

Jean Pierre LOZA
 Analyste Financier / Equity Analyst
jean-pierre.loza@inextenso-finance.fr
 + 33 1.41.09.44.80

Date de première diffusion : 11 Janvier 2023

Predilife

Prédiction de précision

Predilife avec son outil de prédiction du risque de cancer du sein, MammoRisk®, s'attache à transformer le dépistage, la prédiction et le diagnostic précoce du cancer du sein de la population générale. En s'appuyant sur une base de clients et de partenaires prestigieux, Predilife combine plusieurs éléments (DenSeeMammo™, PRS, outil de scoring) pour la stratification du risque de cancer.

De la médecine de précision...

Depuis 2004, la société, Predilife, conçoit et développe des outils de prédiction du développement des pathologies graves et sérieuses comme le cancer. Pour cette nouvelle médecine prédictive, Predilife fait converger les technologies médicales (tests diagnostic, génomique, imagerie médicale), la modélisation mathématique (big data, statistiques) et l'intelligence artificielle.

...à l'individualisation...

Evaluer le risque individuel de patientes dans le cancer du sein est le sujet de la première solution proposée par Predilife, avec MammoRisk®. En associant la mesure de la densité mammaire (DenSeeMammo™), le profil génétique établissant un score de risque polygénique et un logiciel de scoring s'appuyant sur le big data et des outils statistiques, Predilife propose un véritable service d'évaluation du risque du cancer du sein.

...au sein de la population générale ...

Bien qu'il existe différents programmes de dépistage du cancer du sein, beaucoup reste à faire notamment pour les femmes dès 40 ans. Predilife avec MammoRisk®, se propose d'identifier plus précocement les femmes à haut risque au sein de la population générale et d'apporter une réponse aux inconvénients des méthodes actuelles de dépistage (surdiagnostic, faux positifs et négatifs).

...déjà utilisé par des acteurs de référence...

Pas moins de 21 500 tests (MammoRisk®) ont été réalisées au 11 janvier 2023 (dont 1 500 commercialement) dans un certain nombre de centres utilisateurs dont des acteurs de référence comme l'Hôpital Américain de Paris, l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le Centre Hospitalier de Wallonie Picarde). En outre, MammoRisk® a été sélectionné pour être le test de prédiction dans le cadre de l'étude clinique de référence à l'échelle européenne MyPeBS (*My Personal Breast Screening*) avec près de 55 000 femmes qui compare le dépistage individualisé aux programmes actuels nationaux de dépistage.

... un début de commercialisation tonitruant

Au premier semestre 2022, le CA de Predilife s'est accru de 287% à 0,151 M€, porté par une accélération de la commercialisation de MammoRisk® en France et en Europe. Une tendance qui s'est, donc, poursuivie sur tout l'exercice puisque le volume de ventes pour 2022 s'établit à 0,370 M€ (+ 160%, 2,6x YoY).

Un bon timing pour investir : Opinion Achat Fort

Nous initions la couverture de Predilife avec une opinion Achat Fort et un objectif de cours de 9,76 € par titre, soit un potentiel d'upside important de +68,3 %.

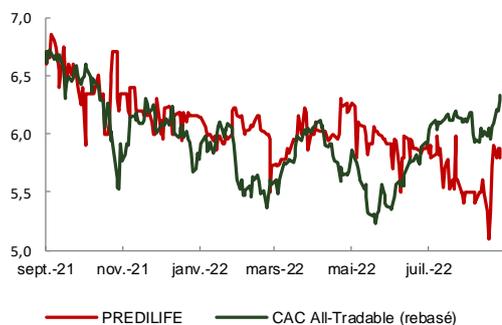
Opinion **1. Achat Fort**
Cours (clôture au 9 janvier 23) **5,80 €**
Objectif de cours **9,76 € (+68,3%)**

Market data

Code Reuters / Bloomberg	ALPRE.PA / ALPRE.FP
Capitalisation boursière	21,24 M€
Valeur d'entreprise	29,28 M€
Flottant	5,02 M (23,7%)
Nombre d'actions	3 661 605
Volume quotidien	2 238
Taux de rotation du capital (1 an)	2,73%
Plus Haut (52 sem.)	€6,85
Plus Bas (52 sem.)	€5,10

Performances

Absolue	1 mois	6 mois	12 mois
	5,4%	+7,3%	-13,4%



Actionnariat

S. Ragusa : 40,99% ; Public : 23,67% ; Caravelle : 22,09% ;
 A. Bricard : 10,25% ; Clearside Hldg : 1,56% ; Salariés :
 1,04% ; Autodétention : 0,4%

Agenda

Chiffres Clés

	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Produits Exp (M€)	0,05	0,14	0,38	1,09	2,13
Evolution (%)	NS	175,5%	182,8%	171,0%	53,8%
EBITDA (M€)	-2,43	-3,48	-4,32	-4,79	-5,31
EBIT (M€)	-2,46	-3,51	-4,59	-5,48	-4,98
Marge sur EBIT (%)	NS	NS	NS	NS	NS
RN pdg (M€)	-2,21	-3,40	-4,55	-5,47	-4,98
Marge Nette (%)	NS	NS	NS	NS	NS
BPA	-0,60	-0,93	-1,24	-1,49	-1,36

Ratios

	2020	2021	2022E	2023E	2024E
VE / CA	506,34	206,10	75,42	22,82	9,07
VE / EBITDA	-10,76	-8,41	-7,01	-5,19	-3,63
VE / EBIT	-10,62	-8,34	-6,60	-5,09	-3,52
P / E	-9,16	-9,62	-6,25	-4,67	-4,38
Gearing (%)	828%	-69%	53%	167%	1593%
Dette Nette / EBITDA	2,46	2,31	2,10	0,75	-0,37
ROCE (%)	-33%	-45%	-115%	87%	34%

Voir avertissements importants en fin de document. Pour plus d'informations sur In Extenso Financement & Marché et ses procédures internes, se référer au site Internet www.finance-inextenso.fr/bourse/.

Présentation de la société

Un positionnement reconnu et affirmé

Dès sa création, en 2004, Predilife a fait le choix d'un positionnement innovant et précurseur ancré sur l'évaluation des risques individuels des patients face aux cancers et plus particulièrement du sein, dans un premier temps. Véritable pionnier, Predilife s'est efforcé de développer des « solutions complètes » d'évaluation du risque de cancer au sein de la population générale. MammoRisk® est donc le premier service de ce type conçu, développé et commercialisé par Predilife.

Un nouveau standard

Il adresse dans un modèle totalement renouvelé le risque individuel de développer un cancer du sein chez des femmes de plus de 40 ans dans la population générale. Une approche qui est distincte de celles proposées par d'autres sociétés qui ciblent la détection précoce dans des populations à haut risque ou l'identification précoce de marqueurs de mauvais pronostic. Predilife, en associant de l'imagerie médicale, de la génétique, de la modélisation et de l'AI, fait preuve d'innovation. Ce qui a été reconnu par les promoteurs de l'essai clinique européen de grande taille MyPeBS ainsi que par d'autres acteurs qui utilisent le test de manière quotidienne.

Une entreprise d'IA résolument commerciale

Predilife, avec MammoRisk®, le premier test prédictif dans le cancer du sein intégrant des éléments d'imagerie et de génétique et les prochains en cours de développement (multicancer), adresse le marché des diagnostics anticancéreux et de la prédiction. Mais alors que nombre de potentiels concurrents se focalisent, soit sur le prélèvement initial (biopsies liquides), soit sur l'aspect génétique (GWAS, NGS, SNP), soit encore sur les outils de modélisation ou l'AI, Predilife cherche à accroître l'intégration de ces différents composants au sein d'une IA toujours plus performante et alimentée par des données d'essais cliniques et de vie réelle.

FFOM

Forces

- Leadership reconnu dans le domaine de prédiction de développement des cancers;
- Près d'une vingtaine de milliers de patientes ont pu bénéficier de MammoRisk® au sein d'institutions prestigieuses;
- Phase d'initiation de la commercialisation, générant du CA.

Faiblesses

- Pipeline globalement « early-stage » ;
- Visibilité financière relativement faible, mais en cours de résolution ;
- Frais de marketing importants pour développer le CA.

Opportunités

- Segment de marché en croissance ;
- Politiques incitatives pour le diagnostic médical ;
- Prises de conscience du public, de l'état et de l'industrie pharmaceutique.

Menaces

- Concurrence accrue avec les sociétés développant le NGS;
- Sociétés actives dans la mammographie se positionnent de plus en plus sur la prédiction;
- Risque réglementaire avec des agences parfois réticentes.

Méthode de valorisation

DCF

Pour les prochains exercices, nous anticipons prudemment des revenus de 0,4 M€ en 2022 et de 1,0 M€ en 2023. Nous avons retenu un WACC conservateur de 14,4 % qui prend en compte la nouvelle donne économique, sans pour autant considérer l'aspect défensif des industries liées à la santé. L'actualisation des flux de trésorerie d'exploitation disponibles valorise le titre Predilife à 12,57 € par action.

Comparables

Nous pensons que Predilife n'a pas de concurrence directe en Europe, aussi avons-nous constitué un panel d'une quinzaine d'entreprises évoluant dans les secteurs du diagnostic et de la génomique ainsi que de la mammographie comme 23andMe, Genetic Technologies, Myriad Genetics, Hologic, iCAD, Volpara Health Technologies. Certaines de ces entreprises cherchent à intégrer des activités de prédiction dans le domaine du cancer. La valorisation par les comparables de marché donne une valeur de 6,33 € par action.

Objectif de cours

Nous demeurons confiants dans la capacité de la société à alimenter l'actualité, avec un Newsflow qui devrait s'intensifier, avec notamment l'accélération de la commercialisation de MammoRisk® en France et en Europe, l'implication de Predilife dans le développement du dépistage avec les grandes institutions de recherche clinique, les associations de patients. Predilife va aussi développer son activité à destination des entreprises.

L'objectif de cours obtenu par la moyenne de la méthode des DCF et la comparaison des valeurs de marché ressort à 9,76 € par action impliquant un potentiel de hausse de 68,3 % sur la base d'un prix de l'action Predilife au 9 janvier 2023 de 5,80€.

Synthèse et Opinion

Nous pensons qu'il y a un véritable avantage à se positionner aujourd'hui sur la valeur Predilife, car la société se développe rapidement et gagne en visibilité en participant notamment à des études cliniques de portée internationale (MyPeBS, WISDOM). De plus, depuis son marquage CE, la société commercialise en Europe et dans les pays acceptant la CE Mark. Par ailleurs, Predilife qui a développé son MammoRisk® en s'appuyant notamment sur des cohortes étasuniennes, devrait voir son enregistrement aux USA facilité. Predilife espère voir MammoRisk® devenir le standard de référence pour le dépistage du cancer du sein dans la population générale, dans un premier temps en Europe.

Par ailleurs, le newsflow déjà soutenu devrait encore s'accroître grâce notamment au positionnement clinique relativement unique de la société (prédiction du risque individuel de développer un cancer du sein) et en fonction du développement commercial de la société, qui cible aussi bien du B2B2C que du B2B. Predilife qui a débuté la commercialisation de MammoRisk® a vu durant le premier semestre 2022, son CA être multiplié par 4 à 0,15 M€. Une tendance poursuivie tout le long de l'année 2022, puisque le volume de ventes en fin d'exercice se situe à 0,370 M€ (+160% YoY)

Nous pensons que le marché va afficher une demande croissante pour une identification précoce du risque de cancer du sein. D'une part, parce que plus est précoce la quantification du risque ou la détection, plus aisé est le parcours thérapeutique. D'autre part, la demande pour une approche plus individualisée est nettement perceptible notamment dans l'analyse mammographique, mais aussi avec l'apport de la génétique et des scores PRS. Par ailleurs, plusieurs pays dont la France se sont dotés de législations axées sur la prévention dans le domaine de la santé au travail (SPSTI, Aout 2021)

C'est pourquoi nous initions la couverture de Predilife avec une Opinion Achat Fort et un objectif de cours de 9,76 € par titre, soit un potentiel d'upside important de +68,3 %.

Sommaire

1	Thèse d'Investissement.....	4
2	Introduction	5
3	Cancers : détecter toujours plus tôt.....	6
3.1	Un fardeau sanitaire et économique.....	6
3.2	...et donc un double enjeu pour le dépistage.....	7
3.3	... grâce à une véritable révolution en marche.....	8
3.4	...qui se traduit par : Comment dépister plus tôt et mieux ?	9
4	Une première opportunité : les cancers du sein.....	11
4.1	Sein et Cancer : quelques rappels	11
4.2	Dépistage et Prédiction : des besoins médicaux importants	13
5	MammoRisk® : un outil au service de la prédiction	15
5.1	DenSeeMammo™ +...	15
5.2	... un test génétique +...	17
5.1	... un logiciel de scoring par la méthode des voisins = MammoRisk®	19
6	Etudes cliniques et Nouveaux développements.....	20
6.1	Etudes passées : validité clinique	20
6.2	Etudes en cours : utilité clinique	21
6.3	Nouveaux développements.....	23
7	Positionnement et avantages concurrentiels	23
7.1	Pourquoi à partir de 40 ans ?	23
7.2	Un outil de scoring différenciant	25
8	Concurrence et Marchés.....	25
8.1	Concurrence	25
8.2	Marchés.....	28
8.3	Accords récents dans le secteur	29
9	Éléments financiers.....	30
9.1	Un exercice 2022 en forte progression	30
9.2	Une stratégie de commercialisation avec un « pipe » bien rempli et aux clients multiples.....	31
9.1	Scénarios	35
10	Valorisation	37
11	Synthèse des comptes	43
	Avertissements importants	45

1 Thèse d'Investissement

MammoRisk[®], un nouveau standard pour la prédiction...

Predilife avec MammoRisk[®] se propose d'apporter un nouveau standard de prédiction du risque de cancer du sein aux patientes. En combinant les scores polygéniques (PRS), à la mesure d'autres facteurs de risque connus (densité mammaire notamment) pour constituer un outil de scoring pour la stratification du risque, Predilife propose une nouvelle manière d'établir les strates de risque de cancer du sein. Predilife veut améliorer la discrimination des femmes à haut risque de cancer du sein ou à très faible risque, grâce à un nouvel outil pour un dépistage personnalisé du cancer du sein basé sur le risque génétique de l'individu.

...avec des résultats démontrés cliniquement et en vie réelle...

Pas moins de 21 500 tests (MammoRisk[®]) avaient été réalisés au 11 janvier 2023 dans un certain nombre de centres utilisateurs dont des acteurs de références comme l'Hôpital Américain de Paris, l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, centre Hospitalier de Wallonie Picarde). Toutefois la grande majorité des tests a été réalisée dans le cadre de l'essai clinique européen de grande taille, MyPeBS (17 000 tests). De plus, durant son développement, MammoRisk[®] a été confronté aux résultats de plusieurs cohortes prospectives (E3N, BCSC). De plus, le modèle de scoring de MammoRisk[®] a été validé dans plusieurs études cliniques.

... qui pourrait transformer en profondeur...

...le dépistage du cancer, dans un premier temps du sein, mais aussi d'autres tumeurs. Tout d'abord, parce que Predilife et son test MammoRisk[®] ont été sélectionnés pour être le test de prédiction dans le cadre de plusieurs études cliniques de grande envergure, dont l'essai européen MyPeBS (My Personalized Breast Screen). Une étude clinique de référence à l'échelle européenne MyPeBS (*My Personal Breast Screening*) avec près de 55 000 femmes qui compare le dépistage individualisé aux programmes actuels nationaux de dépistage. En effet, l'objectif de l'UE est d'augmenter les alternatives aux dépistages organisés dont on connaît les limitations (surdiagnostic, faux positifs). Aujourd'hui sur les 43 500 femmes ont déjà été incluses, seule la moitié sera exposée à MammoRisk[®] afin de prédire leur risque de cancer du sein.

...un marché important...

Predilife positionne son outil de prédiction du cancer du sein pour les femmes de la population générale à partir de 40 ans. L'approche innovante de Predilife diffère des campagnes de dépistage « traditionnelles », qui ciblent majoritairement des femmes de 50 ans et plus, ainsi que des approches développées par nombre de sociétés de diagnostic par biopsie liquide ou de diagnostic génomique. En effet, ces sociétés cherchent à identifier le plus précocement possible l'apparition des cancers chez des femmes à haut risque afin d'ajuster les traitements chimiothérapeutiques. En effet, le MammoRisk[®] n'est ni un test préventif, ni un test pronostique et encore moins un test de suivi thérapeutique. S'il existe un besoin évident et une justification pour des tests pronostiques qui contribuent à des décisions sûres dans l'optimisation des traitements en optant pour une surveillance active et en évitant un traitement radical, aux effets secondaires indésirables fréquents. Le surtraitement extensif est un problème avéré, tant pour les patients que pour les spécialistes. Les risques associés à la surveillance active pour les patients à faible risque correctement classés sont rassurants.

... où Predilife représente une excellente opportunité.

