MEDIAN TECHNOLOGIES

ACHAT

Des bonnes nouvelles pas totalement intégrées dans le cours actuel

Objectif : **14,2 €**

Potentiel : **x2,8**

18 juin 2020

Cas d'investissement

Nous initions la couverture de Median Technologies avec une opinion Acheter pour les raisons suivantes :

- Une forte croissance pour l'activité iCRO et un carnet de commandes à plus de 44 M€ à fin mars 2020
- Des avancées prometteuses pour la plateforme iBiopsy® : premiers résultats dans le domaine de la fibrose, financement BEI et partenariat de recherche majeur avec l'AP-HP
- Une capacité à lever des capitaux auprès d'investisseurs de 1er plan
- Un rerating attendu en parallèle du passage d'un statut de CRO vers un statut de société de diagnostic

Un savoir-faire reconnu dans le iCRO

Median Technologies est un éditeur de logiciels et un fournisseur de services spécialisé dans les solutions cliniques tirant parti des images médicales. Via sa plateforme iSee®, le groupe offre ses services aux sociétés biopharma et à d'autres CRO en Europe, en Amérique du Nord et en Chine, dans le cadre de leurs essais cliniques dans la recherche contre le cancer. L'activité de CRO représente aujourd'hui 100% du CA de la société.

Programmes de recherche interne lancés en 2016 : iBiopsy®

Grâce aux dernières avancées en matière de *cloud computing*, de *big data* et d'intelligence artificielle, le groupe a développé une technologie qui permet d'accéder à des informations contenues dans les images jusque-là inaccessibles : la plateforme iBiopsy®, qui vise à mettre au point des outils de diagnostic novateurs et ainsi de développer une médecine de précision et prédictive. Les premières indications ciblées concernent des domaines où les outils de diagnostics actuels sont très insuffisants, et où la population ciblée est importante et en croissance : dans le domaine de l'immuno-oncologie, la maladie de NASH et le CHC (maladies du foie). Pour financer ces premiers développements, le groupe a obtenu en 2019 un financement de 35 M€ auprès de la BEI, dont 15 M€ ont été tirés début 2020.

Forte croissance du CA et baisse des pertes opérationnelles en 2019

Grâce à la sélectivité dans les projets et au repositionnement de la stratégie de distribution réalisé en 2018, l'activité est repartie en croissance forte en 2019 : CA à 9 M€ (+41%, +49% au T1 2020) et carnet de commandes à 38,3 M€ (+62% vs fin 2018, 44,4 M€ à fin mars 2020). Les pertes opérationnelles ont également été réduites à -8 M€, l'activité iCRO étant désormais à l'équilibre.

Opinion Acheter, objectif de cours à 14,2 €

Si le cours a plus que quintuplé depuis le plus bas de l'année, nous estimons qu'il ne reflète pas les bonnes nouvelles annoncées: croissance soutenue au T1 (+49%), partenariat avec l'AP-HP, déblocage du financement de la BEI, et premiers résultats prometteurs dans le CHC, et encore moins le potentiel des plateformes développées par le groupe. Nous estimons que le titre devrait poursuivre son rebond en parallèle d'un newsflow qui devrait rester porteur. Nous initions ainsi la couverture du titre avec une opinion Achat et un OC à 14,2 € (somme des parties).

Infos marché

Secteur	Santé
Cours (€)	5,0
Capitalisation (M€)	60,5
Marché	Euronext Growth
Bloomberg	ALMDT:FP

Actionnariat

Fondateurs	7,1%
Furi Medical Science	12,4%
Celestial successor	10,8%
Abingworth Bioequities	9,2%
Growth Equity Oppotunities	7,9%
Canon	7,9%
IdInvest Partners	6,1%
Auriga Venture	5,4%
Autres	33,3%

M€ (31/12)	2019	2020e	2021e	2022e
CA (M€)	**9,0**	**13,4**	**20,2**	**29,3**
Var	*41,2%*	*50,0%*	*50,2%*	*45,1%*
ROC	**-8,0**	**-8,0**	**-7,1**	**-4,4**
Marge op.	*-89,0%*	*-59,6%*	*-35,1%*	*-15,1%*
RNpg	-8,0	-8,5	-7,9	-5,7
BNPA publié €	-0,66	-0,70	-0,65	-0,47
Var. BNPA	*20%*	*20%*	*20%*	*20%*
Dividende (€)	0,00	0,00	0,00	0,00
Rendement	*0,0%*	*0,0%*	*0,0%*	*0,0%*
FCF	**-4,6**	**-6,5**	**-5,5**	**-2,1**
ROCE	163,8%	116,5%	76,1%	34,4%
VE/CA (x)		4,3	3,1	2,3
VE/ROC (x)		-7,1	-8,9	-15,1
PER (x)		-7,4	-7,9	-10,9
Dette fin. Nette	-6,5	0,0	5,4	7,6
Gearing	-509%	0%	-36%	-36%

Estimations Midcap Partners

Prochain évènement : Résultats semestriels en octobre

Historique des recommandations

Date	Recommandation
18/06/2020	Achat

Analyste : Claire DERAY
Email : cd@sponsor-finance.com
Tel : +33 (0)6 18 49 29 35

Table des matières

I. PRÉSENTATION DE MEDIAN TECHNOLOGIES 3

II. INDICATEURS CLES 4

A. Le marché du CRO 4

B. Les outils de diagnostic 5

III. UN SAVOIR-FAIRE CRO RECONNU DANS L'IMAGERIE, DES AMBITIONS DANS LES OUTILS DE DIAGNOSTIC 10

A. Activité iCRO : plateforme iSee® 10

B. Programme de recherche en propre : plateforme iBiopsy® 12

C. Un groupe structuré pour accompagner la croissance 16

IV. UNE ACTIVITE QUI DECOLLE, ET DES PERTES MAITRISEES 20

A. Un CA qui est reparti en croissance en 2019 20

B. Réduction des pertes opérationnelles 21

C. Succès des levées de fonds 22

V. PERSPECTIVES 23

A. Une activité portée par iCRO à court terme et par iBiopsy® à long terme 23

B. Des résultats opérationnels positifs à horizon 5 ans 26

C. Prévisions de génération/besoin de cash 27

VI. APPROCHE DE VALORISATION PAR SOMME DES PARTIES 28

A. Valorisation de la division iCRO et iBiopsy® 28

B. Valorisation de la plateforme iBiopsy® 31

C. Synthèse de valorisation et opinion boursière 33

VII. DONNEES BOURSIERES 34

VIII. DONNEES FINANCIERES 35

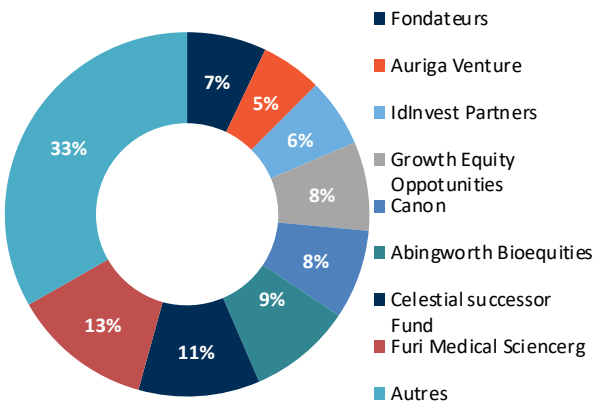
DISCLAIMER 37

I. Présentation de Median Technologies

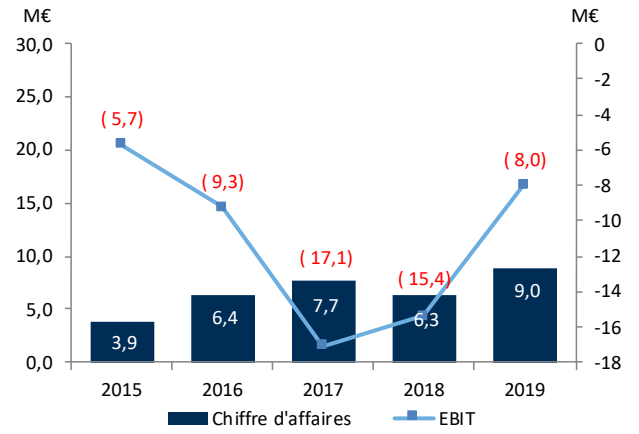
Description

Créée en 2002, Median Technologies fournit des solutions et des services d'imagerie innovants basés sur la puissance de l'imagerie phénomique, couplée à la mise au point d'algorithmes d'analyses développés par le recours à l'intelligence artificielle et au cloud computing. La société a développé deux plateformes propriétaires : iSee® : (analyse et gestion des images médicales dans les essais cliniques), et iBiopsy® (découverte de nouveaux biomarqueurs avec comme objectif de fournir de nouveaux outils de diagnostic) qui visent à accélérer l'innovation thérapeutique et à améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers et d'autres maladies chroniques, par le développement d'une médecine personnalisée et à visée prédictive.

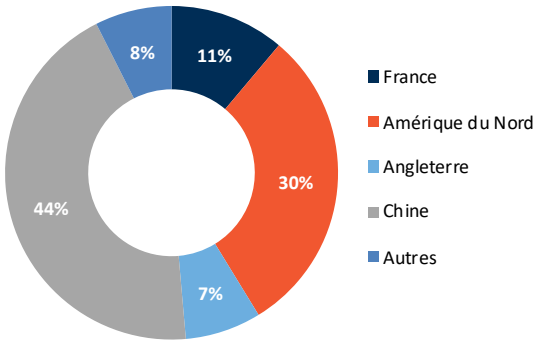
Structure actionnariale



Evolution de l'activité et de l'EBIT



Répartition du CA par zone géographique



Analyse SWOT

Forces

- Une activité iCRO reconnue et désormais à l'équilibre
- Une diversification géographique qui s'accélère
- Une capacité à attirer des actionnaires de premier plan

Faiblesses

- CA encore faible même si en forte hausse
- Des résultats en perte au global
- Encore des investissements à fournir en particulier dans l'activité iBiopsy®
- Faible liquidité du titre

Opportunités

- Accélération du déploiement de iCRO via des partenariats avec des grands CRO
- Publication des résultats des études en cours pour la plateforme iBiopsy® : confirmation du potentiel en particulier comme outil de diag.
- Partenariat avec de grands laboratoires
- Confirmation du succès en Chine

Menaces

- Difficulté à trouver des financements
- Arrêt de la croissance de l'activité iCRO
- Echec dans une des indications ciblées par iBiopsy®

II. INDICATEURS CLES

Il existe plus de 200 types de cancers différents. On peut les répartir en 4 grandes catégories : cancers solides, cancers liquides ou sanguins, cancers métastatiques ou disséminés, et les cancers secondaires. Une tumeur solide (carcinome ou sarcome) est une grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules, cancéreuses ou non. Les tumeurs solides peuvent se développer dans n'importe quel tissu : peau, muqueuses, os, organes, etc. Les cancers solides sont les plus fréquents puisque, à eux seuls, ils représentent 90% des cancers humains. C'est dans ces cancers à tumeur solide que le groupe s'est spécialisé, en développant des outils pour la collecte, la gestion et l'analyse d'images médicales en tant que prestataire de services dans le cadre d'essais clinique (iCRO), et depuis 2016 en lançant un programme de recherche pour améliorer les outils d'analyse et de diagnostic.

A. Le marché du CRO

Dans le cadre de programmes de recherche et développement nécessaires à l'élaboration et à la mise sur la marché de produits pharmaceutiques, les acteurs de l'industrie et de la recherche publique ont communément recours à des prestataires de services, appelés des CRO (*Contract Research Organisation* ou recherche sous contrat), par obligation (nécessité de faire des études indépendantes incluant l'imagerie pour certaines aires thérapeutiques dont l'oncologie), pour accéder à des savoir-faire en matière de conception des études, à certaines technologies ou domaines d'applications, à des garanties de fiabilité des données, ou encore de préservation des droits et de sécurité des patients.

Le marché du CRO était estimé à 38,4 Mds$ en 2018 (dont 45% en Amérique du Nord), et est attendu à près de 91 Mds$ à horizon 2026 soit une croissance annuelle moyenne de plus de 11% (source : fortunebusinessinsights), porté par i) l'essor des programmes de recherche et une hausse des budgets moyens de ces programmes (hausse des taux de prévalence des maladies chroniques, recherche liées au cancer, à la maladie d'Alzheimer, etc.), ii) le recours plus important à la sous-traitance de la part des donneurs d'ordre et iii) l'ouverture de nouveaux marchés (Chine principal moteur de croissance aujourd'hui, croissance estimée à +20% par an de 2018 à 2025, Source : ReportLinker). La part de l'imagerie dans le marché des CRO en matière d'essais cliniques est estimé à 6-10% (Source : Société).

Le marché est assez fragmenté, avec plus de 1 100 sociétés de CRO dans le monde (source : prnewswire). Derrière des acteurs d'envergure mondiale, il existe une multitude de petits acteurs. Les 10 premières sociétés du secteur (IQVIA, Covance, LabCorp, Syneos, Charles River, Parexel, ICON, PRA, PPD et Wuxi AppTec) concentrent un peu plus de 50% du marché.

Dans le segment de l'imagerie, le iCRO, les principaux acteurs sont Bioclinica (société américaine créée il y a plus de 30 ans, 2 500 employés dans le monde, participation à plus de 4 000 études cliniques), Parexel (société américaine créée il y a plus de 35 ans, 20 000 employés dans le monde) et Icon (société irlandaise créée en 1990, et cotée au Nasdaq : ICLR, qui a réalisé plus de 2,8 Mds$ de ventes au total en 2019). Mais il existe également une multitude de plus petits acteurs, tel que Median Technologies.

Sur ce marché porteur, la société a su initier son offre iCRO, essentiellement en Amérique du Nord (30% des ventes 2019) et depuis peu en Chine (44% des ventes 2019).

B. Les outils de diagnostic

La biopsie ou ponction : Examens invasifs

Pour diagnostiquer, mesurer, ou encore suivre l'évolution du cancer ou de certaines maladies, la biopsie ou la ponction sont les outils utilisés par les praticiens dans le suivi de leurs patients ou par les chercheurs dans le cadre d'études cliniques. Ces examens, dit invasifs, présentent plusieurs inconvénients : ils peuvent être désagréables voire douloureux, nécessitent parfois une anesthésie locale ou générale, une hospitalisation, et comportent un certain nombre d'effets secondaires, voire des risques d'accidents. Il est donc difficile de les reproduire fréquemment, d'autant plus qu'ils sont coûteux. Par ailleurs ils ne constituent qu'un échantillonnage partiel de l'information nécessaire pour analyser la tumeur ou la fibrose hépatique, et ne donnent donc qu'une vision parcellaire aux praticiens. Ils sont ainsi associés à des examens dits non invasifs : outils d'imagerie et examens biologiques.

Les examens non invasifs

- Les examens biologiques

Les examens biologiques sont élaborés à partir des fluides (sang, urine, plasma, salive) pour détecter des cellules rares et des biomarqueurs. Les biomarqueurs peuvent fournir des indications utiles pour le suivi des malades notamment en cours de traitement. L'évolution des taux (diminution / normalisation du biomarqueur lorsque le traitement parvient à éliminer les cellules cancéreuses) permet de savoir relativement vite si un traitement donné est efficace ou pas. En plus de la biopsie liquide, le marché assiste à l'émergence de plusieurs autres technologies de diagnostic non invasives qui exploitent les lésions cutanées, le liquide bronchique et l'expiration respiratoire comme échantillons pour tracer les signatures du cancer.

