s'est engagée à produire et à diffuser des études de recherche d'investissement sur ledit émetteur;
7. Portzamparc a été rémunérée par cet émetteur en échange de la fourniture de services d'investissement ou des services en conseil financier au cours des douze derniers mois;
8. L'auteur de cette étude ou une personne qui aurait aidé à l'élaboration de cette étude (ou un membre de son foyer), ou encore une personne qui, malgré sa non-implication dans l'élaboration de cette étude avait ou pouvait raisonnablement avoir accès aux éléments substantiels de cette étude avant sa diffusion détient une position nette ou courte supérieure à 0,5% du capital de cet émetteur
9. La recommandation présentée dans ce document a été divulguée à l'émetteur avant sa publication et diffusion et a été subséquemment modifiée préalablement à sa diffusion

Détail des conflits d'intérêts potentiels BNP PARIBAS

Sociétés dans lesquelles BNP PARIBAS détient des participations : <https://wealthmanagement.bnpparibas/fr/conflict-of-interest.html>

Nantes : 13 rue de la Brasserie - BP 38629 - 44186 Nantes Cedex 4

Paris : 16 rue de Hanovre - 75002 Paris - 33 (0) 1 40 17 50 08

Recherche

Nicolas ROYOT, CFA nicolas.royot@bnpparibas.com
Co-responsable de l'Analyse Financière

Maxence DHOURY, CFA maxence.dhoury@bnpparibas.com
Co-responsable de l'Analyse Financière

Arnaud DESPRE arnaud.despre@bnpparibas.com
Analyste Financier

Nicolas MONTEL nicolas.montel@bnpparibas.com
Analyste Financier

Jeremy SALLÉE, CFA Jeremy.sallee@bnpparibas.com
Analyste Financier

Gaétan CALABRO gaetan.calabro@bnpparibas.com
Analyste Financier

Mohamed KAABOUNI mohamed.kaabouni@bnpparibas.com
Analyste Financier

Augustin SOCIE augustin.socie@bnpparibas.com
Analyste Financier

Clément BASSAT, CFA clement.bassat@bnpparibas.com
Analyste Financier

Nicolas DELMAS nicolas.delmas@bnpparibas.com
Analyste Financier

Stéphanie MANTEIGAS stephanie.manteigas@bnpparibas.com
Corporate Access

Manon BERNARD manon.bernard@bnpparibas.com
Edition

Amandine PRIGENT amandine.prigent@bnpparibas.com
Edition

Téléphone 33 (0) 2 40 44 94 09

Vente Institutionnelle

François BREDOUX 33 (0) 2 40 44 95 21
Responsable Vente Clients Institutionnels francois.bredoux@bnpparibas.com

Henri TASSO 33 (0) 2 40 44 95 41
Vendeur Clients Institutionnels henri.tasso@bnpparibas.com

Henrique CRISTINO 33 (0) 2 40 44 95 31
Vendeur Clients Institutionnels henrique.cristino@bnpparibas.com

Nitin KHEDNAH 33 (0) 2 40 44 95 11
Vendeur Clients Institutionnels nitin.khednah@bnpparibas.com

Alexandre LE DROGOFF 33 (0) 2 40 44 95 48
Vendeur Clients Institutionnels alexandre.ledrogoff@bnpparibas.com

Céline BOURBAN 33 (0) 2 40 44 95 04
Vendeuse Clients Institutionnels celine.bourban@bnpparibas.com

Franck JAUNET 33 (0) 2 40 44 95 26
Responsable Négociation, Sales trading franck.jaunet@bnpparibas.com

Nantes : 13 rue de la Brasserie - BP 38629 - 44186 Nantes Cedex 4

Paris : 16 rue de Hanovre - 75002 Paris - 33 (0) 1 40 17 50 08



PORTZAMPARC
BNP PARIBAS GROUP