Nous pensons que Predilife représente une excellente opportunité d'investissement, car la société initie actuellement la commercialisation de MammoRisk[®] avec une stratégie commerciale qui s'appuie à la fois sur les Key Opinion Leaders et les centres de référence dans le cancer du sein, mais aussi sur la démarche personnelle des patientes qui souhaitent définir leur risque individuel de cancer du sein. Par ailleurs, un certain nombre d'employeurs souhaitent offrir la possibilité de réaliser des scores de risque individuel à leurs employés et se rapprochent de Predilife. De plus, le positionnement différent et différenciant de Predilife réduit fortement la concurrence directe où l'on trouve aujourd'hui principalement des sociétés de génomique et des sociétés de mammographie, mais dont l'activité de prédiction du risque a moins de portée. A l'autre bout du spectre de la prédiction, on trouve des sociétés comme Agendia, Exact Sciences (Genomic Health), NeoGenomics (Genoptix/Novartis), Nanostring, qui prédisent le comportement de la tumeur face à la thérapie ou la survenue de la récurrence post-thérapie.

2 Introduction

Cotée sur Euronext Growth Paris en 2018, Predilife est une société de technologie médicale, qui développe des solutions innovantes (imagerie médicale, tests génétiques, intelligence artificielle, modélisation mathématique) de médecine prédictive. Ces solutions ont trouvé leur première application dans le domaine de l'oncologie, avec un test de prédiction du développement du cancer du sein basé sur le risque individuel des patientes. Il s'agit du MammoRisk®, qui constitue une première proposition de médecine prédictive, personnalisée et unique dans le paysage médical français, européen et mondial.

Predilife fait figure de pionnier, puisque dès sa création en 2004, la société avait pour objectif de développer une solution permettant d'évaluer les risques individuels de maladie à l'aide d'une cohorte prospective dans le cas de pathologies complexes en utilisant la modélisation mathématique. Pour cela, Predilife a développé un système de notation automatisé MammoRisk® qui utilise l'analyse de l'apprentissage automatique sur l'imagerie mammographique du sein pour estimer le risque de cancer du sein. L'hypothèse initiale de ce projet est que la mammographie et plus précisément la mesure de la densité mammaire fournit des informations sur la structure morphologique du sein, des images qui peuvent être utilisées pour estimer le risque de cancer du sein, permettant ainsi un dépistage personnalisé.

Au cours de ces dernières années, beaucoup d'attention a été portée aux gènes de susceptibilité au cancer du sein avec notamment BRCA1 et BRCA2, dont les mutations sont relativement rares au sein de la population générale. En revanche, il existe un corpus important de variations génétiques plus fréquentes, qui individuellement n'influent pas sur le risque de cancer, mais dont l'effet cumulatif est important. En ciblant ces variations, on peut établir un score du risque polygénique individuel du cancer du sein incluant un grand nombre de variations génétiques.

Le MammoRisk®, est donc un logiciel centralisé et spécialisé d'évaluation du risque. Il utilise plusieurs variables : âge, antécédents familiaux, antécédents de biopsie mammaire bénigne, antécédents hormonaux et reproductifs personnels, densité mammaire à la mammographie et résultats de génotypage (score de risque polygénique). Par ailleurs, pour déterminer le risque de cancer du sein à 5 ans, il utilise aussi une nouvelle méthode de scoring, la méthode des k plus proches voisins.

Predilife positionne MammoRisk® sur le marché du test prédictif avec un certain nombre d'avantages. La validation de MammoRisk® à partir des différentes cohortes prospectives de grande taille comme E3N, BCAC ainsi que sur des cohortes de dépistage françaises (Consortium de dépistage du cancer du sein). Cependant, l'évaluation du risque est ajustée en fonction des incidences nationales du cancer du sein associé aux résultats du génotypage de chaque femme (score de SNP), qui seront appliqués dans le calcul de risque ainsi que décrit précédemment.

L'opportunité de marché réside dans le fait que pour de nombreux cancers dont le cancer du sein des besoins cliniques non satisfaits existent, notamment en termes de dépistage. Le cancer du sein, de la prostate et du poumon sont des cancers largement représentés au sein de la population générale et pour lesquels des campagnes de dépistages sont organisées avec des résultats disparates en termes de participation ou de réduction de la mortalité. En effet, si la mortalité du cancer du sein s'est fortement réduite (-45%), le taux de survie à cinq ans est considérablement plus élevé lorsque le cancer du sein est découvert à un stade précoce. Par ailleurs, la demande est toujours forte, puisque selon les prévisions, le marché mondial du diagnostic du cancer du sein devrait atteindre 5,8 milliards de dollars en 2025 (TCAM de 7 % par rapport aux niveaux actuels)¹.

¹ Breast Cancer Diagnostics Market Size Reports, 2021-2028 (grandviewresearch.com) NB. includes imaging

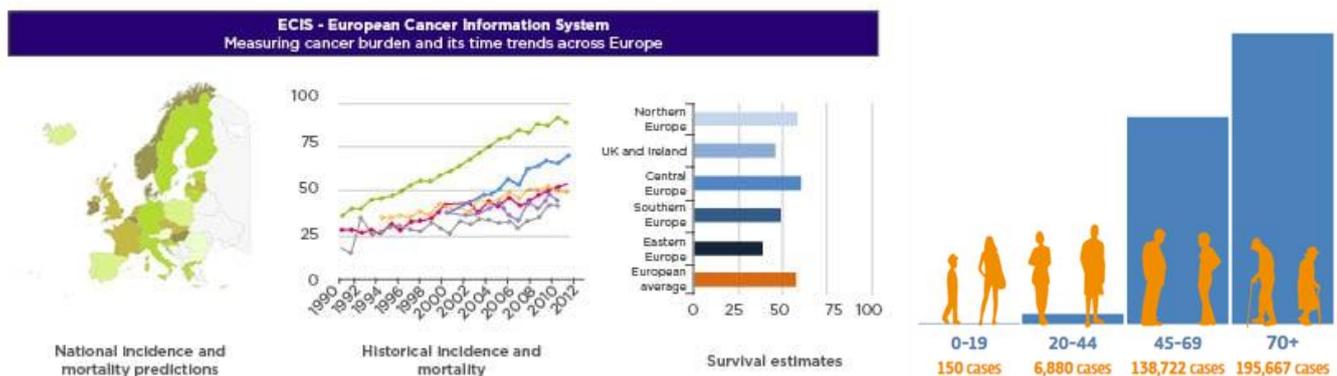
3 Cancers : détecter toujours plus tôt...

Bien qu'on assiste à une constante amélioration des taux de survie, le cancer demeure encore aujourd'hui la seconde cause de décès à travers le monde et devrait probablement dans les années à venir prendre la première place. Près d'un décès sur six est lié au cancer dans le monde. De 19 millions par an, nous devrions passer à 20 ou 25 millions au cours des dix prochaines années. La prise en charge précoce mobilise donc la communauté scientifique internationale et met l'accent sur une approche pluridisciplinaire.

3.1 Un fardeau sanitaire et économique...

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il y aurait près de 19 millions de cas de cancer à travers le monde, qui entraînerait 9,96 millions de décès². On estime qu'il y aurait près de 4,43 millions de décès chez les femmes tous cancers confondus pour un peu plus de 9 millions de cas. Ces cancers représentent un véritable fardeau économique et social, pour la santé publique. On estime pour 2020 à près de \$201 milliards³ aux USA, le coût des traitements avec des chimiothérapies de plus en plus onéreuses, ciblant des stades tardifs d'évolution de la pathologie, donc plus difficiles à soigner. De plus en considérant l'évolution de la population (vieillesse) et les coûts croissants des soins, les budgets nécessaires pour le cancer devrait atteindre \$246 milliards en 2030. Une situation que l'on retrouve dans la grande majorité des pays développés comme en Europe. Ainsi, avec une mortalité due aux cancers de 1,27 millions d'individus, les coûts de santé publique liés à cette pathologie serait de €199 milliards pour l'Europe des 27 (plus l'Islande, la Norvège, la Suisse et le Royaume-Uni)⁴. Comme on peut le voir sur la figure ci-après (à droite), l'incidence (nombre de cas) augmente avec l'âge de la population.

Fardeau du cancer



Source : <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>

Toutefois sur la base du postulat d'un accroissement du nombre de cas sous l'effet du vieillissement croissant de la population, les risques alimentaires et l'évolution des modes de vie (tabagisme, consommation accrue de graisses, de viande rouge et d'alcool), le cabinet de recherche marketing Acumen Research and Consulting a montré que la probabilité de décès par cancer pourrait augmenter de 45,0 % pour atteindre 163 cas pour 100 000 personnes d'ici à 2030E, contre environ 112 en 2005. De plus, l'augmentation de la prévalence du cancer devrait stimuler la demande de tests de dépistage et de modalités d'imagerie. D'où une prévision de croissance du marché mondial du diagnostic du cancer de 7,2 % entre 2018 et 2026 pour atteindre une valeur estimée à \$250,3 milliards en 2026⁵. En outre, plusieurs études ont montré que la détection précoce du cancer améliore les chances de réussite du traitement. D'après les statistiques de Cancer Research UK, plus de 80 % des patients atteints de cancer du poumon survivront pendant au moins un an s'ils sont diagnostiqués au stade le plus précoce, contre environ 15 % pour les personnes diagnostiquées au stade le plus avancé de la maladie. De même, plus de 90 % des femmes, dont le cancer du sein est diagnostiqué au stade le plus précoce, survivent à la maladie pendant au moins cinq ans, contre 15 % pour les femmes diagnostiquées au stade le plus avancé.

² <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

³ Mariotto AB et al. (2020) Medical care costs associated with cancer survivorship in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Jul.; 29(7):1304-1312.

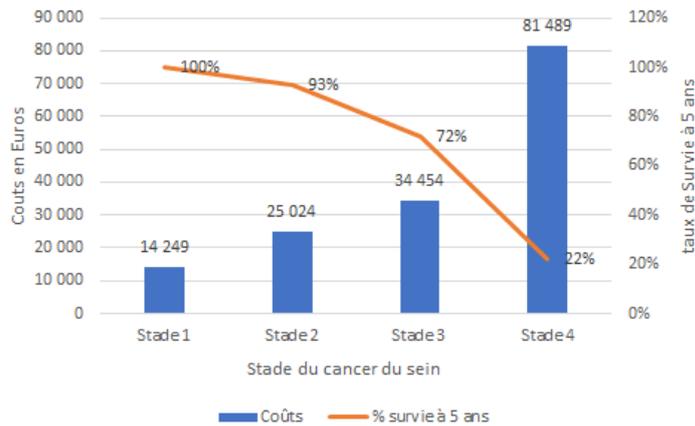
⁴ Hofmarcher T et al. (2020) The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer Apr.*; 129:41-49.

⁵ <https://www.acumenresearchandconsulting.com/press-releases/cancer-diagnostics-market>

3.2 ...et donc un double enjeu pour le dépistage...

Il est aujourd’hui internationalement reconnu que pour une grande majorité de cancers, plus la détection se fait en amont, plus les chances de guérison sont élevées. Certains cancers, comme le cancer du sein, ont des probabilités de guérison très élevées en stade amont (près de >93%), alors qu’en phase métastatique (plus avancée), elles ne sont parfois que de quelques %, avec des traitements lourds souvent mal supportés par les patients. Les thérapies ciblant au plus tôt les premiers stades de la pathologie permettent des traitements moins lourds et plus efficaces. Il s’agit là d’un véritable enjeu de santé publique (cf. la stratégie nationale décennale 2021-2030 de lutte contre les cancers telle qu’elle a été présentée par le Président Macron).

Cancer du sein :Taux de survie à 5 ans en fonction du stade lors du diagnostic et coûts de traitement

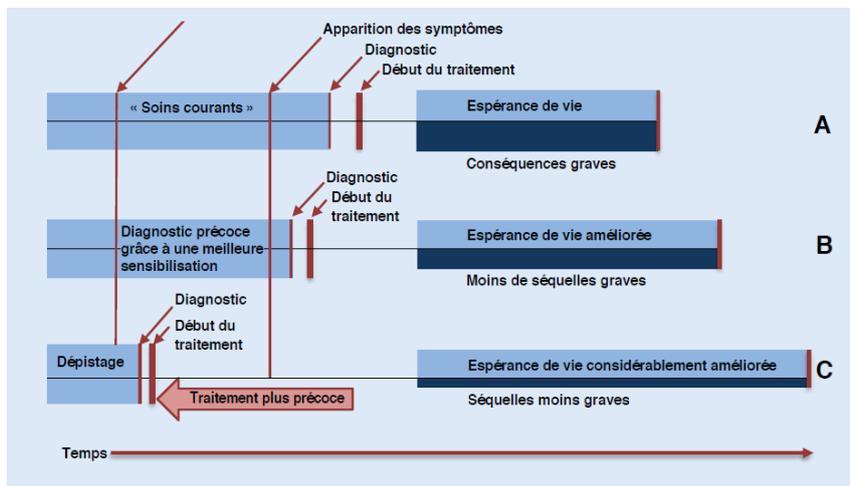


Source : adapté du NCI par IEFM

Autre enjeu majeur : l’impact économique. Comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, les coûts vont croissants en fonction du stade « d’avancement » de la pathologie et sont donc inversement proportionnels au taux de survie. De plus, le coût des traitements innovantes, qui s’avère de plus en plus élevé, devrait à terme poser un problème pour l’accès aux soins dans des systèmes de santé de plus en plus contraints. Le diagnostic précoce apparait comme une alternative pour assurer une prise en charge des patients sans mettre en péril les dispositifs de protection sociale. Plusieurs études ont montré que, dans les pays à revenus élevés, le diagnostic précoce engendrait des traitements 2 à 4 fois moins coûteux qu’à des stades plus avancés de la maladie. En fonction de ce double enjeu, la prévention se doit d’intégrer une composante prédictive possible grâce aux évolutions technologiques et méthodologiques transformant les dépistages.

Se positionner plus en amont nécessite une prise en compte des facteurs de risque (tabagisme, sédentarité, diabète, obésité, alcoolisme, pathologies infectieuses, pollution...) dans ces nouveaux dispositifs. Et face à l’augmentation du nombre de paramètres à prendre en compte et à la complexité inhérente de traitement, l’intelligence artificielle s’invite autour de la table. Comme le montre le schéma ci-dessous, la détection précoce du cancer et son traitement rapide peuvent améliorer l’espérance de vie de façon considérable et atténuer la gravité des complications thérapeutiques, dans la mesure où les protocoles de traitement sont moins drastiques dans les premiers stades de la maladie. En théorie, la situation C est parfaitement vraisemblable du point de vue biologique et clinique, mais qu’en est-il dans la réalité quand un programme de dépistage est systématiquement proposé à une population ?

Détection précoce à l’apparition des symptômes ou par dépistage



Source : IARC 50 Years

Aujourd'hui, le dépistage et le diagnostic précoce conjugués avec l'informatique, le big data et l'intelligence artificielle sont des domaines qui attirent de nombreux acteurs dont les GAFAM, qui ont quasiment tous investi dans le domaine tout en cherchant à développer des techniques propriétaires (cf. Google/DeepMind pour développer un algorithme permettant à améliorer le diagnostic du cancer du sein).

3.3 ... grâce à une véritable révolution en marche...

Le séquençage du génome a permis l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques notamment une personnalisation accrue de l'acte thérapeutique consécutive à l'idée qu'un même médicament, avec la même posologie, ne convient pas à tout le monde. Une constatation qui a également eu pour conséquence une remise en cause du modèle traditionnel pharmaceutique, celui du blockbuster « one size fits all ». L'ère de la personnalisation est née, et avec elle les concepts de segmentation, de stratification, de précision. L'avènement de l'intelligence artificielle, a aussi agi comme un accélérateur de cette révolution qui touche actuellement la médecine. En 2013, Leroy Hood de l'institut de biologie des Systèmes (ISB) à Seattle, formalisait le concept de la Médecine des 4P avec quatre grandes composantes : la **personnalisation**, car la médecine tiendra compte du profil génétique ou protéique d'un individu ; la **prévention**, car les problèmes de santé seront pris en considération en se concentrant sur le mieux-être et non la maladie ; la **prédiction**, notamment en indiquant les traitements les plus appropriés pour le patient, afin d'éviter les réactions aux médicaments ; la **participation**, qui découle de la personnalisation car elle amènera les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins.

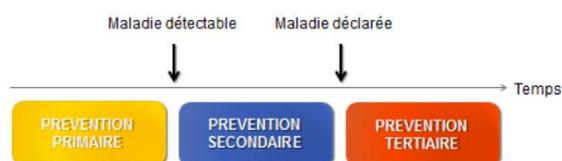
3.3.1 Prévention et Prédiction

Depuis une vingtaine d'années on constate que la mortalité globale par cancer s'est améliorée avec une accélération de cette tendance durant les dix dernières années. Toutefois la mortalité pour certains cancers et pour certaines catégories de patients demeure élevée. Et ce malgré les actions de prévention que peuvent prendre les systèmes de santé. La prévention consiste à agir avant même le déclenchement de la pathologie pour la prévenir, la traiter ou la retarder. On sait qu'au moins un tiers de cancers sont évitables et appellent à de nouvelles mesures de prévention comme les campagnes de dépistages (« Octobre rose » et « Mars bleu »). La médecine préventive permet donc d'identifier les facteurs de risque à la fois au niveau de la population et au niveau individuel pour contrecarrer le développement de la maladie et les résultats indésirables avec des interventions et des traitements précoces.