- L'imagerie médicale

Cette catégorie regroupe les moyens d'acquisition et de restitution d'images du corps humain à partir de différents phénomènes physiques tels que l'absorption des rayons X, la résonance magnétique nucléaire, la réflexion d'ondes ultrasons ou la radioactivité auxquels on associe parfois les techniques d'imagerie optique comme l'endoscopie. L'imagerie médicale est aujourd'hui un des principaux outils de diagnostic des cancers et de certaines pathologies. Elle permet d'obtenir des images, plus ou moins précises selon la technique employée, des organes internes et de visualiser ainsi les éventuelles tumeurs qu'ils présentent. Ces images apportent des informations sur la localisation, la taille et le stade évolutif des lésions tumorales. Au-delà de leur valeur diagnostique, elles sont donc très utiles à la mise en place d'une stratégie thérapeutique. Les principaux outils d'imagerie sont :

⇒ l'échographie : utilisation d'ultrasons et la radiographie : utilisation de rayons X ;

⇒ le scanner ou TDM pour tomodensitométrie : utilisation des rayons X, mais avec des images beaucoup plus fines que la radiographie grâce à une série de clichés correspondant à autant de coupes de l'organe étudié, et la possibilité de reconstituer une image en 3D relativement précise ;

⇒ l'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique, très utile à l'examen des organes mous et riches en eau comme le cerveau ;

⇒ le PET-scan ou tomographie d'émission par positons, technique d'imagerie dynamique qui permet de visualiser le fonctionnement des organes ;

⇒ la scintigraphie : visualisation de l'activité des cellules de certains organes.

Ces technologies ont révolutionné la médecine grâce au progrès de l'informatique en permettant de visualiser indirectement l'anatomie, la physiologie ou le métabolisme du corps humain. Développées comme outil diagnostic, elles sont aussi largement utilisées dans la recherche biomédicale pour mieux comprendre le fonctionnement de l'organisme.

Un marché dynamique

Le marché du diagnostic du cancer était estimé à plus de 97 Mds$ en 2018 (source : gminside), et est attendu en croissance de plus de 8% par an de 2019 à 2025 porté par la hausse du nombre de cas de cancers dans le monde, un recours croissant au diagnostic (généralisé pour une classe d'âge dans certaines indications), un accès élargi (pays émergents en forte croissance) et à la multiplication des outils de diagnostics. Le segment de l'imagerie a représenté 65% du marché en 2018 (source : gminside). Les hôpitaux sont les principaux utilisateurs, mais l'utilisation de l'imagerie par les sociétés pharmaceutiques dans le cadre de leur recherche sur le cancer devrait connaître une croissance robuste avec une progression annuelle moyenne attendue à 9,4% au cours de 2019 à 2025 (source : gminside). La recherche se concentre en effet sur de nouvelles techniques pour détecter une maladie spécifique en temps réel. De nombreux acteurs de l'industrie collaborent ainsi avec des instituts de recherche sur le cancer pour renforcer la R&D, en aidant au développement de nouveaux produits. De plus, l'accroissement des investissements dans la R&D en santé par le gouvernement dans les économies émergentes stimulera la croissance du marché au cours des prochaines années.

La combinaison des outils de diagnostic, la multiplicité des pathologies et les spécificités propres à chaque individu conduisent à la collecte d'un grand nombre de données qu'il est nécessaire de gérer et d'interpréter pour permettre de diagnostiquer, mesurer ou suivre l'évolution des tumeurs solides. C'est dans ce cadre que la société a développé depuis 2002 des outils logiciels de collecte, de gestion et d'analyse des données d'imagerie dans le cadre d'études cliniques (plateforme iSee®).

Sur la base d'outils d'imagerie standards, grâce aux dernières avancées en matière de science des données, d'intelligence artificielle et de data/*cloud computing*, le groupe a lancé depuis 4 ans des programmes de recherche via la plateforme iBiopsy® pour mettre au point de nouveaux outils d'analyse performants en matière de diagnostic (biomarqueurs issus des algorithmes, etc.) en mettant en relation des informations de sources variées (informations multimédia/multimodales, imagerie, données cliniques, données biologies, etc.) et ainsi répondre à des besoins non encore satisfaits, certains cancers ou pathologies étant difficilement détectables, en particulier dans des stades précoces, ou encore difficilement mesurables (détermination du stade de la maladie). Par ailleurs la mesure de l'efficacité de traitements en développement (effet des molécules en test selon les catégories de patients) ou de certains traitements en immuno-oncologie (adaptés à chaque patient) est encore complexe. La réduction des délais d'analyse et l'amélioration de la qualité des interprétations allant jusqu'à la médecine prédictive, adaptées à chaque patient (médecine personnalisée) sont les objectifs affichés par les dirigeants.

Les premières indications ciblées par les recherches menées via la plateforme iBiopsy® concernent trois indications majeures : la maladie de NASH et le CHC (maladies du foie) et l'indentification des patients répondeurs ou non répondeur en immuno-oncologie, trois domaines où les solutions actuelles en matière de diagnostic, de pronostic, ou de mesure d'efficacité des traitements sont encore très insuffisantes voire inexistantes.

Les enjeux autour de la maladie de NASH

On parle de stéatose (maladie du « foie gras ») lorsqu'il y a une accumulation anormale de graisses dans les cellules du foie. Cette stéatose peut devenir pathologique lorsqu'elle est excessive et évolutive, c'est-à-dire quand il y a une surcharge en graisse, des complications hépatiques et qu'elle est associée à une inflammation du foie : c'est ce qu'on appelle la NASH (*Non-Alcoholic AteatoHepatitis* ou stéatohépatite non alcoolique).

Liée à une alimentation trop sucrée et trop grasse, la NASH peut conduire à la cirrhose ou à un cancer du foie. C'est une maladie **le plus souvent asymptomatique** mais dont la prévalence est actuellement en augmentation en raison de la double épidémie mondiale de diabète de type 2 et d'obésité. Toute la difficulté est donc de pouvoir détecter une NASH dans un premier temps, et de diagnostiquer le stade de la maladie dans un deuxième temps.

Une étude publiée dans le Journal of Hepatology évalue à 17,3 millions le nombre d'adultes atteints de NASH aux Etats-Unis en 2016, et projette une augmentation de ce nombre jusque **27 millions d'ici 2030**. Dans 5 grands pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) le nombre de patients atteints de NASH est estimé à 12,6 millions, avec une forte augmentation anticipée, portant ce nombre à 18,3 millions en 2030 (Source : Estes, C. et al., Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology, 2018).

La détection de la NASH passe par un diagnostic de stéatose. Puisqu'il n'existe encore pas de marqueurs spécifiques, les personnes ayant des facteurs de risques (une glycémie un peu trop élevée avec ou sans diabète, un taux élevé de graisse dans le sang, une surcharge pondérale légère ou modérée, une hypertension artérielle, etc.) doivent faire dans un premier temps un bilan sanguin avec un examen du foie, ce qui permettra de déceler un taux de transaminases potentiellement anormal. Dans un second temps, il va falloir éliminer certaines causes puisqu'un taux élevé en transaminases peut être lié à la présence de virus dans l'organisme (hépatite B ou hépatite C), à des maladies rares (hépatite médicamenteuse, hépatite auto-immune) ou à une surconsommation d'alcool. Dans un troisième temps, l'hépatologue va déterminer s'il s'agit d'une stéatose. Pour cela, on effectue une échographie qui va évaluer la quantité de graisse dans le foie (gonflement si stéatose). **Cependant la sensibilité de cet examen reste médiocre** pour diagnostiquer une stéatose bénigne ou une stéatose évolutive avec une inflammation, donc une NASH qui peut être réversible dans les premiers stades de la maladie (mortelle dans les stades avancés, greffe du foie nécessaire).

Si des travaux de recherche sont en cours, dont certaines études cliniques au stade III (OCA d'Intercept, Aramchol de Glamed, Emricasan de Novartis, Simtuzumab de Gilead Science, etc.), **il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique pour soigner une NASH**. Si la maladie est diagnostiquée suffisamment tôt, le seul fait de modifier son hygiène de vie (manger moins gras, moins sucré, faire plus d'activité physique, marcher plus) permet de faire fondre la graisse du foie et ainsi baisser des transaminases, et donc une diminution de la stéatose qui devient réversible. Déterminer le stade de la maladie est donc clé pour sa prise en charge, cela permet d'établir un protocole de surveillance approprié, de prédire son évolutivité et parfois de poser l'indication d'un traitement.

L'examen de référence pour évaluer le stade de fibrose est l'analyse histologique (analyse au microscope du tissu et des cellules du foie) après le prélèvement d'un échantillon au cours d'une ponction-biopsie hépatique. **Ce geste invasif** peut cependant exposer le patient à des **complications** (douleurs, paralysie, malaise vagal, etc.) et il est **difficile de le répéter** au cours du temps. En outre, la biopsie est une procédure particulièrement **coûteuse** et elle représente un enjeu financier pour les systèmes de santé ce qui pourrait être un frein à un diagnostic de la NASH à grande échelle. C'est pour cette raison que des outils de diagnostic de la fibrose non-invasifs ont été développés et sont en cours de développement. En effet, contrairement à la biopsie, ces examens ont l'avantage de ne pas être traumatisants et de pouvoir être répétés aussi souvent que nécessaire.

L'Elastométrie (ou Fibroscan), par exemple, est une sonde qui émet des vibrations ou ultrasons (même technique que l'échographie) qui vont traverser les tissus et rebondir sur eux pour revenir à cette même sonde. En fonction de la vitesse de retour de l'écho, l'appareil va mesurer l'élasticité du foie. En effet, plus il y a de fibrose dans le foie, plus le foie est dur. Cependant, les seuils qui définissent le degré de fibrose peuvent varier selon plusieurs paramètres comme la cause de la maladie hépatique (seuils différents entre hépatite virale, cirrhose alcoolique, maladie biliaire, etc.) ou l'inflammation dans le foie (souvent reflétée par des transaminases élevées). Chez certains patients, **les résultats obtenus sont aberrants**, en raison de la difficulté de la mesure. Pour certains, enfin, **la mesure est impossible** (présence d'ascite, surpoids, etc.). Dans la majorité des cas, cette mesure sera donc corrélée avec un autre examen non-invasif de la fibrose, comme les marqueurs sanguins. D'autres méthodes d'imagerie sont également utilisées, comme l'ERM (Elastographie par Résonance Magnétique à l'aide d'un IRM et d'une ceinture abdominale) ou les outils développés par la société Perspectum (en essai clinique, outils IRM spécifique à la fibrose hépatique).

Les tests sanguins (Fibrotest, Fibromètre, score APRI, FORNS, etc.) donnent des résultats indirects sur le niveau de fibrose en combinant plusieurs indicateurs. L'inconvénient de ces tests est que **le résultat n'est pas instantané** et, dans le cas de maladies altérant certains paramètres sanguins, les **résultats sont difficilement interprétables**.

Les tests existants, invasifs et non invasifs, étant encore très imparfaits, des recherches sont en cours pour améliorer les outils d'analyse. C'est dans ce cadre que Median Technologies a lancé son programme de R&D.

Les enjeux autour du CHC

Le Carcinome HépatoCellulaire, ou tumeur du foie, est une tumeur maligne touchant le tissu hépatique. **Ce type de cancer représente plus de 90% des cancers du foie**. Il est relativement courant au niveau mondial (notamment en Afrique et en Asie) où il représente la sixième cause de cancer en fréquence et **la troisième cause de mortalité par cancer** ; il est moins fréquent en Europe de l'Ouest et aux USA, mais est en augmentation (croissance de l'obésité et du diabète). Ce cancer affecte habituellement des individus de 30 à 50 ans, et cause 660 000 décès à travers le globe chaque année. Environ la moitié de ces morts se produisent en Chine (Source : News-medical.net). Il survient dans la quasi-totalité des cas sur un foie anormal, fréquemment atteint de maladie chronique souvent au stade de cirrhose. Les causes les plus fréquentes sont l'infection par le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, l'intoxication alcoolique et la NASH. Le CHC sur foie sain existe mais il est exceptionnel.

Plus la tumeur est détectée tôt plus les chances de survie sont élevées, cependant dans des phases précoces la maladie est asymptomatique, c'est pourquoi elle est fréquemment découverte lors du diagnostic ou la surveillance d'une hépatopathie (maladie du foie) chronique.

La particularité du CHC est d'être une tumeur dite « hyper-vasculaire », c'est-à-dire qu'elle se remplit et se vide rapidement de sang artériel. A un stade avancé, la tumeur envahit les gros vaisseaux du foie en envoyant dans ces veines des « bourgeons » tumoraux qui obstruent et remontent l'axe vasculaire digestif principal.

Le traitement du CHC est indispensable sous peine d'une évolution presque toujours fatale. Il doit cependant tenir compte de la cause et de la gravité de la maladie hépatique sous-jacente. C'est la gravité de la maladie hépatique sous-jacente, et l'extension du cancer qui vont dicter les possibilités thérapeutiques. Les moyens thérapeutiques employés contre le CHC sont la transplantation hépatique, la chimio embolisation, la radiofréquence, la résection chirurgicale et la chimiothérapie. Des programmes de recherche médicamenteux de premier plan, de deuxième plan, des traitements d'immunothérapies et des études qui combinent plusieurs approches sont en cours de développement.

Pour diagnostiquer la gravité de la maladie et ainsi déterminer la thérapie à adopter, plusieurs méthodes existent : les prélèvements écho-guidés cytologiques (cytoponction) ou histologiques (micro-biopsie à l'aiguille), dits invasifs. Il y a cependant des limitations : i) sensibilité moyenne qui peut être liée à l'accessibilité de la lésion (réduite au niveau du dôme du foie) ou aux difficultés d'interprétation, ii) le risque d'essaimage sur le trajet de ponction qui est faible mais qui doit être pris en compte, surtout si une transplantation hépatique est envisagée, iii) le risque de complication hémorragique lié au prélèvement lui-même.

Par ailleurs pour les nodules de petite taille, la biopsie est très difficile, il n'est donc pas possible de poser un diagnostic. A ce jour, la solution est d'attendre, attendre de voir si la tumeur évolue avec des examens de contrôle à réaliser tous les 3 mois.

Des outils de diagnostic non invasifs ont ainsi été développés. La tomodensitométrie (TDM) avec injection de contraste et acquisition hélicoïdale, et l'IRM avec injection de produit de contraste, sont les techniques d'imagerie les plus utilisées. Ces deux examens permettent de rechercher un aspect très spécifique du CHC : la vascularisation artérielle (stade intermédiaire ou avancé). La TDM et l'IRM permettent également de faire un bilan d'extension : taille et localisation des lésions, envahissement vasculaire.

Malgré tous ces développements, contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM (classification des cancers selon leur extension anatomique), **il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC**. De nombreuses classifications ou scores ont été proposées (Okuda, BCLC, CLIP, GRETCH, TNM-AJCC, etc.) mais les études les comparant ont donné des résultats discordants. Un patient peut ainsi se voir prescrire une chimio-embolisation alors qu'un traitement médicamenteux aurait été mieux adapté à son cas.

Des programmes de recherche sont en cours pour déterminer des outils de diagnostic et de suivi plus adaptés, pour permettre une détection même précoce de la maladie, et identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement afin de définir au mieux les séquences thérapeutiques et les combinaisons optimales pour chaque patient.

Les enjeux en immuno-oncologie

Les traitements par immunothérapie en oncologie, ou immuno-oncologie, permettent au système immunitaire de l'organisme de réapprendre à identifier et à détruire les cellules cancéreuses. Fruit d'une recherche scientifique et clinique très active, l'immuno-oncologie révolutionne les traitements contre les cancers.