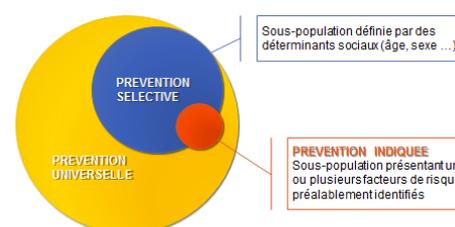
On peut en accord avec l'OMS distinguer trois niveaux de prévention :

- La **prévention primaire**, qui a pour objectif d'éviter l'apparition de la maladie : éducation à la santé, vaccination, diagnostic d'état précancéreux... Elle est améliorée par la connaissance des facteurs de risque des cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme.
- La **prévention secondaire** cherchera elle à dépister (identifier) un événement morbide au stade précoce chez un individu atteint non traité avant tout signe clinique. Ces actions permettent de réduire la gravité de la maladie : soins précoces et dépistage.
- La **prévention tertiaire** vise à réduire les rechutes et complications, il s'agit des soins précoces et de la surveillance post-thérapeutique.

Les 3 niveaux de prévention selon l'OMS



Prévention : Modèle de Gordon



Source :Thèse Doctorat Médecine, Julien Gelly, 2014

En 1983, Gordon a proposé un nouveau modèle basé une prévention ciblée au sein d'une sous-population où des facteurs de risque ont été identifiés et que l'on distingue de la prévention sélective touchant des sous-groupes plus importants en tailles et spécifiques socialement parlant (âge, sexe,). Le tout appartenant l'ensemble de la population, à laquelle on applique une prévention universelle, quel que soit son état de santé. Le modèle de Gordon n'est pas très éloigné de la situation actuelle et des stratifications de population que l'on connaît.

Mais l'évolution des technologies médicales a été telle que la médecine prédictive a surgi aux cotés de la médecine préventive. Ce sont les Pr. Jacques Ruffié et Jean Dausset qui furent parmi les premiers en France durant les années 70 à utiliser le vocable « Médecine prédictive », pour qualifier le changement de nature de la consultation médicale du XXI^{ème} siècle. Ainsi, ils soulignaient la transition d'une médecine en capacité d'éradiquer et de réduire les maladies, les infections (vaccination) à une médecine capable d'anticiper et de prévenir les risques pathogènes enfouis dans le génome des patients. C'est la détermination des profils de prédisposition à certaines formes de cancer qui est la pierre angulaire de cette médecine prédictive.

Pour certains cela passe par l'arbre généalogique, c'est-à-dire à partir du degré de parenté entre les différents membres d'une branche familiale présentant le même type de tumeur et de l'âge au diagnostic dans les différentes générations. Pour d'autres par la présence de mutations génétiques spécifiques associées à un haut risque de cancer par rapport à la population générale. Ainsi, une femme hétérozygote pour une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 a une probabilité de 60 % à 85 % de développer un cancer du sein durant sa vie, comparée à 12 % pour une femme de la population générale. De fait, la notion de prédiction aura des significations distinctes selon que l'on s'adresse à l'oncogénétique ou au dépistage. Ainsi en oncogénétique, l'objectif est de proposer un suivi de ces personnes adapté à l'évaluation du risque et de discuter des mesures préventives, allant –à l'extrême– jusqu'à l'intervention chirurgicale (par exemple, mastectomie préventive et/ou ablation des ovaires et des trompes).

3.3.2 Personnalisation et Participation

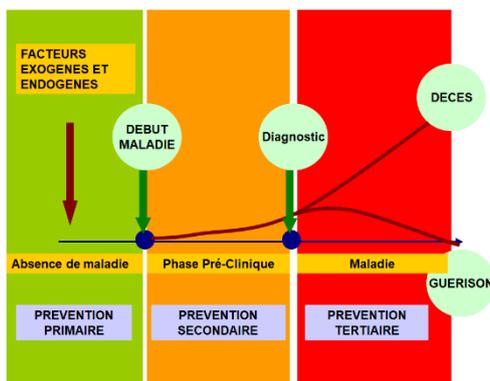
La médecine de précision est un domaine en pleine évolution qui tente de fournir une catégorisation des maladies en sous-groupes sur la base des informations génomiques. En effet, l'unicité du patient dans ses dimensions physiologiques, génétiques et comportementales doit être prise en compte dans son parcours thérapeutique. De fait, cette personnalisation a deux conséquences : l'une thérapeutique que l'on peut retranscrire sous la formule : « Le bon médicament, à la bonne personne, au bon moment ». Si la génétique a permis l'émergence des thérapies ciblées notamment dans le cancer, elle a permis aussi une stratification des patients en fonction de prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Cela concerne tout aussi bien des mesures préventives que thérapeutiques.

Ensuite, grâce à la personnalisation et à la participation, les patients sont devenus des acteurs de leur santé et de leurs soins, avec un niveau de responsabilisation accrue. Ils sont désormais considérés comme des « patients experts », disposant de connaissances théoriques et d'un savoir subjectif issu du vécu de leurs troubles. Par ailleurs, l'implication croissante des associations de patients est un autre élément constitutif de cette participation. Les associations de patients s'impliquent à tous les niveaux depuis la recherche avec le financement des équipes de recherche à la constitution d'instituts jusqu'aux recommandations d'utilisation de traitements ou de médicaments lors de leur mise sur le marché en passant par l'aide au recrutement des patients pour les essais cliniques.

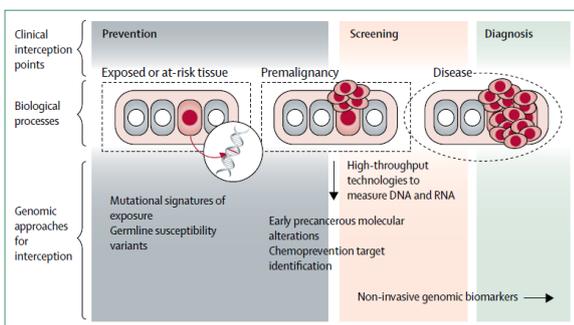
3.4 ...qui se traduit par : Comment dépister plus tôt et mieux ?

L'enjeu est aujourd'hui d'améliorer les étapes de prévention et de détection avant l'épisode de maladie grave ou chronique. Cela passe par une prévention dite primaire comme nous l'évoquons plus haut avant l'apparition de la pathologie afin d'adapter les comportements sociaux-culturels et individuels que nous considérerons comme les facteurs exogènes en fonction des facteurs endogènes (généalogie, histoire génétique, gènes et mutations individuels, biochimie et physiologie). Autant d'éléments qui vont participer ou non au déclenchement de la maladie. Ensuite, lors de la phase préclinique ou de « premalignant lesions », la prévention secondaire va chercher à réduire la prévalence de la pathologie en agissant sur les sous-populations exposées aux facteurs de risque (cf. dépistage hypertension chez les individus en surpoids). Cette prévention secondaire identifie en amont les individus ou les groupes porteurs ou exposés au facteur de risque, pour limiter ou interrompre l'avancement de la pathologie, si possible précocement afin d'ajuster les soins. Lors de cette étape, les tests sont, soit pronostiques, soit prédictifs.

Approche génomique et niveaux de prévention



Source : *Prevention des cancers, Pr Ganry ; Beane et al., The Lancet Oncology, 2017.*



L'effet du profilage génomique permet de détecter les signatures mutationnelles spécifiques à l'exposition et les loci de susceptibilité génétique afin d'identifier les individus à haut risque. Par ailleurs, le profilage génomique des tissus pré-cancéreux peut aussi identifier des cibles pour la chimioprévention et des biomarqueurs pour la stratification du risque. Pour les cancers invasifs, des biomarqueurs génomiques moins invasifs peuvent faciliter le diagnostic et le suivi de la maladie. Mais dans la grande majorité des cas, le « profilage génomique » est souvent réalisé dans une optique pronostic ou prédictive au sens pathologique. Ainsi, les tests pronostiques s'attachent-ils à suivre la progression naturelle de la maladie, (c'est-à-dire la récurrence du cancer, la progression de la maladie ou le décès), indépendamment du traitement reçu. Alors que le test prédictif détermine l'impact d'un traitement sur la progression naturelle de la maladie. On peut dans une acception plus large dire que les tests pronostiques et prédictifs tels que proposés par certaines sociétés de génomique ou de biopsie liquide ont plus à faire avec du diagnostic.

La prédiction au sens de Predilife, s'inscrit plus dans le dépistage d'un risque de développement du cancer du sein au sein d'une population ne présentant pas de risque spécifique (ni élevé, ni faible). Avec cette approche, elle devrait trouver sa place à côté du dépistage organisé contre le cancer du sein. Pour Morrison⁶, le dépistage est « l'examen d'individus asymptomatiques afin de déterminer la probabilité d'avoir la pathologie qui fait l'objet du dépistage. Les individus dont la probabilité d'être atteints est suffisamment élevée sont ensuite soumis à des investigations supplémentaires. » Le dépistage, qui est la détection précoce d'un problème, fait donc partie intégrante de la prévention secondaire avec l'objectif d'une prise en charge tout aussi précoce que possible afin d'éviter ou tout du moins d'en atténuer les conséquences.

L'alternative proposée par Predilife s'inscrit dans la nouvelle stratégie nationale décennale 2021-2030 de lutte contre les cancers très récemment mise en place. Lors de sa présentation par le président Macron, quatre axes principaux ont été exposés :

- Axe 1 : Améliorer la prévention,
- Axe 2 : Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie,
- Axe 3 : Lutter contre les cancers de mauvais pronostic,
- Axe 4 : S'assurer que les progrès bénéficient à tous.

Predilife avec MammoRisk s'inscrit parfaitement dans le premier axe : « Prévention » tel que défini dans le cadre de la stratégie nationale décennale 2021-2030 de lutte contre les cancers. Ainsi les objectifs sont ambitieux pour la composante Dépistage dont voici quelques éléments non exhaustifs :

- Réduire de 60 000 par an le nombre de cancers évitables, à horizon 2040 (on l'estime aujourd'hui à environ 153 000 par an) (**estimation du risque individuel**);
- Réaliser un million de dépistages en plus à horizon 2025, sur le périmètre des dépistages existants (aujourd'hui, environ 9 millions de dépistages sont réalisés chaque année) (**dépister plus et plus tôt**) ;
- Réduire de 2/3 à 1/3 la part des patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic (en 2017, 3,8 millions de personnes vivent en France avec un cancer ou en ont guéri) (**Traiter plus tôt et de manière optimale afin de réduire les effets secondaires**);

Predilife s'est donc attaché à proposer un outil de prédiction en direction de la population générale et notamment des femmes à partir de 40 ans, une cible parfois oubliée par les campagnes de dépistage systématique. Le MammoRisk® de Predilife apporte des solutions à certains des besoins médicaux identifiés.

⁶ Morrison SA. Introduction. In: Morrison SA. Screening in chronic disease. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press; 1992: 3–20.

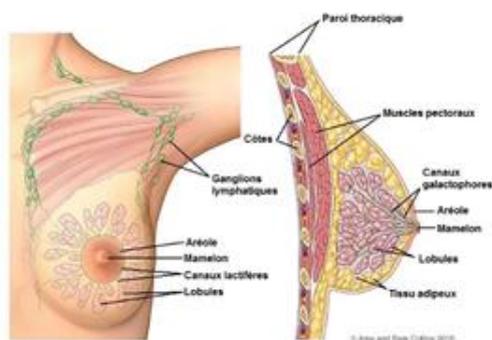
4 Une première opportunité : les cancers du sein

Plus de 90 % des femmes dont le cancer du sein est diagnostiqué au stade le plus précoce survivent à la maladie pendant au moins cinq ans, contre 15 % pour les femmes diagnostiquées au stade le plus avancé. Ce postulat essentiel dans le cancer du sein est essentiel dans le développement de l'activité de Predilife.

4.1 Sein et Cancer : quelques rappels

Les seins sont principalement constitués de graisse, de tissu conjonctif, ainsi que de glandes et de canaux. Ces organes de nature glandulaire composés de plusieurs éléments comme les lobules, qui sont les glandes qui produisent le lait (chaque sein a de 15 à 25 lobules), les canaux, qui acheminent le lait des lobules au mamelon. A l'extérieur se retrouve le mamelon, principalement composé de fibres musculaires, au centre de l'aréole. Par ailleurs, les seins sont parcourus par des vaisseaux sanguins ainsi que par des vaisseaux lymphatiques, qui confluent au niveau des ganglions lymphatiques, dont la fonction principale est de combattre les infections. On retrouve sous chaque sein un véritable réseau de ganglions (sus- et sous-claviculaires, infraclaviculaires et mammaires internes) qui rejoignent le réseau lymphatique axillaire situé au niveau de l'aisselle.

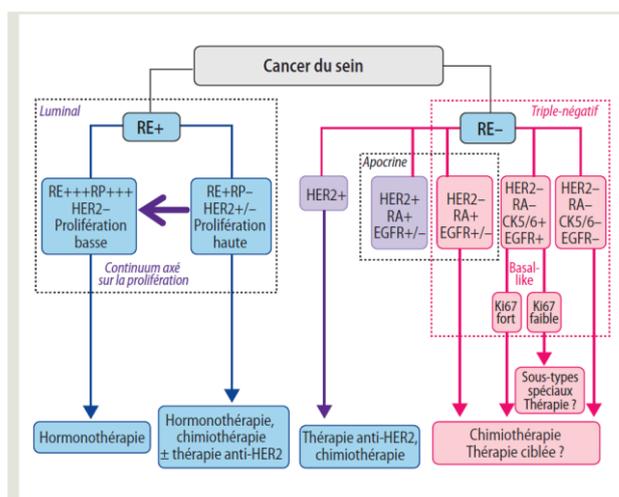
Anatomie et Morphologie du sein



Source : <https://www.biron.com/fr/centre-du-savoir/petit-guide-biron/cancer-du-sein/>

Le cancer du sein est donc une tumeur maligne, qui se développe à partir des cellules du sein. Il peut toucher indifféremment les cellules des lobules (les glandes productrices de lait) ou dans les canaux. Plus rarement, il peut se développer à partir du tissu stromal (tissus conjonctifs gras et fibreux du sein). Ces localisations morphologiques multiples amènent à distinguer les carcinomes, qu'ils soient canaux ou lobulaires, in situ ou infiltrants. Selon l'INCa (Institut National du Cancer), 95% des cas de cancer du sein seraient des carcinomes ou adénocarcinomes. Avec l'avènement de la biologie moléculaire, la classification des cancers s'est progressivement affinée, mais aussi complexifiée pour prendre en compte non seulement la localisation cellulaire, mais la présence de récepteurs hormonaux et de récepteurs Her2.

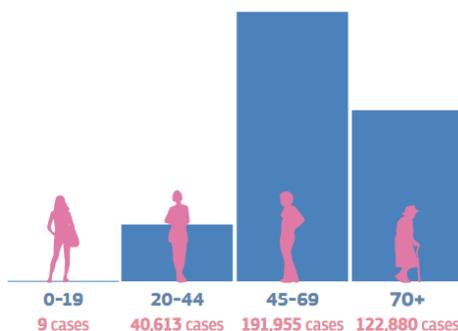
Classification Moléculaire du sein et algorithme décisionnel



Source : Joyon & Lacroix-Triki, *Corr. Onco-Théranostic*, 2017

Selon l'étude des profils d'expression génique, on distingue 2 grandes familles, les tumeurs exprimant le récepteur des estrogènes (RE+) et celles ne l'exprimant pas (RE-). Les tumeurs RE+, ont un bien meilleur pronostic que les RE-, où l'on retrouve les tumeurs HER2- dites « triple-négatives ». Toujours selon l'INCa, la forme inflammatoire du cancer du sein serait relativement rare avec 1 à 4% de tous les cas. Ce cancer se caractérise par une migration rapide des cellules tumorales dans la circulation lymphatique, qu'elles finissent par bloquer conduisant à ce sein gonflé et rouge indiquant une inflammation.

Nombre de cas par classe d'âge en Europe

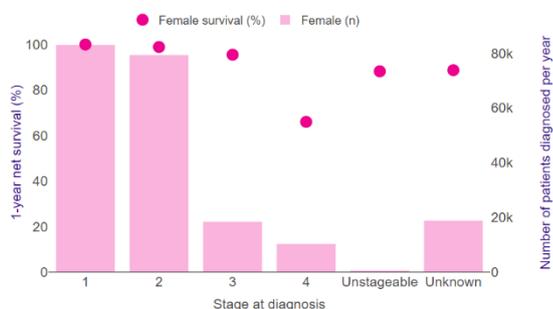


Source : <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>

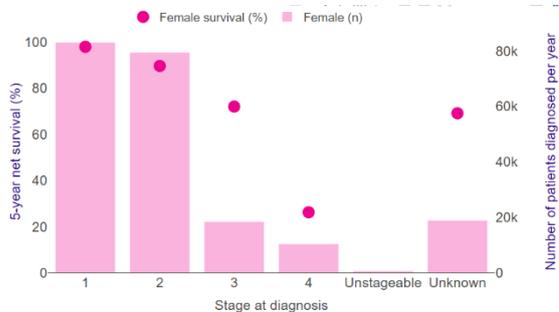
Avec 355 457 nouveaux cas, qui ont touché majoritairement des femmes entre 45 et 69 ans (54%) et des femmes au-delà de 70 ans (34%), on estime que le cancer du sein représentait 13,3 % de tous les nouveaux cas de cancer diagnostiqués dans les pays de l'UE-27 en 2020, ce qui en ferait l'un des cancers les plus fréquents. De plus, il représenterait 28,7 % de tous les nouveaux cancers de la femme.

Avec une mortalité de 91 826 décès en 2020, on constate une réduction sensible du nombre de décès consécutifs au cancer du sein. En effet, la survie globale à ce cancer est relativement bonne dans les pays développés puisque la survie à 5 ans, indicateur le plus usité, est de l'ordre de 90%, notamment dans les cas de diagnostic précoce. Toutefois des disparités existent, car la survie est fortement liée au stade d'avancement de la maladie à l'instant du diagnostic.

Survie nette à un an du cancer du sein par stade.



Survie nette à cinq ans du cancer du sein par stade.

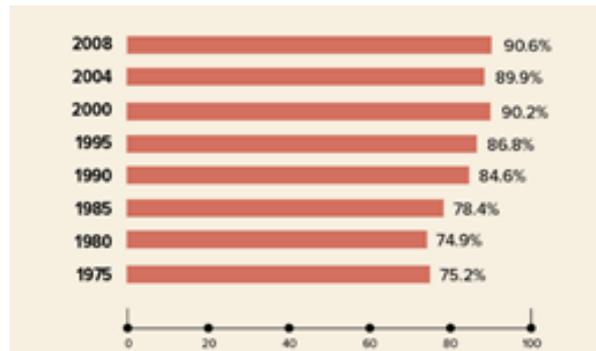


Source : <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival#heading-Three>

La survie nette à un an pour le cancer du sein est la plus élevée pour les patientes diagnostiquées au stade 1, et la plus faible pour celles diagnostiquées au stade 4, comme le montrent les données 2013-2017 pour l'Angleterre (figure précédente). 100 % des patientes diagnostiquées au stade 1 ont survécu à leur maladie pendant au moins un an, contre 66 % des patientes diagnostiquées au stade 4. La survie nette à un an chez les femmes diminue de 96 % au stade 3 à 66 % lorsqu'elles sont diagnostiquées au stade 4 (soit une différence de 30 points de pourcentage absolu). La survie nette peut être supérieure à 100 % car elle tient compte de la mortalité de fond. Une survie nette supérieure à 100 % indique que les patients de ce groupe ont plus de chances de survivre un an après le diagnostic que la population générale. La survie nette à cinq ans chez les femmes diminue du stade 2 (90 %) au stade 3 (72 %). On observe également une diminution de 46 points de pourcentage entre le stade 3 et le stade 4. Toutes ces informations confortent le besoin d'un dépistage précoce du cancer du sein et plus encore de l'identification du risque individuel des patientes vis-à-vis du cancer du sein.

Ainsi donc, il convient de détecter plus tôt et surtout d'anticiper la survenue d'un cancer du sein. En effet, plus la pathologie est détectée tôt, plus les chances de guérison sont importantes comme on peut le voir sur les figures précédentes. L'une des conséquences de ces diagnostics posés plus précocement est une constante amélioration des taux de survie depuis les années 70, (cf. figure suivante). Cette constante amélioration de la survie à cinq ans, tient à plusieurs facteurs, notamment une amélioration des soins apportés, une meilleure prise en charge et ensuite une détection plus précoce, qui servira, soit à orienter les soins, soit à anticiper l'apparition du cancer.

Evolution de la survie à 5 ans pour les femmes aux USA 1975-2008



Source : Healthline

Une évolution, qui est aussi consécutive aux différentes campagnes de dépistage systématique, qui ont pu se dérouler aux USA ainsi que dans nombre de pays développés durant les quarante dernières années. La mammographie est l'outil de prédilection pour réaliser ces dépistages.

4.2 Dépistage et Prédiction : des besoins médicaux importants

Aujourd'hui le dépistage du cancer du sein se déroule selon les pays en utilisant la mammographie et plus précisément en déterminant la densité mammaire ou grâce à un examen clinique. La mammographie (cliché aux rayons X du sein) permet donc de repérer une lésion avant l'apparition de symptômes et notamment de détecter des cancers de plus petite taille et moins évolués, avant qu'ils ne soient palpables. Toutefois certaines agences de santé notamment ne considèrent la mesure de la densité mammaire comme un critère suffisant.

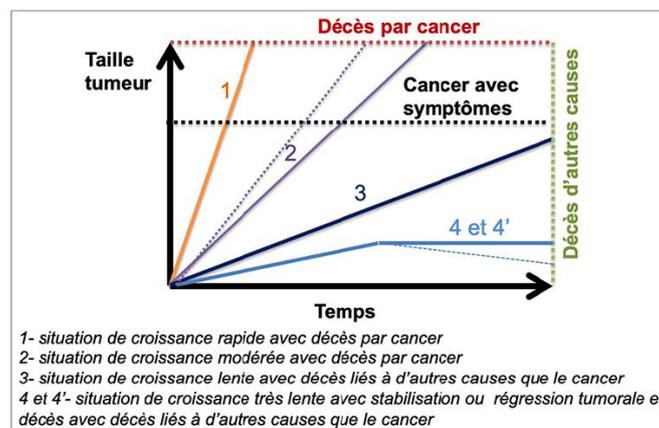
4.2.1 Avantages

La mammographie offre ainsi de réelles chances de guérison en fonction du stade du cancer tout en permettant un suivi régulier des patientes. Comme nous l'indiquions plus haut, la survie à 5 ans est de 99% pour un cancer détecté précocement. En revanche, ce taux chute à 26% pour un cancer du sein métastasé. De plus, avec une détection précoce les opportunités de traitement sont bien moins agressives. Une récente étude en vie réelle (24 000 femmes de 50 à 74 ans, sans autre critère de risque que l'âge) a montré que le dépistage à un stade précoce entraînait moins de mastectomies totales (18% au lieu de 30%) au profit de chirurgies conservatrices ainsi que moins de chimiothérapies (34% au lieu de 53%), améliorant ultimement la qualité de vie des patientes.

4.2.2 Limitations

Toutefois, certaines limites existent à l'utilisation de la mammographie, notamment pour le diagnostic et le traitement des cancers peu évolutifs, souvent liés aux effets de masquage par la densité élevée des seins. Cela conduit à un taux de surdiagnostics de l'ordre de 10 à 20% des cancers détectés.

Exemple schématique de l'hétérogénéité de la croissance tumorale et Situations de sur-détection en dépistage organisé



Source : Mathoulin-Pélissier & Penel, Bull Cancer. 2009.

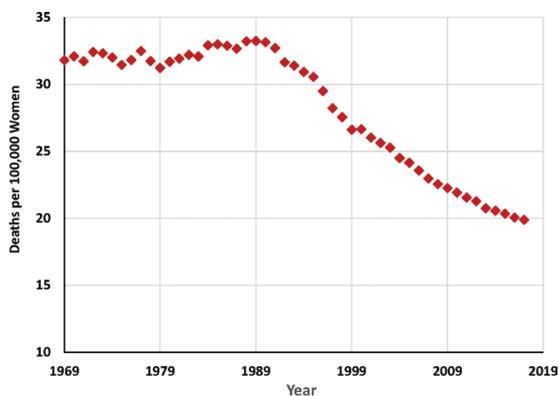
Sont considérées comme surdiagnostiquées les tumeurs, qui n'auraient pas été détecté en l'absence de mammographies ou des cas de cancers qui ne provoqueront jamais aucun symptôme. Ces cancers peuvent simplement cesser de croître ou disparaître d'eux-mêmes (figure : situations 3-4-4').

Ce phénomène de sur-diagnostic que l'on ne retrouve pas seulement dans le cancer du sein, mais aussi dans d'autres cancers sujets à dépistage (cancer de la prostate, cancer du poumon) apparaît de plus en plus comme une limitation majeure des dépistages organisés. Cependant l'une des voies de recherche actuelle s'attache à mieux caractériser ces cancers peu évolutifs. Par ailleurs, la mammographie entraîne une exposition aux rayons X, qui peut conduire, si cet acte est répété trop souvent, à des cancers radio-induits, dont les taux de décès sont de 1 à 10/100 000 pour des femmes ayant subi une mammographie tous les 2 sur une période de 10 ans. La dose moyenne d'exposition aux rayonnements ionisants pour une mammographie est six fois inférieure à la dose moyenne d'irradiation naturelle de la population générale en France par an et par personne (2,4 m Sievert pour les rayonnements naturels vs 0,4 m Sievert pour une mammographie de dépistage)⁷. Le ratio bénéfique/risque est définitivement en faveur de la mammographie, puisque le nombre de décès évités surpasse largement le risque de décès par cancer radio-induits. Toutefois, c'est l'une des raisons pour lesquelles le dépistage est recommandé uniquement tous les deux ans et à partir de 50 ans si la femme n'a pas de symptôme ou de facteurs de risque. Par ailleurs, après 50 ans, la composition des seins se modifie et les doses de rayons nécessaires à la mammographie sont plus faibles. Une autre limitation provient de la survenue des cancers qui surviennent entre deux dépistages, définis comme les cancers de l'intervalle. Des événements relativement rares, qui ne surviennent qu'une à deux fois/1000 femmes dépistées.

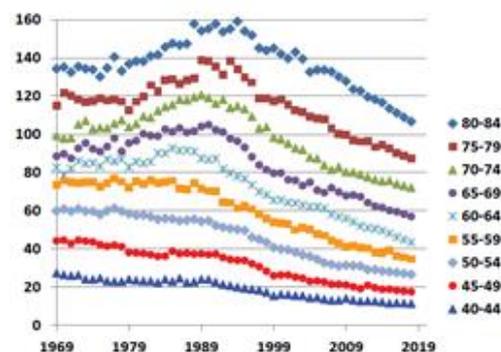
4.2.3 Des besoins médicaux avérés

Toutefois au-delà de ces limitations reconnues, de véritables besoins médicaux existent. Ainsi aux USA, une étude récente d'Hendrick et al. publiée dans *Radiology*, montrent que la mortalité du cancer du sein ne décline plus chez les femmes de moins de quarante ans et ce depuis 2017⁸. Il semble donc selon cet article que pour les femmes de 50-79 ans cette réduction du taux de mortalité se poursuive alors que dans le même temps, la mortalité des femmes de moins de 40 ans tend à se stabiliser. L'une des explications serait que les femmes de 50-79 ans sont la cible privilégiée des campagnes de dépistage et que corolairement étant dépistées plus tôt, leur taux de mortalité se réduise plus vite. D'ailleurs, le taux de mortalité a commencé à se réduire à partir de 1987 lors du début des campagnes de dépistage de près de 40% sur la période 1987-2017, au taux de 1,2% à 4,2% par an par catégorie d'âge.

Taux de mortalité par cancer du sein ajusté à l'âge chez les femmes aux États-Unis pour 100 000 femmes, tous âges confondus.



Taux de mortalité par cancer du sein ajustés selon l'âge (pour 100 000 femmes) par année pour chaque groupe d'âge de 40 à 84 ans.



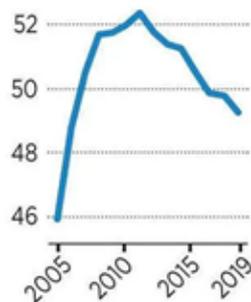
Source : Hendricks et al., *Radiology* 2021 & *Cancer* 2019.

Par ailleurs, on constate notamment en France que la participation au dépistage organisé est depuis quelques années en net recul. Bien que l'adhésion de la population cible (femmes de plus de 50 ans) n'a jamais dépassé les 50%, malgré un pic en 2010 à plus de 52%, depuis le taux de participation au dépistage systématique du cancer du sein diminue de manière constante (cf. figure ci-après) pour atteindre en 2020, 42,6%. Toutefois, en 2021, 2,7 millions de femmes ont réalisé un dépistage portant le taux national de participation à 50,6%. Quand on considère la participation sur les 2 années puisque le test est préconisé pour les patientes, tous les deux ans, on constate que le taux de participation pour la période 2020-2021 à 46,6% demeure inférieur à celui de la période 2018-2019 à 49,1%.

⁷ « Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2012 ». Rapport PRP-HOM N°2014-006 et https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/radioprotection-homme/Pages/Rapport-IRSN-HOM-2014-006_Exposition-rayonnements-ionisants-diagnostic-medical.aspx#.YQAwbY4zY2w consulté le 12/09/2018).

⁸ Hendrick RE et al. Breast cancer mortality rates have stopped declining in US women younger than 40 years. *Radiology*. 2021; 299:143-149.

Evolution du taux de participation au dépistage du cancer du sein (en %).



Source : Bruno Bourgeois, Sciences et Avenir.

Les raisons de cette désaffection sont multiples et, peut-être, à trouver dans les limitations que nous avons évoquées plus haut (taux de surdiagnostic, crainte des cancers « dit d'intervalle », durée du processus, crainte de la biopsie pour 3% des femmes dépistées...).

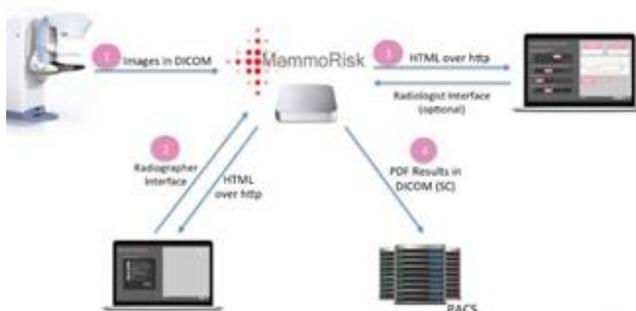
Par ailleurs, une quantité non négligeable de patientes (10 à 15%) opte pour le dépistage individuel, prescrit par le médecin traitant de la patiente ou encore son gynécologue. Cependant, ce dépistage individuel, qui tout comme le dépistage organisé combine un examen clinique des seins et une mammographie (ou une échographie mammaire), s'adresse majoritairement aux femmes dont une parente (mère, sœur, fille, tante) a développé un cancer du sein avant 50 ans.

5 MammoRisk® : un outil au service de la prédiction

Avec MammoRisk®, Predilife s'efforce de répondre à plusieurs questions, notamment l'amélioration du ratio bénéfice/risque du dépistage du cancer du sein. En effet de nombreux pays ont choisi de mettre en place des programmes nationaux de dépistage, mais les attendus ne sont pas toujours au rendez-vous. Le MammoRisk® de Predilife associe donc un logiciel mimant l'évaluation visuelle de la densité mammaire, un test génétique de mesure de la variabilité et un score génétique évaluant le risque individuel de la patiente.

La mesure de la densité mammaire est réalisée par le logiciel DenSeeMammo™, qui peut être utilisé de manière autonome, puis les facteurs génétiques de la patiente sont déterminés par une analyse des polymorphismes impliqués dans le risque de développer un cancer du sein. Sur la base de ces informations cliniques, physiologiques et génétiques personnelles, l'outil de scoring de Predilife pourra établir « un instantané » du risque individuel de la patiente de développer un cancer du sein.

Schéma fonctionnel de MammoRisk®



Source : Predilife

5.1 DenSeeMammo™ +...

La mesure de la densité mammaire par mammographie est l'un des piliers des différents programmes de dépistage, notamment aux USA. C'est pour cette raison que le très officiel « American College of Radiology » a édicté des guidelines concernant la mesure de la densité mammaire en utilisant la densité radiographique. Celle-ci à la différence des densités physiques ou épidémiologiques, s'attache à mesurer l'opacité du sein lors du geste radiologique.

Les structures ou substances à densité radiologique élevée ou radio-opaque (tissu glandulaire, tissu de soutien) apparaîtront faiblement noircies, tandis que les parties radio-transparentes (tissu graisseux) avec des densités radiologiques intermédiaires sont en niveaux de gris. Le radiologue va donc rechercher les opacités « ponctuelles » qui reflète l'existence d'une densité plus importante ou différente localement. C'est cette densité radiologique, qui est le sujet d'étude du radiologue.