L'immuno-oncologie regroupe des traitements permettant d'activer ou de renforcer la défense immunitaire dirigée contre la tumeur. Son mécanisme d'action est différent des autres traitements « classiques » en oncologie, telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, qui détruisent directement les cellules cancéreuses. Les traitements d'immuno-oncologie ont pour objectif de rendre les cellules cancéreuses de nouveau détectables par le système immunitaire. Celui-ci peut être de nouveau capable de les reconnaitre comme « élément anormal » et d'en provoquer naturellement la destruction

L'immuno-oncologie est actuellement proposée dans le traitement de certains types de cancer. Elle fait partie des options thérapeutiques possibles et peut être associée à d'autres traitements anticancéreux. En pratique, l'immuno-oncologie consiste majoritairement en l'administration d'anticorps thérapeutiques ciblant des protéines clefs d'activation du système immunitaire. Ils sont prescrits au cas par cas.

Depuis quelques années, l'immunothérapie a véritablement le vent en poupe car elle permet de traiter efficacement des cancers métastatiques agressifs. Cependant, même si tout traitement proposé est celui qui a le plus de chance de donner les meilleurs résultats, son efficacité ne peut pas être prédite à l'avance, et malgré des progrès indiscutables, une large fraction des patients résiste à ces traitements, leur efficacité ne se retrouve que chez 20 à 40 % des patients traités (Source : Inserm).

L'enjeu est d'identifier au plus tôt si les malades sont réceptifs au traitement, pour pouvoir réagir rapidement, ou dans le cas des études cliniques pour permettre aux sociétés pharmaceutiques d'adapter les médicaments (formules, doses, etc.) et/ou l'étude en cours.

III. Un savoir-faire CRO reconnu dans l'imagerie, des ambitions dans les outils de diagnostic

Créé en 2002, Median Technologies est un éditeur de logiciels et un fournisseur de services spécialisé dans les solutions cliniques tirant parti des images médicales. Le groupe propose ses services à des sociétés biopharmaceutiques via sa plateforme iSee® : analyse et gestion des images médicales dans le cadre des essais cliniques, activité de CRO qui représente encore aujourd'hui 100% du CA de la société, en Europe, en Amérique du Nord et en Chine.

Sur la base d'un savoir-faire développé dans l'imagerie phénomique (observation des caractéristiques d'un organisme), et grâce à l'apport des dernières avancées en matière de science de la donnée et d'intelligence artificielle, le groupe a lancé depuis 2016 ses propres programmes de recherche via la plateforme iBiopsy®, une technologie qui permet d'accéder à des informations contenues dans les images qui ne l'étaient pas à ce jour, et qui vise à mettre au point des outils de diagnostic dans le domaine de l'oncologie ou dans des pathologies où les besoins en matière de détection et de prédiction sont encore peu ou mal satisfaits.

A. Activité iCRO : plateforme iSee®

Le groupe a développé un savoir-faire dans le domaine des cancers à tumeurs solides, avec notamment le recours à l'intelligence artificielle, qui permet d'extraire des biomarqueurs avancés avec un grand niveau de qualité. La plateforme d'imagerie propriétaire iSee® fournit une lecture experte des images collectées par les clients dans le cadre de leur études cliniques, en automatisant et en standardisant la détection des lésions, leur sélection et leur mesure, elle diminue les erreurs humaines et le nombre de lésions manquées. Son utilisation contribue à la réduction de la variabilité des résultats et permet d'augmenter la rentabilité des essais cliniques et/ou leur efficacité.

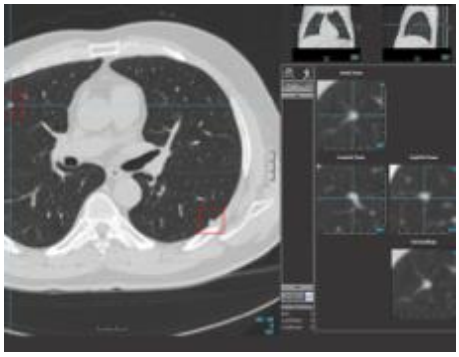
La société travaille en direct avec des big pharma et des sociétés de biotechnologie mais également en sous-traitance avec des CRO de premier plan, en Europe, aux Etats-Unis et en Chine, et adresse des essais cliniques de la phase I à la phase IV. Le volume de facturation (établi à la requête) dépend du nombre de patients et du nombre d'hôpitaux/organismes qui participent à l'étude : CA potentiel de 100 à 200 K€ pour des études de phase I (cerner la toxicité des traitements), 300 K€ à 1,2 M€ de CA pour des études de phase II (démontrer l'efficacité du traitement et définir la dose optimale) et de 1 à 4,2 M€ pour des études de phase III (comparer l'efficacité du traitement face à un placebo ou à un traitement existant).

Dans les phases précoces des études cliniques iSee® fournit des données plus représentatives de l'évolution de la maladie, les décisions de Go-No Go sont ainsi accélérées, via l'accès à des critères avancés et à de nouveaux biomarqueurs, la comparaison avec Recist (critères d'évolution de la réponse tumorale, Recist1.1, mRecist ou iRecist), des délais d'exécution courts, la fourniture de rapports d'imagerie et des images associées, et l'intégration des données dans les bases des clients.

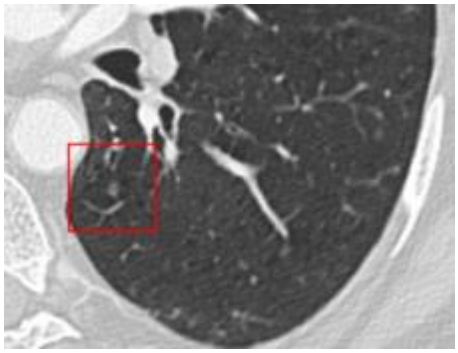
Dans les phases tardives, grâce à des données de qualité (cœur du dispositif validé par la FDA), structurées et documentées, et la fourniture de rapports complets, iSee® permet de préparer l'enregistrement auprès des autorités de régulation (FDA, EMA, etc.) et les dossiers de remboursement.

Illustration de l'utilisation de la plateforme iSee®

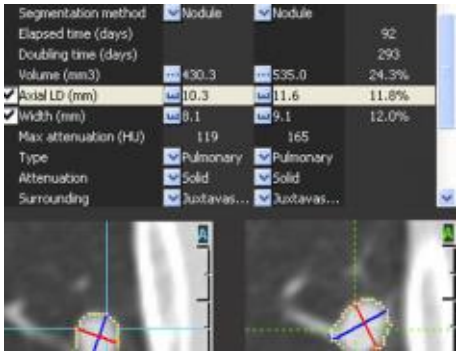
Lecture des images



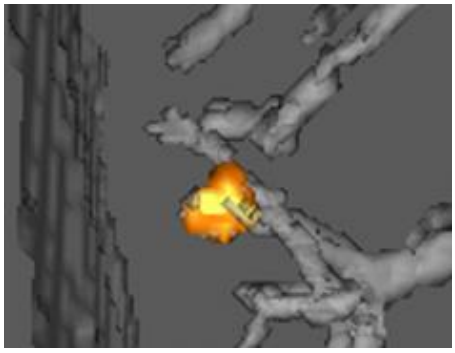
Détection assistée par ordinateur d'une lésion pulmonaire



Quantification lésionnelle



Visualisation 3D d'une lésion pulmonaire



Source : Median Technologies

Grâce au succès croissant de ses solutions, fin 2019, le groupe a franchi le seuil des 100 essais cliniques et enregistre un nombre croissant d'études de phase III. Le CA a ainsi atteint 9 M€ au cours de l'exercice 2019, en hausse de +41% par rapport à 2018. L'accélération de la croissance vient des développements opérés en Chine (44% des ventes) avec l'ouverture d'une filiale à Shanghai. En l'absence de partenariats avec des iCRO locaux ou internationaux, le marché connaissant un développement récent, et porté par les moyens importants consacrés aux programmes de recherche dans ce pays (marché en forte croissance), Median Technologies a su se positionner sur ce marché au fort potentiel. Avec un carnet de commandes à 38,3 M€ à fin 2019 (+62%) la dynamique commerciale est plus que confirmée (44,4 M€ à fin mars).

Au cours de ses travaux, le groupe a collecté un très grand nombre de données (connaissances cliniques), et a développé un savoir-faire dans le traitement et la gestion des images, la gestion des données (*big data* et science des données), dans l'intelligence artificielle appliquée à cette spécialité, et dans le domaine réglementaire. Forts de ces développements et savoir-faire, les dirigeants ont décidé de cibler d'autres applications de manière à identifier les signatures spécifiques de certaines maladies chroniques pour leur détection précoce, la quantification de leur sévérité et leur suivi. L'objectif est double : guider les cliniciens dans leur prise de décision thérapeutique dans le cadre d'une médecine prédictive et de précision, et fournir de nouveaux outils de décision pour la mise au point de nouvelles thérapies. Le programme de R&D sur la plateforme iBiopsy® a ainsi été démarré en 2016. Plusieurs indications sont d'ores et déjà ciblées dans les domaines des maladies du foie : la maladie de NASH ou le CHC, et dans le domaine de l'immuno-oncologie.

B. Programme de recherche en propre : plateforme iBiopsy®

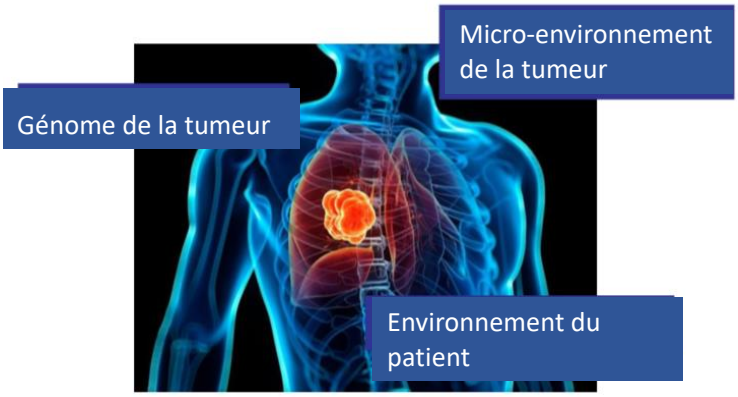
Pour accomplir les ambitions liées au projet iBiopsy®, les équipes ont été renforcées à partir de 2018 de manière à mener des programmes de recherche en interne, et ainsi mettre en place et valider techniquement la plateforme digitale. L'objectif est de déterminer de nouveaux biomarqueurs et de mettre au point des algorithmes qui permettront, à partir d'images venant de modalités standards (IRM, scanner, etc.), de diagnostiquer et de monitorer certaines pathologies, en particulier certains cancers pour lesquels le diagnostic est encore à ce jour compliqué.

La stratégie consiste à extraire des signatures d'images statistiques propriétaires avec une approche agnostique des lésions, en considérant l'organe dans son ensemble. Cette approche améliore la couverture tissulaire, qui fournit des informations plus détaillées au niveau des pixels, et améliore l'interprétabilité de l'image par rapport à une approche standard de segmentation des lésions. Grâce à la mise en relation des données d'imagerie avec d'autres source de données patients (données cliniques, histologiques, cliniques, etc.) il est possible d'accéder à des nouvelles informations de diagnostic.

La plateforme iBiopsy® vise ainsi l'identification de biomarqueurs d'imagerie (signatures dans l'image qui sont comme des empreintes digitales des maladies) qui correspondent à une vérité clinique. iBiopsy® cherche par exemple à identifier les signaux dans l'image qui correspondent à certains types de cancer, ou à la fibrose du foie, ou aux répondeurs / non-répondeurs à l'immunothérapie. Les études cliniques en cours cherchent à comparer ce signal dans l'image avec une vérité terrain telle que l'histopathologie (biopsie) ou bien une mutation génétique. Une fois la corrélation faite cela devrait permettre d'éviter des procédures invasives par la mise au point des biomarqueurs images fiables.

La plateforme devrait permettre de développer des diagnostics dans une multitude d'indications cliniques, d'où l'importance de l'accord de collaboration avec l'AP-HP pour avoir accès à des données de qualité dans plusieurs indications.

Illustration de l'utilisation de la plateforme iBiopsy® en immuno-oncologie



Source : Median Technologies

Techniquement, un moteur de recherche de similarité permet de comparer les données d'imageries et toutes autres données d'un patient à ceux d'autres patients, identifiant une population avec des phénotypes similaires. Les dossiers cliniques de cette population sont ensuite analysés pour effectuer un profilage statistique du patient, révélant non seulement des probabilités de résultats cliniques, mais également des taux de probabilité différents sur plusieurs indicateurs (par exemple, caractéristiques cliniques et histologiques, traitement, résultats, etc.).

Pheno ID : outil d'individualisation de la médecine

Nous sommes une addition complexe de nos parties génétiques et environnementales. Des variables externes telles que l'écologie, le mode de vie et l'alimentation peuvent influencer notre état de santé. Pour guider le praticien dans la création d'un plan de traitement individualisé et efficace, le groupe développe de nouveaux outils : un dispositif un moteur de recherche par similarité qui évalue une multitude de facteurs, et qui détermine de nouveaux biomarqueurs ciblés par pathologie : Pheno ID.

L'objectif est de mettre au point des outils qui permettent de probabiliser, de détecter, de diagnostiquer, et de pronostiquer l'évolution de certaines pathologies afin de déterminer la meilleure approche thérapeutique, voire de sélectionner le traitement adapté à chaque patient, et ainsi fournir des supports de diagnostic de premier plan aux praticiens dans le cadre de suivi de leurs patients. Les développements les plus avancés concernent le cancer du foie : Pheno ID Liver.

En matière d'indications, les premières cibles identifiées, et sur lesquelles les recherches sont menées via la plateforme iBiopsy® concernent trois domaines majeurs : la maladie de NASH et le CHC (maladies du foie) et la problématique répondeur - non répondeur aux traitements en immuno-oncologie, où les solutions actuelles en matière de diagnostic ou de traitement sont encore très insuffisantes voire inexistantes.

Les premières indications ciblées

- La maladie de NASH

Cette maladie du foie présente plusieurs problématiques épineuses :

⇒ Une prévalence en croissance notamment liée aux déviances des comportements alimentaires ;

⇒ Une maladie le plus souvent asymptomatique ;

⇒ Irréversible au-delà du stade 3 et aucun traitement spécifique encore à ce jour (greffe nécessaire) ;

⇒ Principal outil de diagnostic à ce jour : l'analyse histologique, mais geste invasif donc sujet à complications, pas toujours pertinent (analyse de cellule d'une partie du foie seulement et difficile à répéter ans le temps), et coûteux ;

⇒ Des outils de diagnostics non invasifs encore très imparfaits.

C'est pour tenter répondre à tout ou partie de ces besoins que Median Technologies a lancé un programme de R&D dans le domaine de la NASH. L'objectif est double :

I) participer aux études pour la découverte d'un traitement en identifiant a) des biomarqueurs qui permettent de sélectionner les patients à inclure dans l'étude, réduisant ainsi le taux d'échec des inclusions et le recours à la biopsie (méthode de diagnostic invasive), et ainsi les coûts ; et b) des biomarqueurs qui permettent de mesurer l'évolution de la maladie (mesure d'efficacité des traitements qui font l'objet de l'étude clinique) ;

II) mettre au point des outils d'analyses/biomarqueurs qui permettent de diagnostiquer la maladie même à un stade précoce (réversible et ainsi sauver des vies) et mesurer son évolution (efficacité des mesures de changement de mode de vie et le cas échéant de la prise d'un traitement). Au-delà du bénéfice patient, la prise en charge plus rapide de la pathologie doit permettre de réduire les formes sévères de fibrose et le recours à la transplantation, et ainsi les coûts de traitement.

- Le CHC

Les enjeux de cette maladie :

⇒ La troisième cause de mortalité par cancer ;

⇒ Un diagnostic compliqué car maladie asymptomatique à un stade précoce et une détection difficile (tumeur <1-2 cm) ;

⇒ Un pronostic encore impossible à établir un stade précoce même si diagnostic posé : attente pour voir si la tumeur évolue ;

⇒ Un traitement nécessaire au-delà d'un certain stade, mais difficultés à déterminer le traitement le plus adapté et à établir des pronostics.