Predilife a développé un outil d'estimation de la mesure de la densité mammaire, le DenSeeMammo™. Le DenSeeMammo™ 1.2 est donc un logiciel d'évaluation de la densité mammaire entièrement automatisé et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA). En 2017, DenSeeMammo™ a reçu l'autorisation 510(k) de la FDA, puis en 2018, la FDA a autorisé son utilisation pour l'évaluation automatique de la densité mammaire sur les équipements GE et Hologic. Ce logiciel entièrement automatisé d'évaluation de la densité mammaire fournit un grade de densité de catégorie BI-RADS. DenSeeMammo™ utilise des images traitées "pour présentation" extraites de fichiers DICOM en entrée, qu'il compare avec des bases de données contenant des images préalablement notées par les radiologues du Mammography Quality Standards Act (MQSA) à l'aide de BI-RADS, 5^{ème} édition. Avec DenSeeMammo™, toutes les évaluations sont basées sur BI-RADS 5^{ème} édition qui prend en compte le pourcentage de densité et la distribution de la densité dans le sein pour refléter le risque de masquage. Le logiciel fournit des résultats par patient, en utilisant la catégorie de densité maximale des deux seins.

Mesure du Kappa obtenu par le logiciel DenSeeMammo avec divers mammographes (400 images)

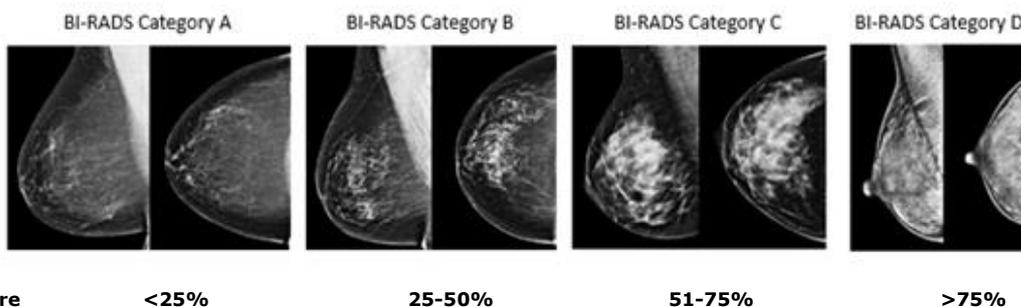
Mammographes	Kappa (pour chaque catégorie A, B, C et D)
GE Essential	0,72 (0,68 – 0,76)
Hologic Selenia Dimensions	0,81 (0,77 – 0,86)
Siemens inspiration	0,70 (0,68 – 0,73)
Giotto-Class	0,72 (0,67 – 0,76)
Fuji Amulet Innovalty	0,74 (0,68 – 0,79)

Source : Predilife (selon grille de lecture établie par J.R. Landis et G.G. Koch, 1987).

Par ailleurs, les performances de DenSeeMammo™ ont été mesurées avec une série de mammographes du marché et pour lesquels la valeur du facteur κ (*kappa*) de Cohen, qui mesure la fiabilité ou l'accord entre opérateurs⁹ selon le tableau précédent. Le coefficient de corrélation *kappa* permet de mesurer l'accord entre deux types d'évaluation. Cette mesure est utile pour évaluer l'accord entre la mesure de densité par différents logiciels avec l'évaluation visuelle d'un consensus de radiologues. Ainsi les logiciels automatiques de Volpara de iCAD affichent respectivement des valeurs de *kappa* de 0,5461 et de 0,6462 alors que le *kappa* du DenSeeMammo se maintient entre 0,70 et 0,81 valeur dépendante du modèle de mammographe. Les mesures de *kappa* obtenues pour DenSeeMammo™ avec différents mammographes se situent toutes au-delà de 0,70 et s'inscrivent dans la catégorie définie par Landis & Koch comme « substantial » (accord satisfaisant).

Le BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)¹⁰ est défini en fonction d'une estimation visuelle du volume de tissu mammaire dense apparaissant sur la mammographie. Cette mesure comporte quatre catégories de densité mammaire de A à D. La catégorie « BI-RADS A » désigne les seins qui contiennent le moins de tissu dense alors que la catégorie « BI-RADS D » désigne ceux qui contiennent le plus de tissu dense.

Classification BI-RADS : Densité Mammaire



Source : <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/Mammography-Reporting.pdf>

- Catégorie A – Les seins se composent presque entièrement de tissu adipeux (non dense) ;

⁹ Landis JR, Koch GG. 1977. "The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data" 1 (33). Biometrics: 159–74.

¹⁰ American College of Radiology (ACR), ACR BI-RADS® - Mammography, 4th Edition. In ACR Breast Imaging Reporting and Data System. Breast imaging atlas. Reston, V.A. ACR, 2003.

- Catégorie B – Les seins se composent principalement de tissu non dense, mais comportent quelques zones éparses de tissu fibroglandulaire (dense) ;
- Catégorie C – Les seins sont denses de façon hétérogène (un mélange de tissu adipeux et de tissu dense) ;
- Catégorie D – Les seins sont extrêmement denses (ils se composent presque entièrement de tissu mammaire dense).

Ainsi donc, une densité mammographique élevée (ratio: tissu fibroglandulaire vs tissu grasseux), réduit l'efficacité du dépistage mammographique¹¹ et augmente le risque de développer un cancer du sein¹². Cette relation entre densité mammaire et risque a été établie à partir de l'évaluation visuelle par des experts de mammographies sur film¹³, les méthodes assistées par ordinateur fournissant des estimations plus reproductibles¹⁴. De plus en plus de littérature scientifique est produite sur l'association entre les méthodes automatisées d'évaluation de la densité et le risque de cancer, notamment à cause de l'adoption croissante de la mammographie numérique plein champ (MNPC)¹⁵, grâce aussi au développement de la catégorisation BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System), qui a été modifiée en 2013¹⁶ afin de mieux identifier les femmes dont les cancers peuvent être masqués par un tissu parenchymateux dense. Par ailleurs, l'évaluation visuelle du pourcentage de densité peut être enregistrée sur des échelles visuelles analogiques (EVA), fournissant ainsi une mesure continue. Cela a permis d'établir une relation forte avec le risque de cancer du sein pour les mammographies sur film, avec un odd ratio (OR) d'environ 7 pour une densité de 76-100 % par rapport à 0-25 %.

Le logiciel DenSeeMammo™ a été développé sur la base d'une banque d'images mammographiques « cotées » par un consensus de radiologistes experts du Brigham and Women's Hospital de l'université médicale d'Harvard. Mais il a aussi démontré sa non-infériorité par rapport à l'évaluation visuelle de radiologistes, sur un ensemble d'images mammographiques collectées dans plusieurs essais cliniques (essai RETomo, étude Florence, PROCAS) avec un ensemble de 14 267 mammogrammes chez des femmes de 48 à 55 ans¹⁷.

Le logiciel DenSeeMammo™ présente d'indéniables avantages, notamment grâce au fait que la mesure de DenSeeMammo est dans la mesure de notre connaissance, la mieux corrélée à l'évaluation visuelle, en accord avec les recommandations BI-RADS V, qui ne parle plus de pourcentage de tissu fibroglandulaire mais de dispersion de tissus denses dans le sein. Aujourd'hui, le dépistage standard du cancer du sein utilise la mammographie numérique 2D plein champ (FFDM pour Full-Field Digital Mammography), qui nécessite généralement deux radiographies de chaque sein sous des angles différents.

Récemment la tomosynthèse mammaire numérique (ou DBT pour Digital Breast Tomosynthesis), qui prend plusieurs clichés radiographiques de chaque sein sous différents angles, a fait son apparition sur le marché. Elle est de plus en plus utilisée dans les centres de dépistage (notamment aux Etats-Unis) et va probablement remplacer progressivement la mammographie de dépistage 2D. Dans cette perspective, Predilife adapte son outil DenSeeMammo™ pour une évaluation de la densité mammaire en tomosynthèse. Pour cela l'équipe de R&D de la société applique les algorithmes de comparaison d'imagerie aux vues synthétiques, qui sont construites à partir de la série d'images 2D prises pendant la tomosynthèse.

DenSeeMammo™ à l'instar des logiciels développés par les 4 acteurs principaux de la mammographie apporte une véritable fiabilité au médecin ainsi qu'un gain de temps d'analyse dans le processus. Predilife est aujourd'hui la seule société commerciale à proposer une analyse combinée de la densité mammaire avec un outil de scoring.

5.2 ... un test génétique +...

MammoRisk®, c'est aussi un score de risque polygénique ou polygenic risk score (PRS), qui permet la prédiction du risque de cancer. Comme on sait bien aujourd'hui, certaines mutations plus rares dans des gènes tels que BCRA1 et BCRA2 confèrent des risques plus élevés de développer un cancer du sein. Toutefois ces mutations sont rares dans la population générale. Des études d'association pangénomique (GWAS, Genome Wide Association Studies)¹⁸ largement pratiquées depuis une quinzaine d'années ont permis la découverte et l'identification de nouvelles variantes communes de susceptibilité au cancer du sein, conférant individuellement un faible risque, mais dont l'effet combiné, lorsqu'il est résumé sous la forme d'un score de risque polygénique (PRS), peut être substantiel¹⁹. Ces profils génomiques peuvent donc être utilisés pour stratifier les femmes en fonction de leur risque de développer un cancer du sein²⁰. Une stratification qui permet d'améliorer la prévention du cancer du sein et la survie, en ciblant le dépistage ou d'autres stratégies préventives pour les femmes les plus susceptibles d'en bénéficier. On estime à plus

¹¹ Mandelson MT, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(13):1081-7.

¹² Andreas P, et al. Mammographic Density Phenotypes and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju078>.

¹³ Boyd NF, et al. Mammographic density, and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):223.

¹⁴ Byng JW, et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics.* 1998;18(6):1587-98.

¹⁵ Eng A, et al. Digital mammographic density and breast cancer risk: a case-control study of six alternative density assessment methods. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):439.

¹⁶ D'Orsi CJ, et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* Reston: American College of Radiology; 2013.

¹⁷ Rossi PG, et al. Validation of a new fully automated software for 2D digital mammographic breast density evaluation in predicting breast cancer risk. *Sci. Rep.* 2021; 11:19884.

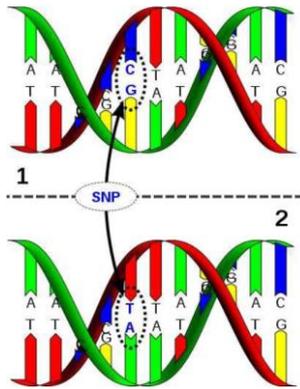
¹⁸ Michailidou, K., et al.; NBCS Collaborators; ABCTB Investigators; and ConFab/AOCS Investigators (2017). Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 551, 92-94.

¹⁹ Hall, P., and Easton, D. (2013). Breast cancer screening: time to target women at risk. *Br. J. Cancer* 108, 2202-2204.

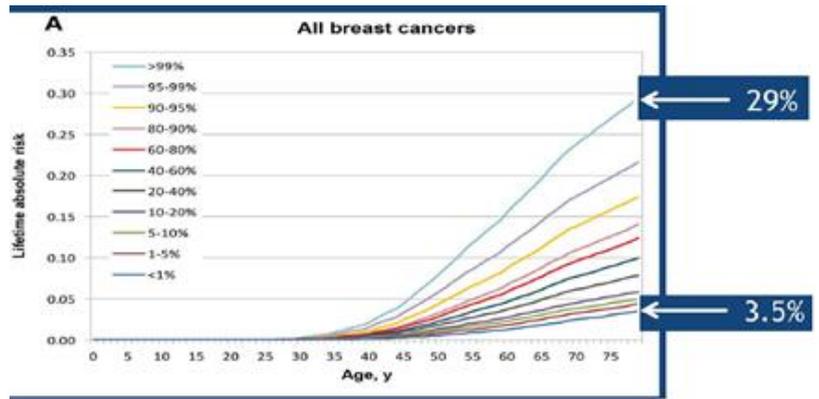
²⁰ Torkamani, A., Wineinger, N.E., and Topol, E.J. (2018). The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat. Rev. Genet.* 19, 581-590.

d'une centaine de loci (SNP) associés au risque de cancer du sein, mis en évidence grâce à l'utilisation de cribles génétiques.

SNP (Single Nucleotide Polymorphism)



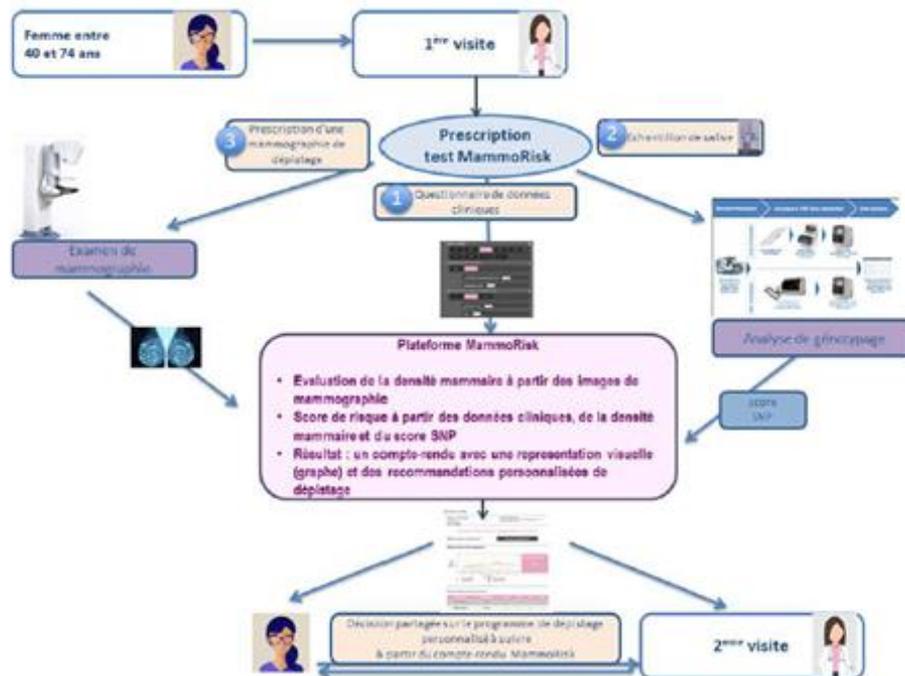
Score de Polymorphismes et Risque (PRS)



Source : Vers un dépistage personnalisé des cancers du sein, Unicancer.

Ces SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), mutations ponctuelles uniques dans un gène participent de la différenciation entre individus et sont responsables de certains risque accrus pour des pathologies chroniques. Prises individuellement, ces mutations ont un effet très faible (odd ratio : 0.85-1.2), mais par un effet cumulatif objectivé par le PRS, la contribution additionnée des nombreuses variantes de risque communes permet d'identifier les femmes dont le risque de cancer du sein est plus de trois fois supérieur à celui des femmes présentant un risque moyen²¹. Predilife montre qu'il est possible de combiner le PRS et la mesure d'autres facteurs de risque connus (densité mammaire) pour la stratification du risque, qui auront un impact sur les stratégies de réduction du risque dans les strates de risque définies par le PRS. En améliorant l'identification de ces femmes à haut risque de cancer du sein, il pourrait servir de nouvel outil pour un dépistage personnalisé du cancer du sein basé sur le risque, sur la base du risque génétique de l'individu.

Procédé/Organisation pour l'obtention du score polygénique



Source : Predilife

Pour MammoRisk®, le score polygénique (*polygenic risk score* ou PRS) a été développé sur la base des travaux d'un certain nombre d'experts internationaux du Breast Cancer Association Consortium dirigés par P. Pharoah et D. Easton. Les SNPs choisis ont été sélectionnés à partir de tous les SNPs connus à ce jour et testés sur l'étude de 105 974 femmes dont 45 494 cas de cancer du sein issus des bases de données des consortia internationaux COGS et OncoArray. Ce score polygénique reprend donc un certain nombre de données actuelles sur les tests génétiques pertinents dans l'analyse des SNP associés le plus significativement au risque de développer un cancer du sein.

²¹ Khera, A. V. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat. Genet. 50, 1219-1224 (2018).

Les résultats provenant des données génétiques de la patiente sont traités afin d'établir un score polygénique (PRS) mesurant le risque individuel de la patiente de développer un cancer du sein sur la base de son patrimoine génétique. Un polymorphisme (SNP) seul est peu prédictif du risque de développer un cancer du sein. En revanche si les polymorphismes ayant un impact faible mais certain sur le risque sont combinés pour obtenir un score polygénique alors il est possible d'identifier le risque de façon pertinente.

Après récupération d'un échantillon de salive grâce au kit salivaire Oragen envoyé dans un laboratoire d'analyses médicales accrédité (Cofrac en France ou équivalent en Europe, CLIA aux Etats-Unis) pratiquant les analyses génomiques. L'ADN y est extrait puis génotypé par la technique d'open-array (qPCR) de Thermo Fisher. Une méthode particulièrement robuste avec un coût-efficacité optimal et permettant de délivrer les résultats dans un délai de quinze jours au maximum. L'échantillon est ensuite détruit. Les résultats du test génétique (ensemble de SNPs) sont utilisés pour calculer le score polygénique (PRS) à partir d'un algorithme fourni au laboratoire par Predilife. Les résultats sont signés par le médecin responsable du laboratoire, et le PRS est envoyé au médecin prescripteur qui l'ajoute au score MammoRisk®. Le nouveau compte-rendu MammoRisk® peut être imprimé, remis à la patiente lors d'un second rendez-vous, et stocké par le médecin. Le contenu du compte-rendu MammoRisk® est identique à la version précédente sans données génétiques, il précise en plus le résultat du PRS. Si à l'issue du test MammoRisk®, une histoire familiale forte est identifiée ou un très haut risque est estimé alors une consultation d'oncogénétique est proposée.

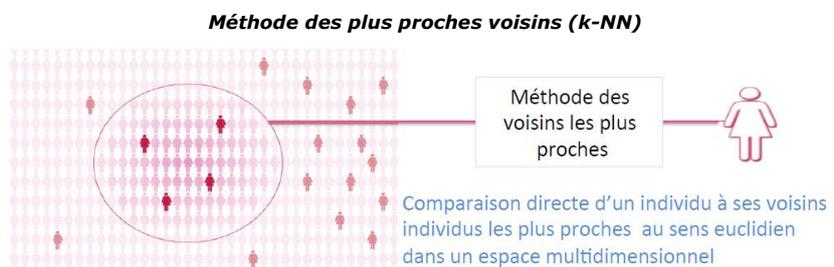
Predilife compte par la suite continuer à développer de nouvelles versions de son test génétique en retenant les nouveaux SNPs, les plus significatifs associés au risque de développer un cancer qui pourraient être découverts par les chercheurs internationaux. Ainsi dans le cadre de MyPeBS, Predilife travaille sur le développement d'un nouveau test génétique innovant intégrant davantage de SNPs, notamment ceux les plus récemment découverts par les experts internationaux du domaine.

5.1 ... un logiciel de scoring par la méthode des voisins = MammoRisk®

Afin de mieux rendre compte des évolutions scientifiques et des nouvelles approches génomiques, Predilife, a choisi, dans le cadre de MammoRisk®, de développer une nouvelle méthode de score de risque. Pour cela, en se basant sur un modèle non-paramétrique (issue du datamining à partir des bases de données).

Ce nouvel outil de scoring n'est pas le premier, puisque plusieurs autres modèles de prédiction de risque existent, permettant de connaître les facteurs de risque. On distinguera les modèles de Gail, de Claus, de Tyler-Cuzick, le BRCAPRO ou encore le BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm). Ainsi le modèle de Gail²² prend en compte l'âge, l'âge des premières règles, l'âge du premier accouchement, la race, l'origine ethnique, le nombre de parents au premier degré ayant des antécédents de cancer du sein et le nombre de biopsies mammaires. Tandis que le modèle de Claus évalue le risque héréditaire de cancer du sein en incluant des informations complètes sur les antécédents familiaux de cancer²³. Un modèle plus récent d'estimation du risque a été développé prenant en compte notamment des mutations génétiques telles que les gènes BRCA (BRCA1 et BRCA2), l'hyperplasie atypique, le carcinome lobulaire in situ. Il s'agit du modèle de Tyrer-Cuzick²⁴ qui prend aussi en compte des paramètres du modèle de Gail.

Bien que les modèles de risque ci-dessus puissent être utilisés pour identifier une population cible pour le dépistage, ils ne sont que modérément personnalisés et ont une faible corrélation avec les résultats réels du dépistage. En effet, Brentnall et al²⁵, ont montré que l'on pouvait introduire la densité mammographique aux modèles de risque de Gail et de Tyrer-Cuzick et améliorer l'aire sous la courbe (AUC).



L'algorithme des k plus proches voisins est un algorithme d'apprentissage supervisé, c'est-à-dire qu'il a besoin, dans un premier temps, de données d'entrée labellisées (avec une étiquette d'information) et de données de sortie elles aussi labellisées. Ainsi durant sa phase d'apprentissage, l'algorithme pourra « s'entraîner » à créer des relations

²² Gail MH, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. JNCI 1989;81(24):1879-86.

²³ Claus Elisabeth B, Risch N, Douglas Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991;48(2):232.

²⁴ Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med 2004;23(7):1111-1130.

²⁵ Brentnall AR, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. Breast Cancer Res 2015;17(1):147.

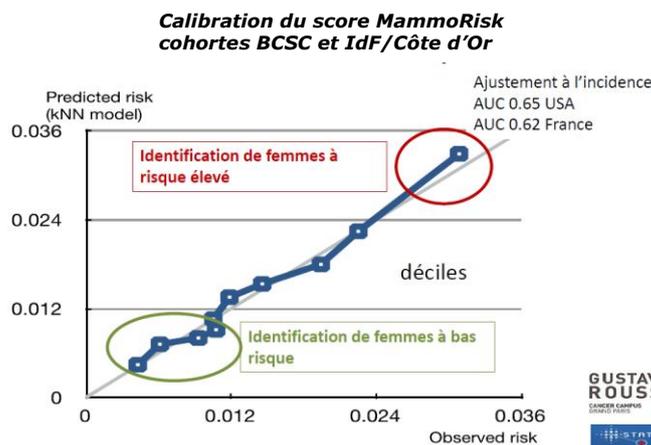
entre les données d'entrées et de sorties. Il est, donc, nécessaire de fournir à l'algorithme des données labellisées, qui seront extraites des bases de données. Cet algorithme permet de résoudre aussi bien des problèmes de classification (stratification des patientes dans notre cas) que de régression (calcul du score). L'algorithme des k plus proches voisins appartient à la famille des algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning). À partir d'un ensemble E de données labellisées, il sera possible de classer (déterminer le label) d'une nouvelle donnée (donnée n'appartenant pas à E). À noter qu'il est aussi possible d'utiliser l'algorithme des k plus proches voisins à des fins de régression (on cherche à déterminer une valeur à la place d'une classe).

Cette nouvelle méthode propriétaire apporte à la modélisation du risque une plus grande flexibilité, notamment en termes de paramétrage, puisque les paramètres peuvent aussi bien être qualitatifs que quantitatifs. Ainsi le modèle intégrera des données cliniques habituelles (âge, antécédents...) pour lesquelles la distance entre deux individus est facilement mesurable. Ensuite, ce seront des données d'imagerie mammographique.

6 Etudes cliniques et Nouveaux développements

6.1 Etudes passées : validité clinique

MammoRisk® a été validé en plusieurs étapes. Tout d'abord, l'outil statistique (modèle de scoring) qui a été testé sur différentes cohortes prospectives comme E3N de l'Inserm (100 000 femmes), BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium), qui compte plus d'un million de femmes américaines notablement plus jeunes ayant participé à un dépistage organisé. Dans ces études, Predilife a cherché à déterminer les deux paramètres clés que sont le pouvoir discriminant et la calibration. La calibration (calibration accuracy) mesure l'accord entre les résultats observés et les prévisions (ou dans quel mesure le risque prédit est proche du risque réel) au sein d'un échantillon (ici la population générale par exemple). Le pouvoir discriminant s'attache lui à séparer les individus à risque de ceux non à risque.



Source : *Le futur du dépistage organisé*, L. Ceugnart, SFSPM Lille 2017

Pour évaluer la calibration, on compare le nombre d'événements prédits et le nombre d'événements réellement observés. Afin de valider son outil de scoring, Predilife a donc transposé le scoring américain réalisé sur 600 000 femmes ayant participé à un dépistage organisé à des femmes françaises de deux cohortes, une d'Ile de France (313 817 patientes) et l'autre de Côte d'Or (32 930 patientes)²⁶. Comme on peut le voir sur la figure ci-après la corrélation entre le risque observé et le risque prédit est très bonne (calibration proche de 1). Par ailleurs, la discrimination est elle aussi bonne avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,65 pour le score US et de 0,60 pour le score français.

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) représente la sensibilité en fonction de 1 – spécificité pour toutes les valeurs seuils possibles du marqueur étudié. La sensibilité est la capacité du test à bien détecter les malades et la spécificité est la capacité du test à bien détecter les non-malades.

L'aire sous la courbe ROC (ou Area Under the Curve, AUC) peut être interprétée comme la probabilité que, parmi deux sujets choisis au hasard, un malade et un non-malade, la valeur du marqueur soit plus élevée pour le malade que pour le non-malade. Par conséquent, une AUC de 0,5 (50%) indique que le marqueur est non-informatif. Une augmentation de l'AUC indique une amélioration des capacités discriminatoires, avec un maximum de 1,0 (100%)

La validité analytique fait référence à la capacité du test de laboratoire à détecter avec précision la variante génétique en question. La validité clinique désigne la corrélation entre un résultat positif à un test génétique et le risque de

²⁶ Ragusa, S et al, A new non-parametric breast cancer risk-assessment model developed on a US cohort and validated on European screening population: Performance and potential use for stratification (in press, EJC, 2018).

maladie, la réponse aux médicaments ou d'autres résultats. L'utilité clinique consiste à déterminer si le test génétique entraîne une amélioration mesurable de la santé ou de la prise en charge des patients.

Predilife a participé à l'étude RIVIERA, qui visait à évaluer l'utilisation et l'acceptabilité d'un outil de scoring et de prédiction de risque de cancer du sein dans la pratique quotidienne de médecins généralistes, gynécologues et radiologues auprès de leurs patientes. Menée en France entre décembre 2016 et juillet 2017, sur 452 femmes de la population générale de 40 à 74 ans sans critères de risque particuliers, qui devait répondre à un questionnaire fourni par leur médecin. Et les résultats montrent :

- 97 % des femmes acceptent une consultation de prévention du risque de cancer du sein chez les médecins de ville (taux d'acceptation) ;
- 36 % des femmes incluses ont été identifiées avec un risque élevé de cancer du sein, justifiant potentiellement un dépistage plus intensif ou une consultation d'oncogénétique (visant à détecter une éventuelle prédisposition génétique au cancer du sein) ;
- 27 % des participantes présentaient un risque faible.

6.2 Etudes en cours : utilité clinique

MyPeBS

MammoRisk® a été choisi pour participer à l'étude clinique européenne de grande envergure MyPeBS (My Personalized Breast Screening) qui recrute actuellement 50 000 femmes entre 40 et 70 ans dans 5 pays (France, Belgique, Italie, Royaume-Uni, Israël). Bénéficiant d'un financement de 12,4 M€ de l'Union Européenne (UE) dans le cadre du programme H2020, cet essai s'inscrit dans l'objectif de l'UE de développer une médecine du futur plus personnalisée et plus prédictive.

Le critère primaire et principal est la démonstration de la non-infériorité de la stratégie de dépistage stratifiée par rapport au dépistage standard en fonction du risque en termes de taux d'incidence du cancer du sein de stade 2 et +. Parmi les critères secondaires de cette étude, on trouve notamment :

- Si, la non-infériorité est avérée (critère primaire positif), alors le critère secondaire clé sera de démontrer la supériorité du bras de dépistage basé sur le risque pour réduire le taux d'incidence du cancer du sein de stade 2 et au-delà, par rapport au dépistage standard ;
- Le taux de morbidité dans chaque groupe sur une durée de 4 années sera déterminé, la morbidité étant définie comme des résultats d'imagerie faussement positifs et des biopsies mammaires bénignes.

Cartographie de sites de l'essai MyPeBS

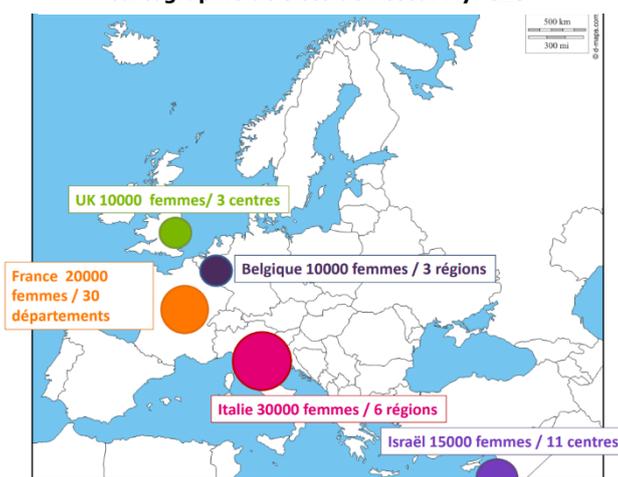
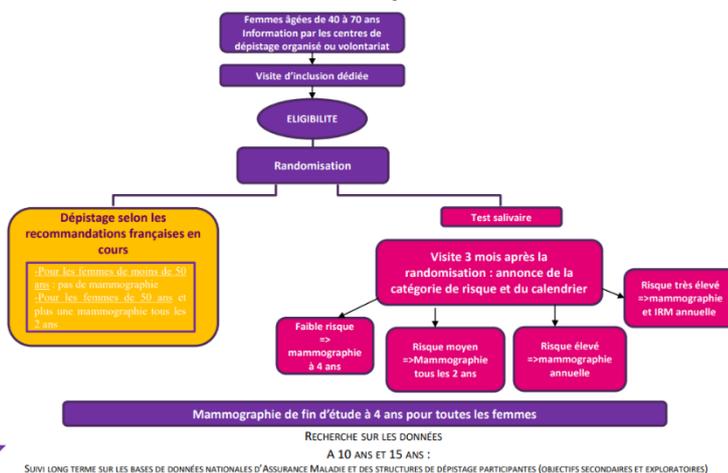


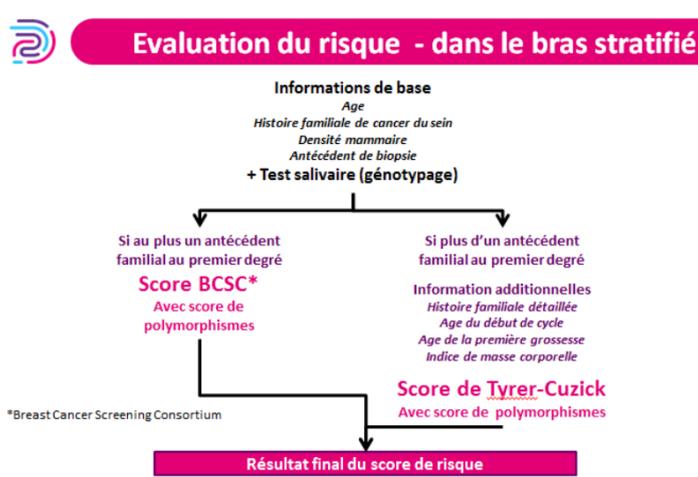
Schéma de l'étude MyPeBS



Source : Cancer du sein : vers un dépistage personnalisé en fonction du risque individuel, Unicancer.

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, cette étude randomisée à deux bras (choix des individus intégrant les bras est aléatoire), qui recrute très largement dans 5 pays avec 25 000 personnes dans chaque bras. Un bras sera dépisté selon les méthodes standards du pays, alors que dans l'autre bras le protocole MammoRisk® sera appliqué avec un premier test salivaire permettant une analyse génomique et un PRS et donc de qualifier et de quantifier le risque de la patiente, selon le modèle ci-dessous.

Evaluation du risque Bras stratifié par MammoRisk®



Source : Synopsis Etude MyPeBS, Unicancer.

La stratification du risque est donc réalisée par l’algorithme de MammoRisk® (scores de risque clinique et polymorphismes pertinents), qui utilise aussi d’autres variables : âge, antécédents familiaux, antécédents de biopsie mammaire bénigne, antécédents hormonaux et reproductifs personnels, densité mammaire à la mammographie et résultats de génotypage (score de risque polygénique). A l’issue de la stratification deux cas sont possibles (cf. figure ci-dessus) :

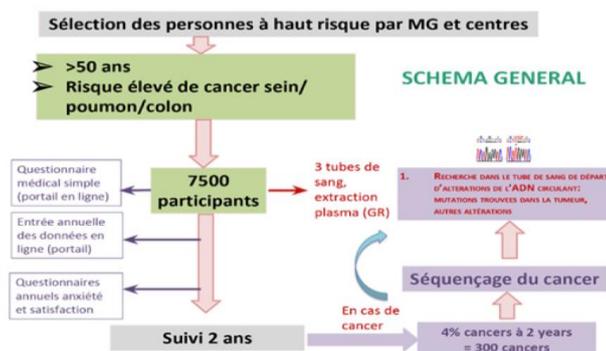
- Pour les femmes ayant **au maximum** une parente au premier degré ayant un cancer du sein ou de l’ovaire, l’évaluation du risque sera réalisée en utilisant MammoRisk® avec une méthode des k plus proches voisins et le score BCSC. L’évaluation du risque nécessite un ajustement en fonction de l’incidence nationale du cancer du sein. Les résultats du génotypage de chaque femme (score de SNP) seront appliqués dans le calcul de risque ainsi que décrit précédemment, pour un calcul de risque final incluant les résultats des SNP.
- Pour les femmes ayant **plus d’une parente** au premier degré ayant un cancer du sein ou de l’ovaire verront leur risque estimé au moyen du score de risque Tyrer-Cuzik™ mis en œuvre avec le score de risque polygénique de chaque personne, tel que décrit précédemment.

Predilife actuellement dans la fin de la période de recrutement qui devrait s’achever en 2023. Ensuite la période de suivi durera quatre années. Les premiers résultats de cette étude devraient être divulgués en décembre 2027. L’essai MyPeBS devrait à terme conforter la validation et l’utilité cliniques de MammoRisk®. Le critère primaire qui démontrera ou pas la non-infériorité du dépistage du risque individuel par rapport au dépistage standard validera cliniquement le MammoRisk®. Si de plus, les critères secondaires sont aussi atteints, l’utilité clinique du MammoRisk aura aussi été démontrée.