Les recherches menées par Median Technologies via la plateforme iBiopsy® interviennent dans ce cadre, et visent à détecter le CHC en particulier à des stades précoces sur la base d'outils d'imagerie classiques, et grâce à la fourniture de nouveaux biomarqueurs de pouvoir déterminer un traitement adapté à chaque patient, quel que soit le stade de la maladie. Plus le CHC est détecté tôt, plus la probabilité de survie augmente. Pour les patients à un stade avancé, la détection plus rapide de la maladie devrait permettre de réduire les coûts de traitement.

Par ailleurs, sur la base de l'analyse de la tumeur, de son micro-environnement ou encore de l'environnement même du patient, via son programme de recherche, le groupe vise à mettre au point de nouveaux biomarqueurs non invasifs qui permettront, sur la base d'outils d'imagerie standards, de prédire l'évolution de la maladie : probabilité de récidive pour les patients qui auront choisi une option curative (ablation partielle du foie, possible à des stades précoces), nécessité de mettre en place des traitements adjuvants (deuxième intention, complémentaire à un traitement de première intention), ou encore absence d'action pour les patients à stade précoce mais pour lesquels la tumeur n'évoluera pas ; mais également pour mesurer les effets des traitements (réponse aux traitements d'immunothérapie).

Dans le cas des études cliniques, l'objectif est de sélectionner les patients potentiellement réceptifs (screening préalable) pour réduire les échecs d'inclusion même à des stades précoces.

- l'immuno-oncologie

Les enjeux de ces nouveaux traitements personnalisés :

⇒ Une faible proportion des malades répondeurs ;

⇒ Une mesure rapide de la probabilité de réponse encore difficile ;

⇒ Des traitements parfois toxiques pour certains patients ;

⇒ Des traitements très coûteux.

L'enjeu de la plateforme iBiopsy® est de développer un modèle qui permet, sur la base de biomarqueurs non invasifs, de déterminer quel traitement sera le mieux adapté à chaque patient, en fonction de la tumeur, des caractéristiques du patient lui-même ou encore de son environnement.

Dans le cas des études cliniques, l'objectif est de sélectionner les patients potentiellement réceptifs (screening préalable) pour réduire les échecs d'inclusion, et de mesurer en cours d'étude l'efficacité ou non des molécules qui font l'objet du programme de recherche pour permettre aux sociétés pharmaceutiques d'adapter les médicaments (formules, doses, etc.) et/ou l'étude elle-même, conduisant à une réduction des coûts des études et de sa durée.

Dans le cas de la routine clinique des patients atteint de tumeurs solides, l'enjeu est d'identifier au plus tôt quels malades peuvent être réceptifs et vers quel type de traitement les orienter. Une fois le traitement démarré, le recours à la plateforme iBiopsy® doit permettre de déterminer le plus rapidement possible si le patient est réellement réceptif au traitement, et/ou s'il y a des effets secondaires toxiques, et ainsi pour pouvoir réagir rapidement le cas échéant. Au-delà du bénéfice patient, cela devrait permettre de réduire les coûts des traitements tout en augmentant leur efficacité.

Si l'activité iBiopsy® n'a pas encore généré de CA à ce jour, elle représente de l'ordre d'un quart des équipes à date et les trois-quarts des équipes de R&D. En seulement 4 ans, les résultats obtenus se sont traduits par plusieurs réalisations majeures : un financement de 35 M€ obtenu auprès de la Banque Européenne d'Investissement (S1 2019), un premier accord de recherche signé avec l'AP-HP (S1 2010), et des premiers résultats prometteurs.

Des avancées majeures

- Financement de 35 M€ obtenu auprès de la BEI assorti de BSA

En décembre 2019, Median Technologies a annoncé la signature d'un contrat de financement de 35 M€ la Banque Européenne d'Investissement (BEI), dans le cadre du plan Juncker, pour le financement du programme d'investissement de la plateforme iBiopsy®.

La première tranche de 15 M€ a été tirée en avril 2020. Le contrat prévoit ensuite la libération des deuxième et troisième tranches (de 10 M€ chacune) dans les années à venir, sous réserve de la réalisation de certaines conditions préalables. Le remboursement de ce financement interviendra, en une seule fois, au terme d'une période de 5 ans à compter du versement de la tranche concernée.

Le déblocage des tranches s'accompagne de l'émission de BSA au profit de la BEI (prix de souscription de 0,01 €) : 800 000 BSA lors du versement de la première tranche, et 300 000 BSA lors de la libération de la deuxième. Le prix d'exercice des bons sera déterminé en fonction du prix d'une ou plusieurs levée(s) de fonds d'au moins 15 M€ réalisée dans les 15 mois après la date de la souscription auquel s'appliquera une décote croissante en fonction du temps, avec un minimum de 2 € à compter du 16ème mois (soit un minimum de 2,2 M€). La durée de vie de ces bons de souscription d'actions est de 15 ans.

- Contrat de recherche avec l'AP-HP

En avril 2020, les dirigeants ont conclu un contrat de collaboration de recherche autour de la plateforme iBiopsy® avec L'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), une des plus grandes sources de données médicales au niveau mondial, avec des équipes encadrées par des médecins de renom. Le contrat de collaboration concerne à ce jour la réalisation de deux études cliniques sur le cancer du foie impliquant les hôpitaux de la Pitié-Salpêtrière et Paul Brousse. Cet accord cadre qui offre la possibilité d'étendre la collaboration à d'autres études ou indications cliniques.

La première étude, PHELICAR, a pour ambition d'étudier à partir des images médicales l'hétérogénéité phénotypique du cancer du foie (résultat de systèmes de développements complexes influencés par les gènes ainsi que les facteurs environnementaux) et son impact sur le diagnostic et le pronostic des patients. La seconde étude, LIVER IBIOPSY, devrait permettre d'identifier, toujours à partir des images médicales, des phénotypes (caractères propres à chaque personne) de lésions hépatiques à haut risque de récurrence, ce qui va impacter le suivi et le traitement de ces patients à risque.

Le cancer du foie est la quatrième cause de décès par cancer au niveau mondial, toutes populations confondues (Etude GLOBOCAN 2018) avec un taux de survie à 5 ans de 18%. C'est un cancer pour lequel les stratégies thérapeutiques sont difficiles à mettre en place à cause de la très grande hétérogénéité des tumeurs hépatiques. Ces deux études répondent à des besoins médicaux non couverts concernant le diagnostic précoce, le pronostic des patients et le suivi dynamique de la réponse aux traitements, et visent la validation clinique de iBiopsy® en tant que technologie innovante, fiable et non invasive pour le phénotypage des lésions hépatiques. Ces études s'inscrivent dans le contexte d'une médecine de plus en plus prédictive et personnalisée.

Pour le groupe, l'expertise clinique apportée par les hôpitaux de l'AP-HP et le nombre important de données mises à disposition (données cliniques et données d'imagerie de qualité), vont contribuer à optimiser rapidement les algorithmes d'intelligence artificielle développés dans iBiopsy® et ainsi à valider d'un point de vue clinique la plateforme sur de larges cohortes, avec un budget maîtrisé (accès à des données cliniques le plus souvent très coûteux).

- Des premiers résultats prometteurs

Après une première phase de R&D, les travaux ont réellement débuté en 2018 et les premiers résultats sont plutôt prometteurs. Le groupe a réalisé des essais sur l'analyse de fibrose sur des patients CHC. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par d'autres méthodes d'analyse invasives (biopsie) et non invasives (prélèvement sanguin ou autre méthode d'imagerie). Une première phase de tests a été menée puis la méthode a été améliorée et validée sur une cohorte de 94 patients (base de données historique).

Comme tous les tests de diagnostics. Les principales données analysées sont la sensibilité et la spécificité des tests. La sensibilité (ou sélectivité) d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle s'oppose à la spécificité, qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

Les mesures de sensibilité et de spécificité montrent que le biomarqueur non invasif de fibrose obtenu via la plateforme iBiopsy® permet d'identifier les patients à haut risque tumoral de manière plus fiable que les méthodes actuellement utilisées en imagerie. Le recours à ce biomarqueur pourrait permettre une meilleure orientation thérapeutique pour les patients (recours à la chirurgie ou non, mise sous traitement immédiate après une chirurgie, etc.).

Ces premiers résultats sont plutôt prometteurs, le groupe doit confirmer la qualité de ses méthodes et outils auprès d'une plus grande cohorte de patients, les horizons des patients et les outils d'imagerie, d'où le partenariat avec l'AP-HP pour accéder à des bases de données qualifiées. Les développements sont également en cours pour la NASH et dans le domaine de l'immuno-oncologie, et devraient faire l'objet de publication dans les mois à venir.

Avec un financement sécurisé et un premier partenariat de premier plan en matière de recherche, le développement de plateforme iBiopsy® est plutôt bien engagé. A court terme, l'objectif est d'établir de nouveaux partenariats (recherche et technologiques), de protéger les travaux de R&D via des dépôts de brevets et de lancer les travaux réglementaires, en particulier auprès de la FDA pour référencer les technologies développées et entrer dans les nomenclatures de remboursement (sur la base des codes déjà accordés à des outils de diagnostic existants).

A moyen terme, le groupe pourrait tirer des revenus conséquents pour la fourniture de sa technologie et de ses services dans le cadre de programmes de recherche, mais surtout en matière de diagnostic ou de suivi des patients. A plus long terme des programmes de recherche pourraient être lancés dans d'autres formes de cancer à tumeurs solides : cancer du poumon, prostate, etc.

C. Un groupe structuré pour accompagner la croissance

Depuis son siège social situé à Sophia Antipolis en France, où sont regroupées les fonctions support et les équipes R&D, et ses filiales commerciales en Amérique Nord (6 salariés fin 2019) et en Chine (14 salariés fin 2019), le groupe est structuré pour accompagner les développements à venir.

Median Technologie peut également compter sur un conseil d'administration et une équipe de direction composés de personnes d'expérience et multiculturelles qui offrent un support de qualité au groupe.

Composition du conseil d'administration

Oran Muduroglu – Président

En 2018, il rejoint Verily, en tant que business Leader de l'activité Plateformes de Santé. Il a auparavant été DG de Medicalis, acquise en 2017 par Siemens, et de la division Health Informatics de Philips Medical Systems. En 1998, il avait co-fondé la société Stentor, dont il a été le DG jusqu'à son rachat par Philips en 2005. Dans les années 1990, il a été VP des ventes et du marketing chez Cemax (pionnier dans la gestion et la visualisation avancée des images médicales) et précédemment chef de produit senior chez Toshiba Medical.

Fedrik Brag – Directeur Général

Il a cofondé la société en 2002 et lui a apporté une expertise d'entrepreneur dans le domaine des sociétés innovantes en technologie dans la santé ainsi que son expérience en business développement, en organisation des levées de fonds et introduction en Bourse des sociétés technologiques. Il a occupé des fonctions de vice-président de HealthCenter / Focus Imaging (imagerie médicale spécialisée et des technologies de l'information et de la communication).

Tim Haines – Administrateur

Associé gérant chez Abingworth, il a plus de 25 ans d'expérience de management international dans des sociétés des sciences de la vie. Avant de rejoindre Abingworth en 2005, il a été DG d'Astex (sociétés du portefeuille de Abingworth), devenue une des principales sociétés de biotechnologie en Angleterre. Auparavant il a été DG de deux divisions de Datascope Corp. (société de technologie médicale côtée), et il a rempli des fonctions de management dans plusieurs sociétés aux Etats-Unis et en Europe, dont DG de Thackray Inc. et de Baxter UK.

Kapil Dhingra – Administrateur

Kapil Dhingra est à la tête de KAPital Consulting, une société de consulting en santé dont il est le fondateur. Avant de rejoindre Advanced Accelerator Applications, le Dr. Dhingra a travaillé pendant plus de 25 ans dans le domaine de la R&D en oncologie, dont 9 ans chez Hoffman-La Roche où il a exercé plusieurs fonctions. Auparavant, il a été médecin senior de recherche clinique chez Eli Lilly. Avant de commencer sa carrière dans l'industrie, il a pendant 8 ans poursuivi une carrière en recherche clinique et translationnelle, dans les spécialités de médecine interne et d'oncologie médicale.

Composition de l'équipe dirigeante aux côtés de Frédéric Brag, le Directeur Général

Bernard Reymann – Dir. financier

Il apporte au groupe plus de 25 ans d'expérience dans le domaine de la finance, acquise dans de grands groupes industriels internationaux, des PME et des startups. Avant de rejoindre Median, il a été directeur financier et membre suppléant du comité de direction chez Tekka Group, Varioptic et Temex Group. Il est diplômé de l'Institut européen d'études commerciales supérieures de Strasbourg et titulaire d'un Masters de l'Institut de Haute Finance de Paris.

Nozha Boujemaa – Responsable R&D iBiopsy®

Elle a tout d'abord dirigé pendant 10 ans les travaux de l'équipe-projet IMEDIA/Inria (recherche de contenu multimédia à grande échelle) avant de prendre la direction du centre de recherche Inria Saclay de 2010 à 2015. Elle a été par la suite conseillère du PDG en Sciences des Données. En 2017, elle fonde l'Institut DATAIA, (institut interdisciplinaire sur les Sciences des Données, l'Intelligence Artificielle et la Société), qu'elle dirige jusqu'à fin 2018. Spécialiste en indexation et en recherche interactive d'information, Nozha Boujemaa a contribué à l'émergence des moteurs de recherche multimédia à large échelle de nouvelle génération.

Nicolas Dano – Directeur technique et directeur de iCRO

Depuis 2003, il apporte à la société plus de 20 ans d'expérience en santé dans les champs de l'innovation, de la technologie et des services. Auparavant, Nicolas a occupé les positions de directeur des ventes, manager de la stratégie, chef de projet et scientifique au sein de l'entreprise. Il avait précédemment travaillé pour le centre de recherche de General Electric (Schenectady, NY, USA) et la division santé de General Electric (Paris, France).

Yan Liu – Directrice médicale

Le Dr. Yan Liu est une experte en imagerie avec une expérience de plus de 15 ans en recherche clinique et académique. Au cours des 6 dernières années, elle s'est spécialisée dans l'intégration de l'imagerie dans les essais cliniques multicentriques en oncologie et la validation des biomarqueurs d'imagerie. Elle a été responsable du département de recherche translationnelle, de radiothérapie et d'imagerie de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Elle a par ailleurs été membre du groupe de travail RECIST et présidente du groupe Imagerie de l'EORTC.

Robin Zhang – Responsable Chine et développement zone Apac

Robin Zang possède plus de 20 ans d'expérience dans le développement des affaires pour des entreprises technologiques et en particulier plus de 14 ans d'expérience dans l'industrie des sciences de la vie (R&D, essais cliniques, laboratoires). Il possède un Executive MBA de l'Université de Tongji et de la Mannheim Business School et est diplômé en Economie de l'université de Lanshou (Finance et Économie).

Source : Median Technologies

Dans le cadre de ses programmes de recherche, les dirigeants ont d'ores et déjà mis en place, et vont renforcer, des groupes de travail par indication avec la contribution de KOL (*Key Opinion Leader* ou leader d'opinions) de renom qui participent activement aux développements et qui devraient permettre de faire connaître les travaux mais surtout les avancées des technologies du groupe.

La clientèle du groupe est assez variée, constituée à la fois de Big Pharma et de CRO d'envergure mondiale mais également des Biotech de petite taille qui travaillent sur des domaines très ciblés. Le premier client a représenté un peu plus de 20% des revenus en 2019 et les 5 premiers 57%, mais le podium est très variable d'une année sur l'autre. Par ailleurs, l'extension géographique et le développement des nouvelles activités avec iBiopsy®, devraient participer à la diversification du portefeuille clients.

En termes contractuels, le groupe n'a pas mis en place d'accords de distribution dans le cadre de sa stratégie commerciale indirecte (pas de rétrocession de commissions). Les ventes interviennent soit en sous-traitance avec de gros CRO soit en direct avec les clients finaux, le track-record des services délivrés par Median Technologies offrant une certaine récurrence de revenus auprès de certains clients/donneurs d'ordres, voire une croissance des revenus.

De même en termes technologiques, le groupe utilise des outils tiers tels que ceux d'AG Mednet pour la collecte, le contrôle de qualité et la distribution des images médicales, ou encore la plateforme Microsoft Azure pour les solutions cloud. Cependant le groupe n'est pas lié contractuellement à ces prestataires de façon exclusive, et étudie en permanence les technologies disponibles sur le marché dans une optique de qualité, d'optimisation des performances, et de rentabilité.

Les outils et méthodes du groupe répondent aux exigences imposées par les autorités de santé dans le monde entier. Le groupe est fréquemment audité par ses clients, dont des big pharma de renom, et par les autorités de régulation comme la FDA notamment (*Food and Drug Administration*, société de régulation des produits de santé aux Etats-Unis, audit en 2017 et 2019).

IV. Une activité qui décolle, et des pertes maitrisées

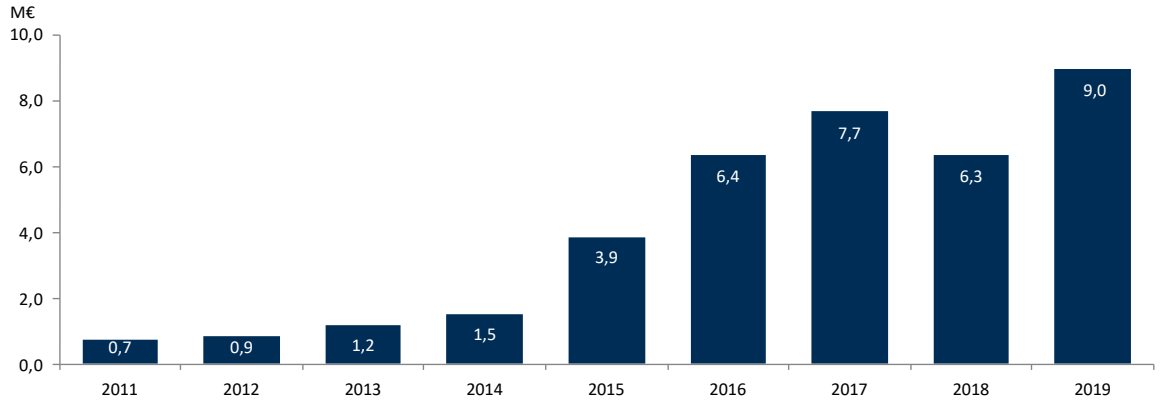
A. Un CA qui est reparti en croissance en 2019

De 2014 à 2017, les équipes du groupe ont plus que doublé passant de 47 personnes (moyenne annuelle) à 109 personnes, avec notamment la mise en place de forces de ventes en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Au cours de la période, les ventes (uniquement plateforme iSee®) sont passées de 1,5 M€ à 7,7 M€ (Amérique du Nord et Royaume-Uni essentiellement). Les revenus générés n'ont cependant pas été à la hauteur des dépenses engagées, les pertes opérationnelles sont en effet passées de 5 M€ en 2014 à plus de 17 M€ en 2017 (coûts de développement de la plateforme iBiopsy® inclus).

Face au creusement des pertes opérationnelles, les dirigeants ont réagi dès 2018, en arrêtant certaines activités non rentables (vente de solutions *patient care*, outils logiciels de suivi des patients et maintenance associée) et en recentrant leurs efforts de commercialisation en direct sur des zones (Chine), des clients (grands comptes, Biotech ciblées, etc.) ou des événements clés (salons et conférences). Sur les marchés américains et européens, le groupe a en effet opté pour un mode de vente essentiellement en indirect basé sur ses partenariats existants (Syneos en cours de montée en puissance), des collaborations informelles avec des CRO mondiaux, et sur des contrats récurrents avec des clients historiques.

Ces mesures se sont accompagnées dans un premier temps d'une baisse d'activité : CA abaissé à 6,3 M€ en 2018 (-18%), mais grâce au succès de l'offre en Chine, l'activité est repartie en croissance dès 2019, avec un CA porté à 9,0 M€, + 41%. L'année 2019 a bénéficié de l'ouverture de la filiale en Chine continentale à Shanghai ce qui a permis d'accélérer les ventes dans ce pays.

Evolution du CA du groupe



Source : Median Technologies

En termes de sources de revenus, le groupe n'a pas bénéficié de subventions significatives par le passé, mais il bénéficie du Crédit d'Impôts Recherche (comptabilisé en déduction des frais de personnels et en impôts avant 2014), à hauteur de 1,4 M€ en 2019 (près de 10 M€ en cumulé depuis 2011, année de l'introduction en Bourse).

Evolution du Crédit Impôts Recherche

K€	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
CIR	757	1 014	977	978	859	1 024	1 340	1 592	1 409

Source : Median Technologies

B. Réduction des pertes opérationnelles

Avec le lancement de iBiopsy®, les volontés de commercialisation en propre, et le recours à la sous-traitance de fonctions liée à iCRO, les charges opérationnelles ont crû fortement sur la période 2016-2017. Grâce aux mesures de réorganisation menées à partir de 2018 et qui se sont poursuivies en 2019 (réduction des effectifs, recours à des canaux de vente indirects, ou encore internalisation de certains outils de production), les charges opérationnelles ont été significativement réduites depuis 2 ans. La perte opérationnelle, qui a dépassé -17 M€ en 2017, a été portée à -15,4 M€ en 2018 puis à -8 M€ en 2019. Combinant rebond de l'activité et réduction des postes de charges, la plateforme iSee® est désormais à l'équilibre. La perte opérationnelle provient uniquement des développements en cours pour la plateforme iBiopsy® passés intégralement en charges opérationnelles (aucune activation des dépenses de R&D à ce stade).

Evolution des charges opérationnelles et du résultat opérationnel

M€	2014	2015	2016	2017	2018	2019
CA	**1,5**	**3,9**	**6,4**	**7,7**	**6,3**	**9,0**
Charges externes	2,0	3,6	6,1	9,2	10,4	7,5
Dont sous-traitance	*0,2*	*0,6*	*1,7*	*2,5*	*2,9*	*2,7*
Dont locations et charges locatives	*0,2*	*0,3*	*0,6*	*0,8*	*1,0*	*0,5*
Dont services extérieurs	*0,1*	*0,5*	*0,7*	*1,2*	*1,4*	*0,6*
Dont intermédaires et honoraires	*0,7*	*1,3*	*1,4*	*1,9*	*1,7*	*1,5*
Dont personnel extérieur	*0,0*	*0,0*	*0,1*	*0,5*	*0,6*	*0,2*
Dont déplacements et missions	*0,4*	*0,6*	*0,7*	*1,2*	*1,1*	*0,8*
Charges de personnel	3,9	5,7	8,7	14,9	10,4	8,6
Effectif moyen	*47*	*57*	*84*	*109*	*103*	*87*
Amortissement	0,1	0,1	0,4	0,3	0,7	0,5
EBIT	**-4,5**	**-5,7**	**-9,3**	**-17,1**	**-15,4**	**-8,0**

Source : Median Technologies

Malgré une consommation de cash de 5 à 10 M€ par an au cours des dernières années, grâce aux levées de fonds réalisées via des placements privés auprès d'investisseurs de premier plan, la situation financière du groupe reste saine : dette nette à -6,5 M€ à fin décembre 2019.

C. Succès des levées de fonds

Depuis sa création, la société a su attirer des investisseurs financiers de premier plan (européens, japonais, chinois et américains) et des industriels du secteur (Canon, Furiu). Depuis 2011, année de l'introduction en Bourse par cotation directe (au cours de 8,05 €), le groupe a levé près de 75 M€ en augmentation de capital sans appel public à l'épargne (entre 12,61 € et 4,05 € par action, moyenne pondérée à 10,54 €).

Tableau de flux de trésorerie et structure financière

M€	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Cash flow	-4,3	-5,4	-7,7	-14,7	-15,3	-7,4
Capex	0,0	-0,3	-0,5	-0,4	-0,3	-0,2
Variation du BFR	0,8	1,7	0,1	0,9	-0,4	2,9
FCF	**-3,5**	**-4,1**	**-8,0**	**-14,2**	**-15,9**	**-4,6**
Produits de cession	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1
Investissements financiers	0,0	-0,1	0,0	-0,1	-0,2	0,0
Dividendes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow disponible	**-3,4**	**-4,2**	**-8,1**	**-14,3**	**-15,7**	**-4,6**
Variation de la dette	-0,8	-0,7	-1,0	-0,5	0,0	-0,5
Variation de capital	17,8	19,5	20,6	1,3	0,2	0,0
Variation de la trésorerie	**13,6**	**14,6**	**11,5**	**-13,5**	**-15,6**	**-5,1**
Dette nette	-13,6	-28,8	-41,3	-28,3	-12,7	0,0
Capitaux propres	12,0	26,2	38,7	24,9	9,1	1,3

Source : Median Technologies

La dernière augmentation de capital significative a été réalisée en 2016. La société a levé plus de 20 M€ (cours de 13,0 € par action) auprès de Furi Medical Science Company Luxembourg. Les levées de fonds réalisées depuis correspondent essentiellement à l'exercice de BSPCE et de BSA.

A noter un BFR structurellement négatif (-6,7M€ à fin décembre 2019). En effet, dans l'activité iCRO, au moment de la conclusion des contrats, le groupe perçoit un acompte de 20 à 30% qui est soit déduit des facturations au fil de l'eau, soit remboursé en fin du contrat. Tout accroissement de l'activité s'accompagne ainsi d'une ressource en cash pour cette division.

La dette nette est ainsi ressortie à -6,5 M€ à fin 2019 (-2,8 M€ estimé à la fin du T1 2020 du fait de retard d'encaissement lié à la crise sanitaire), ce qui combiné au financement obtenu auprès de la BEI (35 M€ pour la plateforme iBiopsy®) devrait permettre au groupe de financer ses développements. Cependant, avec des capitaux propres réduits à 1 M€, les dirigeants pourraient selon nous choisir de réaliser de nouveau une augmentation de capital pour renforcer la solidité financière du groupe.

V. Perspectives

A. Une activité portée par iCRO à court terme et par iBiopsy® à long terme

Activité iCRO

Avec un carnet de commandes à 38,3 M€ à fin 2019, en hausse de 62% par rapport à 2018 (dont 56% en Chine vs 39% en 2018), qui devrait se réaliser dans les 3 ans, l'activité de la plateforme iSee® devrait rester dynamique dans les prochaines années.

A noter que malgré l'effet Covid-19 au début de l'exercice, les prises de commandes sont restées soutenues, avec un carnet porté à 44,4 M€ à la fin mars 2020. D'autres zones ont pris le relais, à l'image de la Chine qui représente désormais 46% du carnet de commandes.

Evolution du carnet de commandes pour l'activité iCRO

M€	2014	2015	2016	2017	2018	2019	T1-20
Carnet de commandes	11,0	21,3	16,0	22,5	23,7	38,3	44,4
Variation		93,6%	-24,9%	40,6%	5,3%	61,6%	-

Source : Median Technologies

En Europe et en Amérique du Nord, la stratégie de commercialisation devrait se poursuivre avec une approche directe ciblée et le recours à des ventes indirectes. Les équipes en Chine devraient être renforcées pour soutenir la qualité des prestations rendues dans un environnement toujours très porteur.

Même si la crise sanitaire a pénalisé l'activité, dès le début de l'exercice en Chine puis à partir de la mi-mars dans les autres régions du monde (moins de remontée de clichés à analyser compte tenu du confinement généralisé et du ralentissement des programmes de recherche), le CA du premier trimestre est ressorti à 2,8 M€ en hausse de près de 50% par rapport au T1 2019, et +8% par rapport au T4, témoignant du dynamisme dans lequel le groupe est engagé.

Par ailleurs, dans le cadre des multiples essais cliniques sur les traitements du Covid-19 (plusieurs centaines), l'imagerie est un outil clé pour diagnostiquer les patients. En effet, le suivi de l'évolution de la pathologie et de l'efficacité des traitements administrés en cours de test est réalisé à partir de la quantification de la fibrose pulmonaire visible en imagerie scanner. Forts de leur expertise en traitement d'images dans les essais cliniques, les dirigeants se sont positionnés pour proposer les services de Median Technologies aux clients biopharmaceutiques en Chine, en Europe et aux Etats-Unis qui ont lancé des programmes pour découvrir un traitement contre le Covid-19. Ces services vont permettre la stratification des patients sur des critères objectifs de sévérité de la maladie (grades) ainsi que l'évaluation de l'efficacité des traitements à partir de la progression/régression de la fibrose pulmonaire. La crise sanitaire actuelle pourrait être une source de revenus, et même significative, aux vues du nombre d'études lancées à travers le monde à l'heure actuelle.

Activité iBiopsy®

Pour le projet iBiopsy®, le financement obtenu auprès de la BEI (dont 15 M€ déjà encaissé au S1 2020) devrait couvrir les investissements autour de quelques indications ciblées, à savoir :

- Un test pour l'évaluation de la NASH et des tests pour évaluer la réponse des patients aux traitements ;
- Un test pour identifier les patients potentiellement répondeurs aux traitements en immuno-oncologie pour permettre aux sociétés biopharmaceutiques de mieux cibler l'efficacité de leur traitement pendant les phases de tests cliniques et d'associer le bon traitement aux bons patients dans le cadre de la routine clinique ;
- Un test pour la détection, la caractérisation et le pronostic du CHC (premiers résultats prometteurs dans l'analyse des stades avancés).

Par ailleurs, une évaluation des stratégies commerciales pour le remboursement des tests, et réglementaires notamment vis-à-vis de la FDA (Food and Drug Administration) ont également été lancées.

Les dirigeants ambitionnent également de poursuivre leur stratégie de partenariats dans cette division :

- Partenariats cliniques avec des établissements de santé, le premier ayant été signé en mars dernier avec l'AP-HP : validations cliniques des algorithmes, évalués comme n'importe quel outil de diagnostic (sensibilité ou capacité à détecter, spécificité ou capacité à détecter les faux négatifs et à ne pas produire des faux positifs, etc.), avec comme avantage de pouvoir utiliser des données rétrospectives ;
- Partenariats avec des sociétés biopharmaceutiques au niveau mondial : accords de co-développement dans une indication donnée pour déterminer un biomarqueur qui permettra d'évaluer si un traitement fonctionne ou pas, et ce rapidement ;
- Partenariats technologiques afin de permettre le déploiement, à travers le cloud, de la plateforme iBiopsy®, et le développement de biomarqueurs non invasifs, qui seront mis à disposition des établissements de santé pour la routine clinique et des sociétés biopharmaceutiques dans le cadre des programmes de recherche et le développement. Des partenariats pour améliorer la plateforme sont également possibles, comme dans le domaine de l'intelligence artificielle.

Enfin, le groupe devrait déployer une stratégie de protection de la propriété intellectuelle avec des dépôts de plusieurs brevets en cours en Europe, aux Etats-Unis, en Chine et au Japon.

A terme, les revenus de la division devraient donc être de plusieurs natures :

⇒ issus de la participation à des travaux de recherche pour identifier de nouveaux biomarqueurs qui seront intégrés dans de nouveaux outils de diagnostic ;

⇒ issus du recours à la plateforme iBiopsy® de la part des biopharmas et des institutions de recherche (rémunération à la requête) ;

⇒ issus de tests de diagnostics qui seront développés par le groupe : rémunération par diagnostic qui pourrait être remboursé sur la base de la classification des outils de diagnostic d'imagerie actuels.