DeePIST/LEAH

Lancée en 2021, par l’Institut Gustave Roussy, l’essai clinique DeePIST s’attachait à valider l’utilisation de l’ADN tumoral circulant (ctDNA) en tant que marqueur d’un dépistage précoce. L’objectif de cette étude était de montrer qu’il est possible de dépister plusieurs mois à plusieurs années avant la survenue d’un cancer. Cette étude qui devait durer 2 ans avec 7500 individus sains, mais réputés pour présenter un risque élevé de développement d’un cancer (sein, poumon, colorectal) n’a pour l’instant pas débuté.

Schéma général de l’étude DeePIST



Source : Synopsis Etude DeePIST, Gustave Roussy, Predilife .

En effet, l'investigatrice principale de l'étude DeePIST, le Pr. Suzette Delalogue, est actuellement fortement impliquée dans les dernières étapes de l'essai MyPeBS. Toutefois, nous estimons qu'avant l'issue de MyPeBS, l'étude DeePIST pourrait reprendre et conduire en cas de résultats positifs, à un amendement du Business Model de Predilife qui pourrait ajouter des tests diagnostiques d'abord pour le cancer du sein à son portefeuille de produits. Ainsi ces nouveaux tests de Predilife, s'inscriraient dans un continuum depuis la stratification des patientes réalisée par MammoRisk® (risque faible vs risque élevé) jusqu'à diagnostic et au soin.

6.3 Nouveaux développements

Les compétences développées par Predilife notamment les méthodes de « datamining » peuvent s'appliquer non seulement à d'autres cancers, mais aussi à d'autres pathologies chroniques. En effet, les logiciels de Predilife peuvent « miner » n'importe quel type de données : images, génotypages, données quantitatives ou qualitatives. Il existe une ample littérature scientifique sur les prédictions pour des multipathologies qui utilise plusieurs méthodes statistiques allant des arbres décisionnels aux K plus proches voisins²⁷. Predilife a donc développé une première solution Mydiseaserisks™, qui propose un bilan élargi avec une prédiction sur la survenue des principaux cancers (sein, poumon, colon, prostate) ainsi que l'infarctus et le diabète. Pour cela, Mydiseaserisks™, s'appuie sur une série de tests publics comme les scores de Framingham pour les maladies coronariennes et métaboliques, le PLCO pour le cancer du poumon, le Freedman pour le cancer du poumon, les modèles avec PSA pour le cancer de la prostate qui pourront être associés à des tests génétiques tout comme pour MammoRisk. Toutefois, ce développement est fortement dépendant de la réalisation de l'étude DeePIST, tout comme l'incursion de Predilife dans les tests diagnostiques. La conjonction entre le dépistage/stratification devrait permettre d'identifier des patientes et des patients à haut risque de développer un cancer, exigeant un suivi plus important avec notamment des tests de diagnostic. En effet, après avoir stratifié la population entre individus à faible risque, sans risque et à risque élevé de développer un cancer, Predilife souhaite développer des tests de diagnostic pour les cancers les plus communs (sein, poumon, colorectal et prostate). Mais là encore, l'apport de l'essai DeePIST sera essentiel, grâce notamment aux prélèvements sanguins réalisés auprès des patients recrutés qui vont permettre d'identifier et de quantifier un certain nombre de biomarqueurs moléculaires utilisés conjointement avec les informations cliniques. Parmi lesquels on distinguera :

- les biomarqueurs de dépistage et de détection des maladies utilisés pour détecter les maladies avant que les symptômes ne se manifestent, lorsque le traitement a plus de chances de réussir.
- Les biomarqueurs diagnostiques détectent la présence de maladies, par exemple, les biopsies peuvent être utilisées dans le diagnostic du cancer du poumon.
- Les biomarqueurs pronostiques fournissent des informations sur les résultats cliniques globaux attendus d'un patient, indépendamment de la thérapie ou du choix du traitement.
- Les biomarqueurs prédictifs informent sur le résultat clinique global attendu sur la base des décisions de traitement chez les patients définis par le biomarqueur uniquement. Les biomarqueurs prédictifs les plus importants trouvés pour le CBNPC, par exemple, sont les mutations du gène EGFR, BRAF ou MET et les réarrangements impliquant les gènes de la famille ALK, ROS1, RET et NTRK4 ; diverses thérapies ciblées sont disponibles pour les patients identifiés par la plupart de ces biomarqueurs.

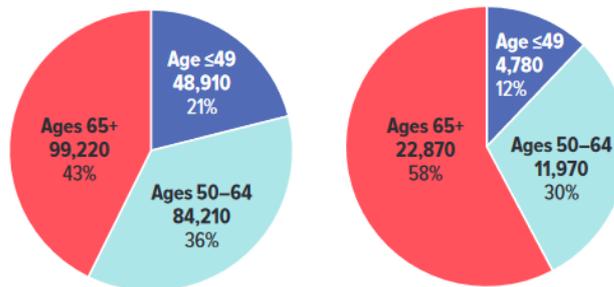
7 Positionnement et avantages concurrentiels

Predilife positionne son test de prédiction du cancer du sein pour les femmes de la population générale à partir de 40 ans. Par ailleurs, MammoRisk® n'a pas vocation à être utilisé pour les femmes considérées comme étant à haut risque. En effet, celles-ci ont pu d'ores et déjà être identifiées, en raison notamment de plusieurs antécédents familiaux de cancers du sein, souvent au premier degré et elles bénéficient donc déjà de parcours de suivi individualisés. Predilife cible ainsi les femmes entrant dans les critères des programmes nationaux de dépistage, le plus souvent de 50 à 74 ans (parfois dès 40 ans) ainsi que les femmes qui réalisent un dépistage individuel, le plus souvent dès 40 ans. Il s'agit clairement de la population visée par l'étude MyPeBS. Un choix qui va un peu à l'encontre des positions adoptées par le dépistage organisé qui dans la grande majorité des pays le pratiquant, cible plutôt des femmes de 50 à 70 ans à l'exemple de ce qui se déroule au Royaume-Uni.

7.1 Pourquoi à partir de 40 ans ?

Si la précocité du dépistage est l'une des clés de l'amélioration des chiffres du cancer, la question du dépistage avant 50 ans se pose et ce pour plusieurs raisons. La première est très certainement dû au fait que les chiffres d'incidence et de mortalité pour les femmes ayant moins de 50 ans sont loin d'être négligeables. En effet comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, l'incidence des cancers invasifs aux USA en 2013, était de 21% dans la population entre 40 et 49 ans, soit deux fois moins que pour la tranche d'âge supérieure à 65 ans et 1,5x moins que pour les femmes entre 50 et 64 ans.

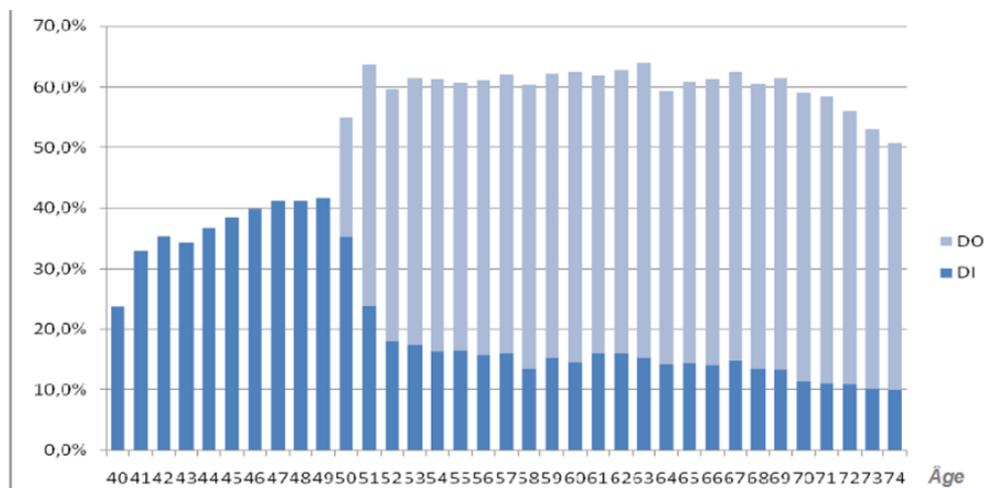
²⁷ Ghorbani R & Ghousi R. Predictive data-mining approaches in medical diagnosis: A review of some disease's prediction. Inter J Data Net Sci. 2019

Incidence (cancer du sein invasif) et Mortalité aux USA en 2013


Source : North American Association for Central Cancer Registries, US Mortality CDC. 2013

L'âge est donc un des facteurs de risque pour l'incidence et la mortalité du cancer du sein. Tout comme le montrent les données de l'IVS (Institut de Veille Sanitaire) français. En effet, avec 10 599 cas des cancers du sein diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, et 8 211 cas entre 40 et 50 ans, sur un nombre total identifié en 2005 de 49 814 cas de cancers du sein, le pourcentage s'élève à 16,5%. Il en est de même pour les décès constatés dont 22,7% (250/11000) touchent des femmes entre 40 et 50 ans. Donc le fait de se poser la question d'un dépistage individualisé avant 50 ans n'est finalement pas si trivial.

D'autant qu'une extension du dépistage vers l'amont pourrait être aussi une solution pour accroître le taux de participation au programme organisé. En 2005 les données montraient que 77,6% des femmes entre 40 et 49 ans interrogées dans un baromètre santé de l'INPES, disaient avoir eu recours à la mammographie au moins une fois dans leur vie. Une utilisation croissante puisque s'entre 1995 à 2005 nous sommes passé de 71,6 % en 1995, 74,1 % en 2000 à 77,6% en 2005. Et si l'on étend la période d'analyse aux deux années précédant le sondage alors le taux passe à 46,9%. Des résultats similaires obtenus avec le baromètre Cancer 2005 où 80,2% des femmes entre 40 et 49 ans ont eu au moins une mammographie au cours de leur vie et pour 53,2 % dans les 2 ans. Une situation qui se traduit par un recours naturel au dépistage individuel pour les femmes <50 ans.

Recours à la mammographie en fonction de l'âge des femmes des bénéficiaires (EGB) Assurance maladie


Source : Note de cadrage, HAS 2011.

Sur la figure ci-dessus, qui représente le recours au dépistage organisé et individuel en fonction de l'âge, on constate qu'entre 20 et 40 ans, 36,9 % des femmes de moins de 50 ans (40-49 ans) ont eu au moins une mammographie sur les deux années étudiées, soit plus d'une femme sur trois. Cela représente 13 864 femmes sur 37 558 femmes de 40 à 49 ans de cet échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie incluant uniquement les bénéficiaires du régime général. Il s'agissait de mammographies de dépistage individuel (DI) sans facteur de risque ou de diagnostic ou suivi d'une pathologie mammaire. Cependant, le nombre de mammographies de dépistage organisé pour cette population était pratiquement nul. Le recours à la mammographie en DI, suivi ou diagnostic croît avec l'âge des patientes passant de 23,7% à 40 ans, pour augmenter de manière presque linéaire au-delà de 40% entre 47 ans et 49 ans.

Un récent article d'un groupe de recherche britannique mené par Stephen Duffy et ses collaborateurs²⁸ a étudié l'effet d'un criblage mammographique sur la mortalité par cancer du sein chez des femmes de 40 à 48 ans. Cette

²⁸ Duffy Stephen et al., Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomized controlled trial. The Lancet Oncology. 2020 (21): 1165-72.

étude (UK Age trial), qui s'est étendue sur une durée de 7 années, a recruté 160 921 femmes qui ont été randomisées en groupe d'intervention et groupe contrôle selon le rapport de 1:2. Les résultats de cet essai montrent que procéder à des mammographies annuelles avant l'âge de 50 ans réduit significativement la mortalité par cancer du sein à 10 ans. En effet, on comptait 86 décès dans le groupe d'intervention contre 216 dans le groupe de contrôle.

Ces données rejoignent une certaine forme de remise en question des dépistages organisés, tels qu'ils sont pratiqués aux USA, puisque plusieurs institutions et agences (USPSTF, ACS, NCCN, NCI) qui proposaient de réaliser des dépistages dès 40 ans sont toutes un peu revenues vers un âge plus tardif de 45 ans en majorité pour le dépistage organisé. Mais il convient de considérer que MammoRisk®, qui a pour ambition de devenir le gold standard du dépistage personnalisé du cancer du sein, propose un dépistage personnalisé, dans lequel les tests de scoring, qui aujourd'hui intègrent de plus en plus les guidelines des programmes de dépistage sont prépondérants.

Predilife se base sur le nombre de femmes en Europe et aux Etats Unis dans la tranche d'âge de 40 à 74 ans (184 millions)²⁹ pour évaluer son marché à court terme. Predilife vise un marché adressable avant remboursement de 10% des femmes, en lien avec le pourcentage estimé de femmes réalisant d'elles-mêmes un dépistage individuel hors programme organisé³⁰. Le test MammoRisk® pouvant être proposé tous les 4 ans à un tarif de 200 euros, le marché sur ces zones est proche d'un milliard d'euros. Par la suite, Predilife prévoit de se développer sur le reste du monde et compte tenu de la répartition du PIB, le marché potentiel additionnel estimé par le Groupe est de l'ordre de 500 millions d'euros.

7.2 Un outil de scoring différentiant

Le nombre restreint de critères (4/5 critères suivant le pays où le test est réalisé) participe à la différenciation du score de risque MammoRisk®, qui offre malgré tout une excellente performance de prédiction. La nouvelle méthode de scoring, développée par Predilife, la méthode des voisins qui apporte une flexibilité importante en intégrant des facteurs quantitatifs et qualitatifs (imagerie médicale, génétique) et permet une bonne exportabilité des résultats en ajustant ces derniers de l'incidence locale. De plus, MammoRisk® a été développé sur la base des cohortes prospectives de patientes les plus importantes au monde avec plus d'un million de femmes aux Etats-Unis (BSCS, BSAC, E3N).

Ce qui est le cœur de cible de la population visée par Predilife et sur le plan génétique, MammoRisk® bénéficie d'un PRS issu des derniers travaux du groupe d'experts internationaux du Breast Cancer Association Consortium à partir de tous les SNPs connus à ce jour et testés sur plus de 100 000 cas et contrôles des bases de données des consortia internationaux. MyRisk® intègre des SNPs issus des cohortes de Myriad Genetics, qui sont par définition constituées de femmes à haut risque familial puisqu'un test oncogénétique leur a été prescrit. Ceci confère une meilleure fiabilité de prédiction à Predilife pour sa cible qui est l'ensemble des femmes de la population générale.

8 Concurrence et Marchés

Predilife avec son MammoRisk® se trouve à la convergence de plusieurs marchés distincts et de plusieurs technologies comme le diagnostic oncologique, la biopsie liquide, la génomique avec sa déclinaison en oncogénétique. Des méthodes cherchent aujourd'hui à anticiper et prévenir la pathologie soit en influant sur les comportements en prévention primaire, soit en détectant au plus tôt les premiers signes pathologiques. Ce sont des marchés colossaux portés par les évolutions de la médecine qui pour accroître sa précision et sa personnalisation aura de plus en plus besoin de se positionner sur les aspects prédictifs.

8.1 Concurrence

8.1.1 Concurrence directe

Nous pensons qu'il existe deux types de concurrence directe. Celle qui est en relation avec la prédiction et ses outils proprement dits, qui passe par la production d'un score de risque de développement de cancer du sein en l'occurrence. Ces sociétés pour la plupart sont listées dans le tableau ci-dessous. L'autre type de produits débouchant sur l'émission d'un score sont les logiciels d'analyse automatique des mammogrammes développées par les entreprises réalisant des mammographies.

Quoiqu'il n'y ait pas de société ayant exactement le même business model ou la même technologie, nous pouvons identifier un certain nombre de sociétés partageant des critères avec Predilife sur MammoRisk®: crible de la population générale, mesure du risque sporadique de cancer, utilisation d'un Polygenic Risk Score (PRS), outil de scoring du risque individuel. On trouve donc des sociétés comme 23andMe, Genetic Technologies, Breast Health UK, Genosense et surtout Myriad Genetics.

²⁹ Estimations basées sur les données : Eurostat EU-28 et Censuses (USA).