Prévisions d'activité

Compte tenu de la performance réalisée par la division iCRO au cours des dernières années (importants comptes ouverts, montée en puissance et récurrence), du carnet de commandes affiché à fin mars, du dynamisme du marché sous-jacent et du positionnement de la société en Chine (moteur de croissance du marché aujourd'hui), nous avons intégré des hypothèses de croissance soutenues pour la division iCRO au cours des prochaines années : +50% attendu pour 2020 (+49% au T1 malgré l'impact Covid-19 sur l'activité), +45% en 2021 et +40% en 2022, permettant de tripler le CA de la division à 3 ans.

Pour l'activité iBiopsy®, au vu de l'avancée des programmes de recherche du groupe (initiés dès 2016), nous estimons que les revenus issus de l'outil Pheno ID et de la participation à des travaux de recherche devraient arriver à horizon 2 ans avec un décollage progressif les premières années. La valeur ajoutée de la plateforme iBiopsy® devrait probablement permettre de mettre en place des tarifs plus élevés qu'avec la plateforme iSee®.

Par ailleurs les premières indications ciblées offrent un potentiel conséquent, la FDA et l'EMA reconnaissent par exemple la nécessité d'un biomarqueur non invasif pour trier les patients inclus dans les essais concernant les anti-fibrotiques, afin de définir des cohortes de patients homogènes pour la validation des nouveaux traitements par les biopharma, et ainsi augmenter le pouvoir statistique des données des essais.

De plus, les laboratoires ont besoin d'un diagnostic fiable de la fibrose chez les patients pour évaluer la réponse aux traitements, et les autorités de régulation, FDA et EMA, préconisent le recours à de tests permettant le suivi des patients en routine clinique. Les problématiques sont les mêmes dans le domaine de l'immunothérapie avec l'identification en amont des patients potentiellement réceptifs et la détection rapide des patients non réceptifs. Enfin, les outils d'analyse devraient être développés dans d'autres indications, offrant de nouveaux relais de croissance à terme.

Les revenus issus de la participation à des travaux de recherche de la plateforme iBiopsy® et de la mise disposition de Pheno ID pourraient ainsi être très significativement supérieurs à ceux générés avec la plateforme iSee®, et avec des marges bien plus élevées (mise à disposition d'outils logiciels, peu de services associés).

Cependant à ce stade il est encore difficile d'anticiper un tel scénario mais surtout d'en déterminer l'horizon. Par prudence, nous prévoyons ainsi un CA moindre pour la division iBiopsy® (revenus issus de la participation à des travaux de recherche et à l'usage des outils Pheno ID) mais avec une croissance plus rapide. En effet nous estimons que compte tenu des comptes clients déjà ouverts dans le cadre de l'activité iSee®, la montée en puissance des revenus devrait selon nous être plus rapide que pour la première plateforme développée par le groupe (CA passé de 1 M€ en 2010 à 9 M€ en 2019).

Pour la troisième source de revenus issus de la plateforme iBiopsy®, soit les tests de diagnostics, les délais de recherche, de mise sur le marché et d'adoption par les praticiens étant plus difficile à estimer, par prudence, nous n'avons pas intégré de CA dans notre modélisation. Le groupe ciblant des aires thérapeutiques où les outils de diagnostics ne permettent pas d'apporter, à ce jour, de réponse satisfaisante, en cas de succès, le recours de la plateforme iBiopsy® devrait être facilitée, et pourrait représenter des revenus très significatifs, récurrents et à forte rentabilité (scalabilité de l'outil d'analyse).

Synthèse des prévisions d'activité par division

M€	2017	2018	2019	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E
iSee®	**7,7**	**6,3**	**9,0**	**13,4**	**19,5**	**27,3**	**35,4**	**42,5**
Variation	21,0%	-17,5%	41,2%	50,0%	45,0%	40,0%	30,0%	20,0%
iBiopsy®	**0**	**0**	**0**	**0**	**0,7**	**2,0**	**4,0**	**7,0**
Variation	-	-	-	-	-	186%	100%	75%
Dont PhenoID	-	-	-	-	0,5	1,5	3,0	4,0
Dont travaux de recherche	-	-	-	-	0,2	0,5	1,0	3,0
Dont tests de diagnostic	-	-	-	-	-	-	-	-
Total CA	**7,7**	**6,3**	**9,0**	**13,4**	**20,2**	**29,3**	**39,4**	**49,5**
Variation	**21,0%**	**-17,5%**	**41,2%**	**50,0%**	**50,2%**	**45,1%**	**34,8%**	**25,6%**

Source : Midcap Partners

Au global, nous prévoyons une croissance de 50% du CA du groupe pour 2020 et 2021, à respectivement 13,4 M€ et 20,2 M€. Au cours des cinq prochaines années, nous attendons une croissance annuelle moyenne de plus de 40% des revenus pour Median Technologies.

B. Des résultats opérationnels positifs à horizon 5 ans

Activité iCRO

Au sein de la division iCRO, selon les dirigeants, les résultats ont été à l'équilibre en 2019 et la génération de cash positive. De manière à optimiser la plateforme et accompagner la croissance de l'activité, le groupe devrait poursuivre ses investissements dans cette division ce qui ne devrait pas, selon nous, permettre de générer des marges significatives au cours des prochaines années. Une fois la taille critique atteinte, tout accroissement de l'activité devrait s'accompagner d'une hausse importante de la rentabilité pour dégager une marge opérationnelle à deux chiffres, comme la plupart des CRO performants.

Activité iBiopsy®

Les programmes de recherche du groupe sont effectués sur la mise au point d'outils d'analyse et de diagnostic à base d'imagerie croisées avec d'autres données sur les patients, ce qui implique des dépenses de recherche bien moindres que dans le cadre de la recherche de médicaments (pas de phase de recherche de tolérance ou de toxicité) ou même d'autres outils de diagnostic (possibilité d'utiliser de base de données historiques).

Après 4 ans de recherche et développement, nous estimons des investissements relatifs à la plateforme iBiopsy® de l'ordre de 5 à 10 M€ par an, essentiellement sur la partie diagnostic sans capitalisation des dépenses de R&D passés en charge.

Pour la partie collaboration dans le cadre de travaux de recherche et Pheno ID (biofeedback multicritères), nous estimons que les dépenses opérationnelles devraient rester limitées, permettant d'atteindre le point d'équilibre rapidement après le démarrage des ventes (à horizon 2024 dans notre scénario), et générer une marge opérationnelle à deux chiffres (potentiellement supérieure à celle de l'activité iCRO compte tenu de la valeur ajoutée additionnelle des solutions iBiopsy® dotées d'outils d'analyse novateurs).

Prévisions de marges opérationnelles

Au global, nous estimons une perte opérationnelle pour 2020 comparable à celle de 2019 soit -8,0 M€, puis une réduction progressive pour atteindre l'équilibre opérationnel à 5 ans dans notre scénario.

Prévisions de résultat opérationnel, détail par division

M€	2019	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E
iSee®	-	**0,0**	**0,4**	**1,6**	**3,5**	**5,1**
% CA			2,0%	6,0%	10,0%	12,0%
iBiopsy®	-	**-8,0**	**-7,5**	**-6,0**	**-5,2**	**-4,3**
% CA		-	-	-	-	-17%
Total EBIT	**-8,0**	**-8,0**	**-7,1**	**-4,4**	**-1,7**	**0,8**
% CA	-	-	-	-	-	**1,6%**

Source : Midcap Partners

A noter que notre scénario n'intègre que le financement de la BEI pour la plateforme iBiopsy®. Si de nouveaux financements, en particulier via augmentation de capital étaient obtenus, les programmes de recherche, et ainsi les dépenses, pourraient être accélérés.

C. Prévisions de génération/besoin de cash

Avec le tirage du financement de la BEI en avril dernier, le groupe devrait selon nous s'acquitter d'intérêts à hauteur de 0,7 M€ net de revenus financiers estimé par an (9 mois seulement en 2020). Dans notre scénario, nous avons intégré le tirage de la tranche 2 en 2022, conduisant à des frais financiers au-delà de 1 M€ à partir de cette date. En l'absence d'impôts, le résultat net devrait, selon nous rester à environ -8 M€ en 2020 et 2021, puis les pertes nettes devraient se réduire progressivement.

Tenant compte de l'amélioration des performances opérationnelles combinée à un BFR structurellement négatif et qui évolue en parallèle de l'activité (avances clients), le FCF devrait selon nous devenir positif dans les 5 ans (2023-2024 dans notre scénario).

Prévisions de résultat net et de génération de cash

M€	2016	2017	2019	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E
ROC	**-17,1**	**-15,4**	**-8,0**	**-8,0**	**-7,1**	**-4,4**	**-1,7**	**0,8**
Résultat financier	-0,1	0,1	0,0	-0,5	-0,8	-1,3	-1,3	-1,2
Impôts	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RNPG	**-17,2**	**-15,3**	**-8,0**	**-8,5**	**-7,9**	**-5,7**	**-3,0**	**-0,5**
Cash flow	-14,7	-15,3	-7,4	-8,0	-7,3	-5,2	-2,5	0,1
Capex	-0,4	-0,3	-0,2	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Variation du BFR	0,9	-0,4	2,9	2,0	2,4	3,6	3,1	3,1
FCF	**-14,2**	**-15,9**	**-4,6**	**-6,5**	**-5,5**	**-2,1**	**0,1**	**2,6**
Produits de cession	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements financiers	-0,1	-0,2	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	0,0
Autres	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow disponible	**-14,3**	**-15,7**	**-4,6**	**-6,5**	**-5,5**	**-2,1**	**0,1**	**2,6**
Variation de la dette	-0,5	0,0	-0,5	15,0	0,0	10,0	0,0	0,0
Variation de capital	1,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de la trésorerie	**-13,5**	**-15,6**	**-5,1**	**8,5**	**-5,5**	**7,9**	**0,1**	**2,6**
Dette nette	-28,3	-12,7	-6,5	0,0	5,4	7,6	7,4	4,8
Capitaux propres	24,9	9,1	1,3	-7,2	-15,1	-20,8	-23,8	-24,3

Source : Midcap Partners

Compte tenu de nos prévisions en matière de FCF, le financement obtenu auprès de la BEI devrait pouvoir financer les besoins des prochaines années. Cependant, avec des capitaux propres à seulement 1,3 M€ au 31 décembre 2019, et les pertes attendues dans les prochaines années, les dirigeants pourraient choisir d'avoir recours à de nouvelles opérations en capital pour renforcer le bilan du groupe. Dans le contexte de marché actuel, la solution du placement privé, comme cela a été le cas au cours des levées de fonds historiques, pourrait être selon nous privilégiée.

VI. Approche de valorisation par somme des parties

A fin 2019 il existait un certain nombre d'instruments dilutifs :

- Des BSA permettant la création de 944 442 actions au prix de 9 € au titre des BSA 2014 (échéance 2021) et 120 000 actions au prix de 10,0 € au titre des BSA 2018 ;
- Des stocks options permettant la création de 385 016 actions au prix de 1,5 € par action ;
- Des BSPCE permettant la création de 4 000 actions au prix de 6,5 €.

Depuis la clôture de l'exercice, et avec le tirage de la première tranche de financement auprès de la BEI, 800 000 BSA (parité 1 pour 1) ont été émis qui permettront la création d'actions sur la base du prix d'une levée de fonds d'au moins 15 M€ auquel sera appliquée une décote avec un prix plancher à qui à 2 € par action.

Par ailleurs le groupe disposait à fin 2019 d'un report d'impôts déficitaires à hauteur de 30 M€, ce qui devrait permettre au groupe de ne pas payer d'impôts pendant plusieurs années.

A. Valorisation de la division iCRO et iBiopsy®

DCF

Nous avons basé notre modélisation sur les hypothèses suivantes :

- Une forte croissance du CA au cours des 5 prochaines années (bonne visibilité à 3 ans grâce à un carnet de commandes à plus de 44 M€ à fin mars 2020), puis un ralentissement progressif ;
- Une marge opérationnelle à deux chiffres en rythme de croisière : 15% à termes retenu dans notre scénario ;
- Un BFR qui reste négatif (avances clients au moment de la signature du contrat) ;
- Un taux d'actualisation de 9,0% (succès désormais prouvé, déploiement en cours) et une croissance des flux à l'infini à 1,5%.

Scénario de DCF

M€	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Chiffre d'affaires	13,4	19,5	27,3	35,4	42,5	46,8	49,1	51,1	52,6	53,7
Evolution	50,0%	45,0%	40,0%	30,0%	20,0%	10,0%	5,0%	4,0%	3,0%	2,0%
ROC	**0,0**	**0,4**	**1,6**	**3,5**	**5,1**	**6,5**	**7,1**	**7,7**	**7,9**	**8,0**
marge	0,0%	2,0%	6,0%	10,0%	12,0%	14,0%	14,5%	15,0%	15,0%	15,0%
(-) Impôts	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NOPAT	**0,0**	**0,4**	**1,6**	**3,5**	**5,1**	**6,5**	**7,1**	**7,7**	**7,9**	**8,0**
(+) D&A	*0,2*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,4*	*0,3*	*0,2*	*0,2*	*0,2*	*0,2*
D&A of sales	1,8%	1,6%	1,1%	0,8%	0,9%	0,5%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
ΔBFR	2,0	2,0	2,9	2,3	1,9	1,3	0,7	0,8	0,6	0,4
Operating CF	**2,2**	**2,7**	**4,8**	**6,2**	**7,4**	**8,1**	**8,0**	**8,7**	**8,7**	**8,7**
(-) CAPEX	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
% CAPEX of sales	*1,9%*	*1,3%*	*0,9%*	*0,7%*	*0,6%*	*0,5%*	*0,5%*	*0,5%*	*0,5%*	*0,5%*
FCFF	**2,0**	**2,4**	**4,6**	**5,9**	**7,1**	**7,9**	**7,8**	**8,4**	**8,5**	**8,4**
Discounted FCF	**2,0**	**2,2**	**3,9**	**4,6**	**5,1**	**5,1**	**4,6**	**4,6**	**4,2**	**3,9**

Somme des FCF	40,2
Valeur terminale actualisée	48,2
(+) Société mises en équivalence	0,0
VE	**88,3**

Source : Midcap Partners

Au global, notre approche de valorisation par la méthode des DCF fait ressortir une valorisation de 88 M€ pour la division iCRO seule (en valeur d'entreprise).

Tableau de sensibilité

		Taux de croissance à l'infini				
	88,3	0,5%	1,0%	**1,5%**	2,0%	2,5%
WACC	7,0%	110,3	116,2	123,1	131,4	141,6
	8,0%	94,3	98,4	103,0	108,4	114,8
	9,0%	82,2	85,1	**88,3**	92,0	96,3
	10,0%	72,8	74,9	77,2	79,8	82,8
	11,0%	65,2	66,7	68,5	70,4	72,5

Source : Midcap Partners

Comparaisons boursières

Nous avons effectué notre recherche auprès de CRO européens ou américains cotés d'envergure mondiale. Notre échantillon est ainsi constitué de 8 sociétés.

Caractéristiques de l'échantillon de comparables

Société	Cours* (€)	Capitalisation boursière (M€)	CA 2019 (M€)	EBIT 2019 (M€)	EBIT/CA 19
ICON	142,4	7 478	2 562	394,0	15,4%
IQVIA Holdings	125,5	23 968	10 049	758,8	7,6%
Syneos Health A	49,4	5 144	4 249	313,7	7,4%
Charles River Labs Intl	160,5	7 940	2 452	372,4	15,2%
PRA Health Sciences	86,3	5 492	2 815	316,6	11,2%
PPD	23,9	8 326	3 602	381,0	10,6%
Medpace Holdings	79,2	2 803	802	123,2	15,4%
Bio-Rad Laboratories A	404,9	12 003	2 097	246,0	11,7%
Median Technologies	**5,1**	**61,6**	**9,0**	**-8,0**	**Na**

**Cours au 16 juin 2020*

Source : Facset, Midcap Partners

Compte tenu de la maturité de la division iCRO de Median Technologies (pas de résultat significativement positif avant 2022 dans notre scénario), les multiples sur la base des résultats sont peu pertinents. Nous n'avons retenu dans notre approche uniquement les multiples de CA. La médiane de notre échantillon ressort à 3,3x le CA 2020.

Multiples de l'échantillon de comparables

Société	PE		VE/CA		VE/EBITDA		VE/EBIT	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
ICON	27,2x	21,6x	3,0	2,7	18,9	15,3	22,3	17,7
IQVIA Holdings	24,0x	19,3x	3,4	3,1	16,4	14,1	19,0	16,1
Syneos Health A	18,9x	14,9x	1,9	1,6	14,2	11,5	16,1	13,1
Charles River Labs Intl	26,2x	22,0x	3,8	3,4	16,4	14,2	20,3	17,5
PRA Health Sciences	22,7x	17,3x	2,3	2,0	15,7	12,1	17,4	13,5
PPD	26,5x	20,9x	3,1	2,7	16,3	13,7	18,9	15,5
Medpace Holdings	36,1x	25,0x	3,6	2,8	24,3	16,4	27,4	17,9
Bio-Rad Laboratories A	63,6x	50,2x	6,4	6,0	35,6	31,3	50,3	41,9
Médiane	**26,3**	**21,2**	**3,3**	**2,7**	**16,4**	**14,2**	**19,7**	**16,8**

Source : FactSet, Midcap Partners

Si nos comparables sont significativement plus gros, leurs perspectives de croissance sont moindres. Par ailleurs le CA généré par le groupe à l'heure actuel (2,8 M€ au T1) ne traduit pas réellement la dynamique commerciale de la division : carnet de commandes à 44,4 M€ à fin mars. Pour refléter au mieux la valeur de la technologie développée par le groupe dans son activité iCRO, il nous semble plus pertinent d'appliquer le multiple de CA obtenu au niveau du carnet de commandes, résultant à une valeur de 145 M€, et de l'actualiser à aujourd'hui (carnet de commandes à 3 ans) sur la base du WACC retenu pour l'approche de DCF (9%). La valeur de la division par cette méthode ressort ainsi à 112 M€ par comparaisons boursières.

Transactions du secteur

Le marché du CRO et des services/édition de logiciels dans la santé étant des segments porteurs, Il y a de nombreuses opérations de fusion/acquisition dans le secteur, pour pénétrer de nouveaux clients, pour compléter une zone géographique, pour acquérir un savoir-faire ou une technologie, etc. Cependant le plus souvent les multiples ne sont pas rendus publics ce qui limite l'échantillon retenu.

Multiples de transaction

Cible	Acquéreur	Année	VE	CA	VE/CA	VE/EBITDA
ActiveCare	Telcare	2018	17,6	6,4	2,8	Na
Advance Medical Health	Teladoc	2018	308,9	54,0	5,7	Ns
Albany Molecular Research	The Carlyle Groupe	2017	1 372,0	557,2	2,5	26,8
Analogic Corp.	Altaris Capital	2018	718,5	381,6	1,9	18,8
Aptuit LLC	Evotec	2017	255,4	88,0	2,9	Nc
Bioclinica	Cinven	2016	1 152,0	Nc	Nc	Nc
Chilter International	Covance	2017	993,9	558,7	1,8	Nc
Cogentix Medical	Laborie Medical Tech.	2018	168,5	45,7	3,7	Ns
Dharmacon research	Horizon Discovery Group	2017	74,7	31,7	2,4	16,0
Electrical Geodesics	Philips Holding	2017	33,5	12,8	2,6	Na
Gatan	Ametek	2019	845,4	164,5	5,1	Nc
Genewiz	Brooks Automation	2018	381,8	70,5	5,4	Nc
IMS Health	Quintiles	2016	11 208,3	2 660,4	4,2	17,1
Kinapse	Syneos Health	2018	77,6	36,7	2,1	Nc
Medidata solutions	Dassault systemes	2019	5 084,4	583,3	8,7	67,4
Parexel	Pamplona Capital	2017	4 404,4	2 172,6	2,0	14,7
The Advisory Board	Optuminsight	2017	2 231,4	668,4	3,3	Nc
Moyenne					**3,6**	**26,8**

Source : Facset

La moyenne des multiples de transaction s'établit à 3,6x le CA. Compte tenu du peu de données en termes de multiples de résultats, nous ne pouvons pas établir de données standards à ce niveau. Sur la base du carnet de commandes annoncé à fin mars 2020 pour la division CRO, actualisé à aujourd'hui (WACC retenu pour le DCF soit 9%), l'estimation de la valeur d'entreprise ressort ainsi à 122 M€.

Synthèse de valorisation de l'activité iCRO

La moyenne de nos trois approches de valorisation faire ressortir une valeur d'entreprise à 108 M€ pour la division iCRO.

Moyenne de nos approches de valorisation

M€	VE
DCF	88
Comparaisons boursières	112
Multiples de transaction	122
Moyenne	**108**

Source : Midcap Partners

B. Valorisation de la plateforme iBiopsy®

Travaux de recherche et Pheno ID

Si les premiers indicateurs de la plateforme iBiopsy® sont plutôt de bon augure (financement BEI de 35 M€, partenariat avec l'AH-HP, premiers résultats prometteurs dans le domaine du CHC, etc.), il est encore difficile de valoriser la technologie développée.

Compte tenu du faible niveau de revenus attendus pour les deux prochains exercices, mais surtout de la génération de profits encore lointaine, nous avons choisi de valoriser les travaux de recherche et la mise à disposition des outils développés à des tiers (Pheno ID), par une approche DCF uniquement.

Nous avons basé notre modélisation sur les hypothèses suivantes :

- Une forte croissance du CA les premières années et un ralentissement progressif, 5 ans après l'amorçage de CA soit à partir de 2026 ;
- Une marge opérationnelle à deux chiffres en rythme de croisière : 25% à termes retenu dans notre scénario ;
- Un BFR qui reste négatif (avances clients au moment de la signature du contrat ;
- Un taux d'actualisation de 12,0% et une croissance des flux à l'infini à 1,5%.

Scénario de DCF

M€	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Chiffre d'affaires	0,0	0,7	2,0	4,0	7,0	10,5	13,7	16,4	18,8	20,7
Evolution	*0,0%*	*NA*	*185,7%*	*100,0%*	*75,0%*	*50,0%*	*30,0%*	*20,0%*	*15,0%*	*10,0%*
ROC	**-2,0**	**-1,5**	**-1,0**	**-0,2**	**0,8**	**1,9**	**2,9**	**3,8**	**4,7**	**5,2**
marge	-	-	-	-	*12,0%*	*18,0%*	*21,0%*	*23,0%*	*25,0%*	*25,0%*
(-) Impôts	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,2	-0,5	-0,8	-1,1	-1,3	-1,5
NOPAT	**-2,0**	**-1,5**	**-1,0**	**-0,1**	**0,6**	**1,4**	**2,1**	**2,7**	**3,4**	**3,7**
(+) D&A	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*
D&A of sales		37,7%	13,2%	6,6%	3,8%	2,5%	1,9%	1,6%	1,4%	1,3%
ΔBFR	0,0	0,4	0,6	0,8	1,1	1,4	1,2	1,1	1,0	0,8
Operating CF	**-1,7**	**-0,9**	**-0,1**	**0,9**	**2,0**	**3,0**	**3,6**	**4,1**	**4,6**	**4,8**
(-) CAPEX	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
% CAPEX of sales		*35,7%*	*12,5%*	*6,3%*	*3,6%*	*2,4%*	*1,8%*	*1,5%*	*1,3%*	*1,2%*
FCFF	**-2,0**	**-1,1**	**-0,4**	**0,7**	**1,8**	**2,7**	**3,3**	**3,8**	**4,4**	**4,5**
Discounted FCF	**-2,0**	**-1,0**	**-0,3**	**0,5**	**1,1**	**1,6**	**1,7**	**1,7**	**1,8**	**1,6**

Somme des FCF	6,7
Valeur terminale actualisée	14,0
(+) Société mises en équivalence	0,0
VE	**20,7**

Source : Midcap Partners

Au global, notre approche de valorisation par la méthode des DCF fait ressortir une valorisation de près de 21 M€ pour la partie recherche et seule (en valeur d'entreprise).

Tableau de sensibilité

		Taux de croissance à l'infini				
	20,7	0,5%	1,0%	**1,5%**	2,0%	2,5%
WACC	10,0%	26,3	27,4	28,7	30,1	31,7
	11,0%	22,5	23,3	24,2	25,3	26,4
	12,0%	19,4	20,0	**20,7**	21,5	22,3
	13,0%	16,8	17,3	17,9	18,5	19,1
	14,0%	14,7	15,1	15,5	16,0	16,5

Source : Midcap Partners

A noter que si les premiers résultats des recherches menées avec iBiopsy® venaient à être confirmés, et sur la seule base des premières indications ciblées, les revenus et de résultats issus de la plateforme pourraient être bien plus conséquents que ce que nous avons intégré à ce stade dans notre scénario.

Outils de diagnostic

S'il est difficile à ce stade de valoriser les outils de diagnostic pour lesquels les travaux de recherche et de développement sont en cours (NASH, CHC, immunothérapie, etc.), certaines sociétés qui évoluent dans des univers comparables peuvent donner des indications sur le potentiel de Median Technologies en cas de du succès dans une ou plusieurs indications.

En effet certaines sociétés qui cherchent des solutions de diagnostic non invasives à destination de pathologies non adressées ou mal adressées à ce jour, ont franchi le pas de la Bourse récemment sur le marché américain. On peut citer :

⇒ Guardant ; développement de tests sanguins dans le domaine du cancer quel que soit le stade de la maladie, introduite en Bourse en octobre 2018, et qui capitalise aujourd'hui près de 8 Mds$ (215 M$ de CA et -82 M$ d'EBIT en 2019) ;

⇒ Adaptive Biotech : recherche de nouveaux tests de diagnostic dans le domaine du cancer en détectant, mesurant et suivant les cellules cancéreuses présentes dans le sang pendant et après un traitement, et partenariats de recherche dans le domaine de l'immunothérapie, coté depuis juin 2019, et qui capitalise plus de 5,5 Mds$ (85 M$ de CA et -79 M$ d'EBIT en 2019) ;

⇒ Grail : recherche dans la détection de cancers à stade précoce via prélèvement sanguin, était candidate à une introduction en Bourse avant la survenue de la crise sanitaire (arrêt du projet avant d'avoir communiqué la fourchette de prix). La société a levé 390 M$ début mai, au cours d'un quatrième placement privé auprès d'actionnaires historiques tels qu'Illumina, et grâce à l'entrée de nouveaux actionnaires tels que le Public Sector Pension Investment et Canada Pension Plan Investment, portant les montants levés depuis sa création en 2016 à 1,9 Mds$. Si l'opération d'introduction en Bourse n'a pas été menée à son terme, pour des raisons exogènes à la société, la valorisation ciblée aurait très probablement été de plusieurs milliards de dollar.

Comparables dans le domaine des outils de diagnostic dans le domaine du cancer

Société	Cours* (€)	Capitalisation boursière (M€)	CA 2019 (M€)	EBIT 2019 (M€)
VolitionRX	3,1	143	0,0	-16,1
OPKO Health	2,3	1 520	801,9	-151,5
Precipio	1,0	11	3,3	-8,6
EXACT Sciences	77,1	11 539	956,0	-152,4
NantHealth	3,2	348	81,4	-20,0
Celcuity	7,2	74	0,0	-7,3
Natera	39,7	3 124	296,6	-118,9
Biocept	0,6	79	5,4	-21,0
Guardant Health	72,1	7 094	220,7	-75,5
Adaptive Biotechnologies	38,8	4 929	84,0	-83,7

**Cours au 17 juin 2020* *Source : Facset*

Aux vus des premiers résultats obtenus dans les stades avancés de fibrose sur la base d'images scanner (communiqué du 17 juin), nous estimons que le groupe est en bonne voie pour la mise au point d'un nouvel outil de diagnostic de la maladie CHC, qui devrait permettre de fournir la probabilité de la récidive de la tumeur chez les patients, et ainsi guider les praticiens dans le traitement à appliquer, chirurgical ou non, suivi d'un traitement ou non. Nous intégrons ainsi dans notre approche de valorisation une estimation de la valeur que pourrait représenter un tel outil de diagnostic dans le CHC.

Chaque année plus de 500 000 personnes se voient diagnostiquer un CHC dans le monde, et pour lesquels il est difficile de prédire l'évolution. Considérant un coût moyen de biopsie du foie de 2 000 $ à 7000 $, nous estimons prudemment le coût de la requête à la plateforme à 1 500 $, et une part de marché de 10% de ces nouveaux cas à 3 ans. Le CA annuel pourrait atteindre plus de 75 M$ pour cette seule indication, ou 66 M€, avec des marges potentiellement très élevées. En effet, une fois le biomarqueur révélé, les outils logiciels développés sont déployables à grande échelle et à moindre coût via le Cloud (coûts limités aux dépenses informatiques de type serveurs, hébergement de données, etc.). Sur la base de ces hypothèses l'outil de diagnostic de la CHC pourrait être valorisé à 42 M€ (10% de part de marché à 3 ans avec un taux d'actualisation de 12,5%).

Une fois l'efficacité du test non invasif développé par le groupe avérée (prédiction des récidives et hausse des taux de survie notamment), l'outil pourrait devenir un diagnostic de masse (non intégré à ce stade dans notre modélisation), via le screening de populations à risques (tarif probablement plus faible mais volumes potentiellement très élevés et en croissance, la prévalence du CHC étant en augmentation dans le monde entier). En effet plus la fibrose est détectée à un stade précoce plus le taux de survie est élevé.

C. Synthèse de valorisation et opinion boursière

La somme de la valorisation obtenue pour chaque division permet d'obtenir une valeur d'entreprise globale à 170 M€ pour le groupe, soit une valorisation des capitaux propres à 177 M€, ou 14,6 € par action sur la base du nombre de titres actuels.

Compte tenu de prix d'exercice assez éloignés, nous avons intégré dans notre approche de valorisation uniquement la création de 385 016 actions via exercice des stocks options à 1,5 €. Sur une base diluée, notre valorisation par action ressort ainsi à 14,2 € par action, hors potentiel de l'activité diagnostic, ce qui constitue notre objectif de cours, et offre un potentiel significatif comparé à un cours de 4,99 € (x2,8).

Résumé de l'approche de valorisation

M€	
iCRO	107,6
Recherche iBiopsy® et Pheno ID	20,7
iBiopsy® diagnostic*	42,1
Total VE	**170,4**
(-) Dette nette	-6,5
(-) Provisions LT	0,4
Valorisation des capitaux propres PdG	**176,5**
Nombre d'actions en millions	12,1
Valeur de l'action induite (€)	**14,6**
Capital levé	0,6
Nombre d'action diluées en millions	12,5
Valeur par action diluée (€)	**14,2**

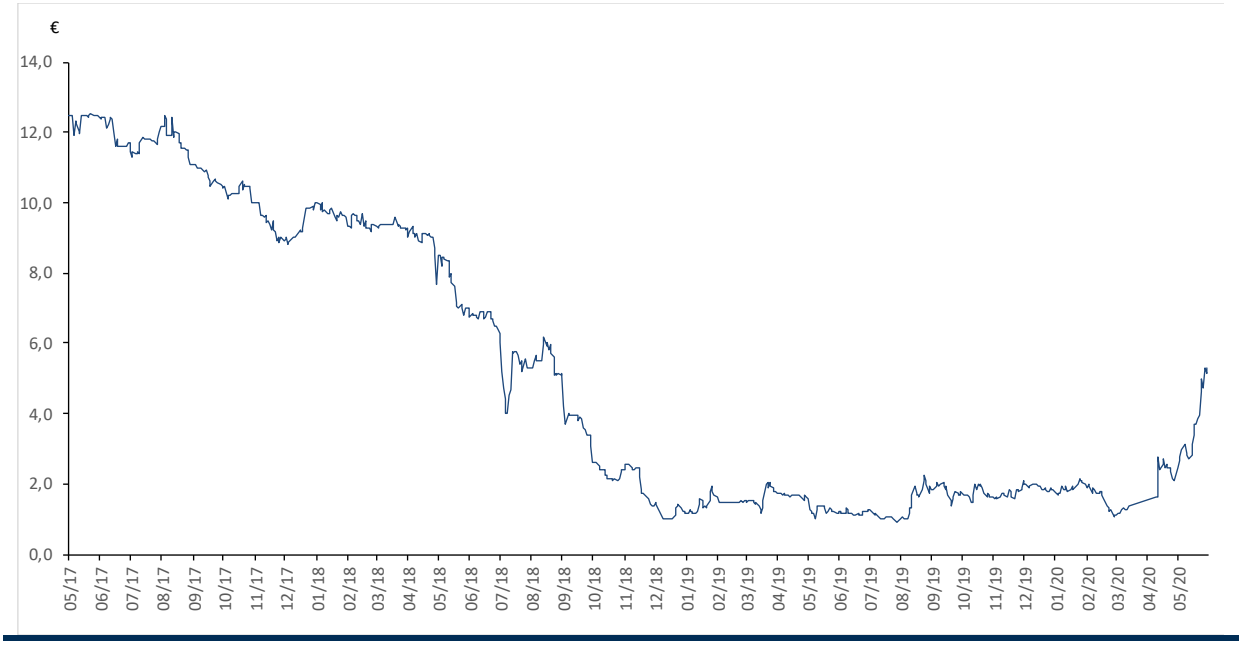
** Uniquement test CHC*

Source : Midcap Partners

Si le cours a plus que quintuplé depuis le plus bas de l'année, nous estimons qu'il ne reflète pas encore les bonnes nouvelles annoncées : croissance soutenue au T1 (CA et carnet de commandes malgré l'effet Covid-19), partenariat avec l'AP-HP, déblocage du financement de la BEI, premiers résultats dans les fibroses avancées, et encore moins le potentiel des plateformes développées par le groupe (premiers résultats plus que prometteurs pour iBiopsy®). Nous estimons donc que le titre devrait poursuivre son rebond en parallèle d'un newsflow qui devrait rester porteur : nouveaux partenariats de recherche, résultats des programmes de recherche du pôle iBiopsy®, confirmation de l'accélération dans la division iSee®, etc. Nous initions ainsi la couverture du titre avec une opinion Acheter.

VII. Données boursières

Evolution du cours de bourse (3 ans)



DONNEES BOURSIERES			
Volumes moyens journaliers (k titres)		**Performance du titre**	
3 mois	99 063	**Plus haut 12 mois**	5,7
6 mois	93 783	**Plus bas 12 mois**	0,93
1 an	78 319	**Perf YTD**	156%
3 ans	25 881		

VIII. Données Financières

Compte de résultat (M€)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020e	2021e	2022e
Chiffre d'affaires consolidé	**1,5**	**3,9**	**6,4**	**7,7**	**6,3**	**9,0**	**13,4**	**20,2**	**29,3**
Evolution	*28,1%*	*152,1%*	*63,5%*	*21,0%*	*-17,5%*	*41,2%*	*50,0%*	*50,2%*	*45,1%*
Marge brute	**1,5**	**3,8**	**6,2**	**7,5**	**6,2**	**8,8**	**13,2**	**19,9**	**28,9**
% du CA	*96,6%*	*98,2%*	*98,3%*	*98,0%*	*97,9%*	*98,8%*	*98,5%*	*98,6%*	*98,7%*
Charges externes	2,0	3,6	6,1	9,2	10,4	7,5	8,7	9,1	9,4
Personnel	3,9	5,7	8,7	14,9	10,4	8,6	11,6	16,9	23,1
Autres produits et charges courants	0,1	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,6	0,8	0,9
EBITDA	**-4,4**	**-5,6**	**-8,9**	**-16,8**	**-14,7**	**-7,4**	**-7,5**	**-6,5**	**-3,9**
% du CA	*-285,5%*	*-144,1%*	*-139,6%*	*-218,1%*	*-231,5%*	*-83,1%*	*-55,7%*	*-32,4%*	*-13,3%*
Dotations nettes aux amortissements & aux provisions	-0,1	-0,1	-0,4	-0,3	-0,7	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
ROC	**-4,5**	**-5,7**	**-9,3**	**-17,1**	**-15,4**	**-8,0**	**-8,0**	**-7,1**	**-4,4**
% de CA	*-291,4%*	*-146,3%*	*-145,7%*	*-222,2%*	*-242,8%*	*-89,0%*	*-59,6%*	*-35,1%*	*-15,1%*
Résultat des sociétés MEE	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dépréciation de Goodwill	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Eléments exceptionnels	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat financier	0,0	0,2	0,1	-0,1	0,1	0,0	-0,5	-0,8	-1,3
Impôt sur les bénéfices	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Taux d'IS	*0%*	*0%*	*1%*	*0%*	*0%*	*0%*	*0%*	*0%*	*0%*
RN	-4,5	-5,5	-9,1	-17,2	-15,3	-8,0	-8,5	-7,9	-5,7
Intérêts minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RNPG	**-4,5**	**-5,5**	**-9,1**	**-17,2**	**-15,3**	**-8,0**	**-8,5**	**-7,9**	**-5,7**

Bilan (M€)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020e	2021e	2022e
Immobilisations corp. et incorp.	0,1	0,5	0,6	0,7	0,6	1,5	1,5	1,5	1,4
Immobilisations financières	0,1	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Impots différés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Actifs circulants	1,8	2,6	3,9	4,7	4,5	6,6	7,4	9,4	12,0
Trésorerie	15,7	30,3	41,8	28,3	12,7	7,6	16,1	10,7	18,5
Autres actifs	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Actifs	**17,8**	**33,5**	**46,6**	**34,1**	**18,1**	**16,1**	**25,3**	**21,9**	**32,3**
Capitaux propres pdg	12,0	26,2	38,7	24,9	9,1	1,3	-7,2	-15,1	-20,8
Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Provisions	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4
Dettes financières	2,2	1,4	0,5	0,0	0,0	1,1	16,1	16,1	26,1
Passifs circulants	3,2	5,5	6,9	8,7	8,5	13,4	16,1	20,5	26,7
Autres passifs									
Passifs	**17,8**	**33,6**	**46,6**	**34,1**	**18,1**	**16,1**	**25,3**	**21,9**	**32,3**

Tableau de flux (M€)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020e	2021e	2022e
Marge brute d'autofinancement	-4,3	-5,4	-7,7	-14,7	-15,3	-7,4	-8,0	-7,3	-5,2
ΔBFR	0,8	1,7	0,1	0,9	-0,4	2,9	2,0	2,4	3,6
Cash flow généré par l'activité	**-3,5**	**-3,8**	**-7,6**	**-13,8**	**-15,6**	**-4,5**	**-6,0**	**-5,0**	**-1,6**
Acquisition d'immo incorporelles et corporelles	0,0	-0,3	-0,5	-0,4	-0,3	-0,2	-0,5	-0,5	-0,5
FCF	**-3,5**	**-4,1**	**-8,0**	**-14,2**	**-15,9**	**-4,6**	**-6,5**	**-5,5**	**-2,1**
Cession d'immobilisations corp et incorp.	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0
Acquisition d'immo fin. et acquisitions de filiales	0,0	-0,1	0,0	-0,1	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividendes recus des stés MEE	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow liés aux investissements	**0,1**	**-0,1**	**0,0**	**-0,1**	**0,2**	**0,1**	**0,0**	**0,0**	**0,0**
Variation d'emprunts	-0,8	-0,7	-1,0	-0,5	0,0	-0,5	15,0	0,0	10,0
Dividendes versés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Augmentation de capital	17,8	19,5	20,6	1,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash flow liés aux opé de financement	**-0,8**	**-0,7**	**-1,0**	**-0,5**	**0,0**	**-0,5**	**15,0**	**0,0**	**10,0**
Variation de change et autres	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de cash sur l'année	**13,6**	**14,6**	**11,5**	**-13,5**	**-15,6**	**-5,1**	**8,5**	**-5,5**	**7,9**

Source : Société - Midcap Partners

Données Financières

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020e	2021e	2022e
Evolution du CA	28%	152%	64%	21%	-18%	41%	50%	50%	45%
Marge brute	97%	98%	98%	98%	98%	99%	99%	99%	99%
Marge EBITDA	-286%	-144%	-140%	-218%	-231%	-83%	-56%	-32%	-13%
Marge EBIT	-291%	-146%	-146%	-222%	-243%	-89%	-60%	-35%	-15%
Marge Nette	-291%	-142%	-143%	-224%	-241%	-89%	-63%	-39%	-20%
Bénéfice net par action	-0,54	-0,55	-0,78	-1,44	-1,26	-0,66	-0,70	-0,65	-0,47
Bénéfice net par action retraité	-0,54	-0,55	-0,78	-1,44	-1,26	-0,64	-0,68	-0,63	-0,46
Dividende par action	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dividend Yield	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na
BFR en % du CA	-90%	-74%	-48%	-52%	-63%	-75%	-65%	-55%	-50%
DIO	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na
DSO	266	107	86	86	118	161	127	121	116
DPO	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na
FCF	-3,51	-4,08	-8,05	-14,24	-15,90	-4,6	-6,5	-5,5	-2,1
FCF yield	-6%	-4,4%	-7,8%	-10,5%	-20,6%	-25,2%	-10,4%	-8,7%	-3,4%
Taux de conversion (FCF/EBITDA)	80%	73%	91%	85%	108%	62%	87%	83%	55%
CAPEX/CA	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na
ROE	-37%	-21%	-24%	-69%	-168%	-623%	118%	52%	27%
ROA									
ROCE (après impot)	389%	258%	434%	594%	502%	164%	116%	76%	34%
Gearing	-113%	-110%	-107%	-113%	-140%	-509%	0%	-36%	-36%
Levier	0,0x	0,0x	0,0x	1,7x	0,9x	0,9x	0,0x	-0,8x	-1,9x
EV/CA	39,9	20,8	12,0	13,4	9,0	1,0	4,3x	3,1x	2,3x
EV/EBITDA	-14,0	-14,4	-8,6	-6,1	-3,9	-1,1	-7,7x	-9,7x	-17,2x
EV/EBIT	-13,7	-14,2	-8,2	-6,0	-3,7	-1,1	-7,1x	-8,9x	-15,1x
PE retraité	-15,2	-18,4	-12,2	-8,0	-5,1	-2,3	-7,4x	-7,9x	-10,9x

Disclaimer

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

1/Méthode des DCF : actualisation des flux de trésorerie futurs dégagés par l'exploitation de l'entreprise. Les flux de trésorerie sont déterminés par les prévisions financières de l'analyste et ses modèles. Le taux d'actualisation utilisé correspond au coût moyen pondéré du capital qui est défini par la moyenne pondéré du coût de la dette de l'entreprise et le coût théorique de ses capitaux propres tel qu'estimé par l'analyste.
2/Méthode des comparables : application de multiples de valorisation boursière ou observés dans le cadre de transactions récentes. Ces multiples peuvent être utilisés comme références et être appliqués sur les agrégats financiers de l'entreprise pour en déduire sa valorisation. L'échantillon est constitué par l'analyste en fonction des caractéristiques de l'entreprise (taille, croissance, rentabilité…). Celui-ci peut par ailleurs appliquer une prime/escompte en fonction de sa perception des caractéristiques de l'entreprise.
3/Méthode patrimoniale : estimation de la valeur des fonds propres à partir des actifs réévalués et corrigés de la valeur de la dette.
4/Méthode d'actualisation des dividendes : actualisation des flux de dividendes futurs estimés. Le taux d'actualisation retenu est généralement le coût du capital.
5/Somme des parties : cette méthode consiste à estimer les différentes activités d'une entreprise en utilisant la méthode d'évaluation la plus appropriée pour chacune d'entre elles, puis en réaliser la somme.

Grille de recommandations :

Achat : surperformance attendue supérieure à 10% par rapport au marché dans un horizon 6 – 12 mois
Neutre : performance attendue comprise entre -10% et +10% par rapport au marché dans un horizon 6 – 12 mois
Vente : sous-performance attendue supérieure à 10% par rapport au marché dans un horizon 6 – 12 mois

Détections des conflits d'intérêts :

Société	Cours de clôture (€)	Recommandation	Avertissement
MEDIAN TECH.	4,99€	Achat	D, F, G

A LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP ou toute personne morale qui lui est liée détient plus de 5 % de la totalité du capital émis de l'émetteur; B L'émetteur détient plus de 5 % de la totalité du capital émis de LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP ou de toute personne morale qui lui est liée;
C LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP, seul ou avec d'autres personnes morales, est lié avec l'émetteur par d'autres intérêts financiers significatifs;
D LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP ou toute personne morale qui lui est liée est un teneur de marché ou un apporteur de liquidité avec lequel a été conclu un contrat de liquidité en ce qui concerne les instruments financiers de l'émetteur ;
E LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP ou toute personne morale qui lui est liée est intervenu, au cours des douze derniers mois, en qualité de chef de file ou de chef de file associé d'une offre portant sur des instruments financiers de l'émetteur rendue publique ;
F LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP ou toute personne morale qui lui est liée est partie à tout autre accord avec l'émetteur concernant la prestation de services d'investissement liés à l'activité corporate ;
G LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP et l'émetteur sont convenus de la fourniture par le premier au second d'un service de production et de diffusion de la recommandation d'investissement sur ledit émetteur.

Répartition des recommandations

Au 01/06/2020 les recommandations émises par l'équipe de recherche Midcap de LOUIS CAPITAL MARKETS – MCP se répartissent comme suit :

Recommandation	Entreprises suivies	dont Entreprises « Corporate »
Achat	62%	70%
Neutre	31%	26%
Vente	4%	2%
Sous revue	3	2%

Les prix de référence utilisés dans ce document sont des prix de clôture. Toute opinion émise dans le présent document reflète notre jugement actuel et peut être amené à être modifiée sans avertissement préalable. LOUIS CAPITAL MARKETS - MCP a adopté des modalités administratives et organisationnelles effectives, y compris des « barrières à l'information », afin de prévenir et d'éviter les conflits d'intérêts eu égard aux recommandations d'investissement. La rémunération des analystes financiers qui participent à l'élaboration de la recommandation n'est pas liée à l'activité de « corporate finance ». Les performances passées ne préjugent pas des performances futures.

Avertissement MIFID 2 : Nous vous rappelons que suite à la directive MIFID 2, il vous appartient, en qualité de destinataire de ce document de recherche, de déterminer si votre société est concernée par la Directive 2014/65/EU du Parlement Européen et du Conseil du 15 mai 2014 relatif aux marchés d'instruments financiers (MIFID2) concernant la séparation entre l'activité de recherche et celle d'exécution d'ordres. Pour toute question concernant la fourniture de documents de recherche, merci d'envoyer un email à clplanade@midcapp.com.