³⁰ Dépistage et prévention du cancer du sein. HAS ; 2015

Concurrence directe de MammoRisk®

Test	Société	Utilisation	PRS	Prix	Outil de scoring
Health Ancestry	23andMe	Population Ascendance Ashkénaze		\$199	Score BRCA1/2
BrevagenPlus	Genetic Technologies	Population générale	Oui	\$349	Score de Gail
	Genomic Plc	Population générale	Oui		
MyBreastRisk	Check4Cancer/Breast Health UK	Population générale (>30 ans)	Oui	£295	Score de Tyrer-Cuzik
Breast Cancer	Genosense	Population générale	Oui	€ 400	Non
MyRisk	Myriad Genetics	Population générale	Oui	\$4000	Score de Tyrer-Cuzik
MammoRisk	Predilife	Population générale	Oui	€ 200	Score K voisins

Source : Predilife

Myriad Genetics avec MyRisk™, GeneType® de Genetic technologies sont les technologies le plus proche de MammoRisk®. Toutes deux comme celle de Predilife adressent la population générale afin de prédire l'apparition et le développement du cancer du sein. Myriad Genetics, qui est le leader mondial des tests d'oncogénétique, avec les tests de mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2. Myriad Genetics, qui estime le marché potentiel de son produit MyRisk à 5 milliards de dollars, car il prend en compte d'autres gènes liés aux cancers suivants : endomètre, prostate, mélanome, pancréas, colon, rectum, ovaires, estomac, duodénum. Predilife se trouve dans une double position d'innovateur car à la différence de Genetic Technologies et de Myriad qui utilisent respectivement les tests de Tyrer-Cuzik et de Gail, Predilife a choisi de développer son propre outil de scoring, la méthode de K plus voisins plus adapté à son utilisation au sein de la population générale. Couplé à ce nouvel outil de scoring, nous pensons que Predilife se trouve en excellente position au sein de cette concurrence.

L'autre société dont nous pensons qu'elle adresse directement la même problématique que Predilife, le groupe australien Genetic Technologies avec sa plateforme technologique, GeneType® héritière des tests BREVAGEN et BREVAGENPlus® pour prédire le risque de cancer. GeneType® associe lui aussi un PRS à des facteurs cliniques pour prédire le risque dans 6 pathologies majeurs (cancer du sein, cancer colorectal, cancer des ovaires, cancer de la prostate, maladies coronariennes et diabète de type 2). Genetic Technologies commercialise son CRS (Comprehensive Risk Score) selon le modèle du « CLIA FDA-Certified » ce qui lui ouvre les portes du marché US.

Il existe en outre des concurrents académiques, comme notamment des chercheurs du MIT (Massachusetts Institute Of Technology) qui ont récemment publié dans la revue *Radiology*, une étude montrant qu'une intelligence artificielle, entraînée sur près de 90 000 images de mammographies de 60 000 patientes peut prédire le risque de survenue d'un cancer durant les 5 ans. Yala et al³¹. ont développé trois modèles pour évaluer le risque de cancer du sein dans les 5 ans. Les résultats montrent que l'algorithme utilisant un modèle hybride (imagerie + facteurs de risques traditionnels) peut classer 31% des patientes comme étant à haut risque de développer un cancer contre seulement 18% pour les méthodes traditionnelles (facteurs de risques traditionnels). De plus, le logiciel prend en compte les disparités raciales.

De même, il existe un certain nombre d'acteurs travaillant sur la densité mammaire et ayant développé des logiciels automatiques de reconnaissance d'images mammographiques comme Volpara, iCAD, Densitas, Hologic, qui sont en concurrence avec le logiciel DenSeeMammo™ de Predilife. Toutefois le focus de Predilife sur la mesure visuelle du radiologue est très certainement un élément différenciant fort. En effet, la mesure visuelle par un radiologue (VA, Visual Assessment) ainsi que son échelle VAS (Visual Assessment Scale) sont le gold standard car il s'agit des recommandations du BI-RADS V, référence mondiale en mammographie, publié par l'American College of Radiology. La mesure visuelle est également la plus fortement corrélée au risque de cancer du sein. Malgré le fait que la densité mammaire est un sujet important dans l'analyse d'une mammographie (risque de masquage d'une tumeur) et dans le risque de développer un cancer du sein, il existe peu d'acteurs qui ont développé des outils de mesure de la densité mammaire. On constate toutefois un intérêt grandissant de la part de ces experts de la mammographie à être présents sur le marché de la prédiction du cancer du sein. Ainsi, iCAD développe et commercialise son logiciel d'apprentissage profond (deep learning), ProFound AI pour mammographies en 2D et 3D (tomosynthèse numérique) et sa déclinaison ProFound AI Risk qui est un logiciel de prédiction du risque à court terme (un, deux et trois ans) de développement du cancer du sein. De même, Volpara Health autre fournisseur de solutions automatiques d'analyse des mammogrammes s'est récemment positionné sur la prédiction du risque de cancer du sein avec notamment le rachat de la société CRA Health au premier trimestre 2021. CRA Health LLC, qui est un spin-off de l'hôpital Mass General de Boston, développe des logiciels d'évaluation du risque de cancer du sein et à fortiori un outil de prédiction.

Cependant nous pensons que Predilife qui a misé sur l'étude de la densité mammaire analysée à la vue par les radiologues, se trouve dans une situation très avantageuse « concurrentiellement parlant », même vis-à-vis de ces

³¹ Yala Adam, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology* 2019;182716.

acteurs de la densité mammaire. Car DenSeeMammo™ à l'instar des 4 acteurs du domaine, apporte une véritable fiabilité au médecin ainsi qu'un gain de temps d'analyse dans le processus. Par ailleurs Predilife est la seule société à proposer une analyse combinée de la densité mammaire avec un outil de scoring.

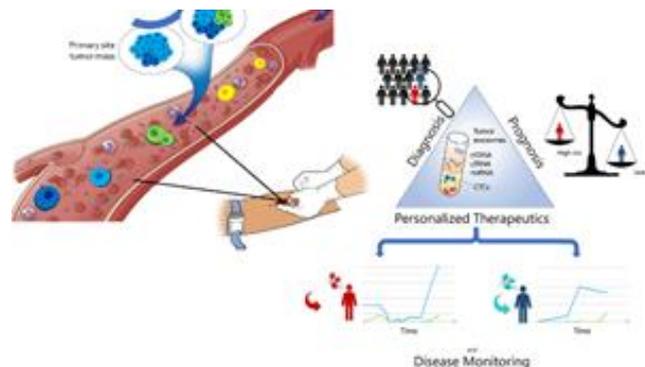
8.1.2 Concurrence indirecte

Par ailleurs, on constate l'émergence d'une concurrence que nous qualifierons d'indirecte, car elle aborde la problématique du scoring et de la prédiction par le biais du risque de récurrence ou d'efficacité du traitement par le biais de technologies comme la biopsie liquide, les tests génomiques.

8.1.2.1 Biopsie liquide

La biopsie liquide est aujourd'hui vue comme une véritable alternative dans la prédiction individuelle face à la chimiothérapie. Elle permet de détecter et d'analyser de très petites quantités de matériel s'étant détachés des masses de tissu tumoral et se trouvant dans le sang périphérique (ou tout autre fluide biologique). Il s'agit principalement des cellules tumorales circulantes (CTC) de fragments libres d'ADN (ADN tumoral circulant, ctDNA), d'ARN de protéines ou encore d'exosomes. La biopsie liquide doit continuer à démontrer son utilité clinique notamment dans les tumeurs solides puisque, selon le cabinet DeciBio Consulting, les biopsies liquides sont actuellement utilisées chez environ 5 % des patients atteints de cancer, principalement dans le cadre d'essais cliniques. Toutefois, l'intérêt des biopsies liquides ne se situe-t-il pas majoritairement dans le pronostic et le suivi du cancer ? Les prédictions proposées par la biopsie liquide sont de trois ordres : la détection précoce du risque de cancer, le cancer à un stade avancé (suivi du traitement et sélection de la thérapie) et la détection des récurrences du cancer. Le marché mondial de la biopsie liquide devrait atteindre 6,5 milliards de dollars US d'ici 2026, selon le rapport Analytical Research Cognizance 2019, le segment de la sélection de la thérapie représentant actuellement la plus grande part du marché.

Principe de la biopsie liquide



Source : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1685/html>

D'ailleurs, la FDA a autorisé une première approbation réglementaire de la Food and Drug Administration (FDA) américaine en juin 2016 pour l'utilisation du test sanguin de biopsie liquide dans le traitement du cancer, ainsi que l'inclusion dans les plans de santé des assurances. Ce qui eut pour effet de rendre ces tests plus accessibles et abordables. Premera Blue Cross, Priority Health et BUPA Global Insurance sont quelques-uns des rares plans de santé et assureurs mondiaux qui remboursent les biopsies liquides comme Guardant360® et OncoSTRAT&GO®.

8.1.2.2 Tests génomiques

Les tests de génétique oncologique (ou d'oncogénétique) ont pour objet d'identifier une « altération génétique constitutionnelle » qui induit une « prédisposition génétique ». Elles représentent entre 5 et 10% des cas de cancers en l'état des connaissances. On a identifié environ 80 mutations à ce jour pour les cancers, et les plus connues sont les altérations des gènes BRCA 1 et 2. Ces mutations qui sont présentes dès la naissance impose, une surveillance de long terme, puisque la cancérisation des cellules est plus fréquente et plus précoce que dans la population générale. Certains de ces tests oncogénétiques revendent des possibilités de prédiction de l'évolution du cancer au regard de la composante génétique de l'individu.

Principales classifications moléculaires pronostiques

Nom	Signature à 70 gènes MammaPrint™ (Agendia)	Signature à 21 gènes Oncotype DX® (Genomic Health)	PAM50 Prosigna® (NanoString)	Genomic grade index MapQuant DX® (Ipsogen/HalioDx)	HOXB13/IL17B Breast Cancer Index (Biotheranostics)	11-gene assay EndoPredict® (Myriad Genetics)
Méthode	Microarray	qRT-PCR	qRT-PCR	Microarray qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Matériel	Cryoconservation/FFPE	FFPE	FFPE	Cryoconservation/FFPE	FFPE	FFPE
Gènes analysés	70 gènes	RE, RP, BCL2, SCUBE2, KI67, STK15, BIRC5, CCNB1, MYBL2, HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1, CD68, BAG1	50 gènes	97 gènes	HOXB13/IL17BR, BUB1, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2	DHCR7, AZGP1, MGP, STC2, BIRC5, UBE2C, RBBP8, IL6ST
Valeur pronostique	M+ (5 ans)	Récidive (10 ans)	Récidive (10 ans)	Récidive (10 ans)	Récidive (5 et 10 ans)	Récidive (10 ans)
Indications	RE+/N- ou N+ (1-3) RE-/N- ou N+ (1-3)	RE+/HER2- /N- /HT RE+/HER2- /N+ (1-3)	RH+/HER2- N- ou N+	RE+/N- (grade II) sous tamoxifène	RE+/N- sous tamoxifène	RE+/HER2- N- ou N+ (1-3) sous HT
Résultats	Haut Bas	RS = 0 à 100 Haut > 30 Intermédiaire Bas < 18	Type moléculaire ROR = 0 à 100 Haut Intermédiaire Bas	Haut Équivoque Bas	0 à 10 Haut Intermédiaire Bas	0 à 15 Haut Bas
Essai prospectif	MINDACT	TAILORx RxPONDER		ASTER 70s		

Source : Joyon & Lacroix-Triki, *Corr. Onco-Théranostic*, 2017

L'autre composante de l'arsenal sont les tests génomiques, qui permettent l'établissement des fameuses signatures génomiques. Celles-ci sont des éléments essentiels pour définir et optimiser les plans thérapeutiques les plus adaptés pour le cancer du sein. Ils permettent de connaître les anomalies moléculaires d'une tumeur, de la classer, de caractériser ses spécificités et d'évaluer les facteurs de risque de récurrence (l'âge, la taille de la tumeur, la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques axillaires, le type histologique de cancer, le grade du cancer du sein, la présence de signes inflammatoires locaux, le statut des récepteurs hormonaux, le statut du HER2). Ces tests permettent aussi d'aider au diagnostic, d'identifier des biomarqueurs pronostiques.

Pour la majorité des patientes, ces critères permettent d'établir, si en plus de la chirurgie, d'autres traitements (hormonothérapie, radiothérapie, chimiothérapie) sont nécessaires ou pas. Ainsi on sait actuellement que pour environ 20% des patientes, l'intérêt de faire une chimiothérapie pour diminuer leurs risques de récurrence est discutable. Ces tests analysent donc la génétique des cellules tumorales, en recherchant un certain nombre de gènes de l'ADN tumoral, qui offrent la possibilité de prévoir qui va bénéficier ou résister à la thérapeutique, biomarqueurs théranostiques ou/et de suivre l'apparition de résistances secondaires, ajustements de traitements.

8.2 Marchés

Le marché global du diagnostic anti-cancéreux devrait croître, selon le cabinet Acumen Research and Consulting de 7,2% par an (TCAM) jusqu'en 2026³², pour atteindre \$250,3 milliards. Un marché qui est porté par la croissance des cas de cancer, les progrès constants en matière de diagnostic et la demande croissante de tests de dépistage efficaces sont quelques-uns des principaux facteurs qui stimulent la demande de dispositifs et de stratégies de dépistage dans le monde. Par ailleurs, l'identification précoce de la maladie augmente le taux de réussite des traitements. Ce qui a conduit les agences de santé et les acteurs du marché, par le biais de différents programmes de sensibilisation, à faire progresser les contrôles de routine.

Le cancer du sein en est un excellent exemple. Ainsi, le marché du diagnostic du cancer du sein, est lui aussi en croissance de 7,52% (TCAM) sur la période 2020-2027 et devrait représenter \$7,8 milliards en 2027. Selon la Breast Cancer Research Foundation, il y aurait eu près de 2 millions de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde, faisant de celui-ci, le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 186 pays considérés. Il génère le plus de décès dans la population féminine après le cancer du poumon. A nouveau, les principaux stimulants de ce marché du diagnostic du cancer du sein sont la croissance de cas, les progrès constants en matière de diagnostic et la demande croissante de tests de dépistage efficaces. Différents types de diagnostics existent notamment les tests sanguins, les tests génomiques, l'imagerie et les biopsies. La multiplication des programmes de dépistage, l'augmentation de la prévalence du cancer du sein et les progrès technologiques sont autant de facteurs déterminants pour le segment de l'imagerie. La mammographie reste le pilier de l'imagerie mammaire, ce domaine se développe considérablement avec l'arrivée de technologies avancées. Des technologies telles que l'échographie et l'IRM ont suscité un intérêt considérable pour les pratiques d'imagerie du sein, ainsi que pour la radiologie interventionnelle du sein.

³² <https://www.acumenresearchandconsulting.com/press-releases/cancer-diagnostics-market>

Une nouvelle technologie pour la mammographie a suscité un vif intérêt pour le dépistage du cancer du sein, la tomosynthèse numérique du sein (TMD). La TMD, parfois appelée mammographie 3D, a joué un rôle essentiel dans la détection des cancers chez les femmes de tous âges. En outre, la TMD s'avère plus efficace que le processus de dépistage pour détecter les cancers chez les femmes ayant une densité mammaire élevée qui complique le processus de dépistage. La TMD a été approuvée par la FDA en 2011. Selon les statistiques publiées par la faculté de médecine de l'université Harvard, plus de 50 000 dépistages du cancer du sein ont été effectués avec la TMD et 129 369 avec la mammographie numérique, soit 96 000 femmes (âgées en moyenne de 54 à 56 ans) entre 2011 et 2014. La DBT est plus efficace que la mammographie numérique et constitue une meilleure technique pour détecter les petits cancers. Par ailleurs, le recours à l'Intelligence Artificielle s'accroît de manière importante, puisque même de grands laboratoires pharmaceutiques comme Hoffmann-La Roche AG, qui a développé deux systèmes d'analyse d'images alimentés par l'IA pour la détection du cancer du sein : "uPath HER2 (4B5) image analysis" et "uPath Dual ISH image analysis", n'hésite plus à investir ses secteurs.

8.3 Accords récents dans le secteur

Le secteur vient d'expérimenter plusieurs transactions qui conduisent à une concentration accrue notamment dans du domaine du diagnostic pronostic et prédictif. On peut certes évoquer un phénomène de mode pour la médecine de précision. Toutefois, plusieurs initiatives et financements du secteur public et privé susceptibles de soutenir le secteur ont été fait : USA, Initiative de médecine de précision lancé en 2015, (budget fédéral de \$216 M). En Chine, le gouvernement chinois a identifié la génomique comme un domaine stratégique clé dans son 14e plan quinquennal (2016-20) avec à la clé, l'Initiative pour la Médecine de Précision, un programme de 15 ans doté de \$9,2 MM pour séquencer plus de 100 millions de génomes humains d'ici 2030.

Quelques transactions récentes dans le domaine du diagnostic et de la génomique

Date	Acquéreur	Cible	Activité	CA Cible (M€)	Valeur du Deal (M€)	Ratio (Deal/CA)
août-22	Mdx Health	Exact Sciences (BU)	Oncotype Dx Genomic Prostate Score (GPS)	26,50	98,89	3,73
août-22	Eurobio Scientific	Genome Diagnostics BV (GenDx)	tests préalables aux transplantations	17	135,00	7,94
mai-22	Genetic Technologies	AffinityDNA	DTC testing	0,09	0,68	7,28
janv-22	Exact Sciences	Prevention Genetics	laboratoire de tests génétiques (CLIA)	35,60	187,88	5,28
déc-21	Laboratory Corp America	Personal Genome Diagnostics	Analyses of cancer genomes	28,58	568,60	19,90
oct-21	Bionano Genomics	BioDiscovery	logiciels interprétations génétiques	3,56	98,89	27,78
août-21	Genetic Technologies	EasyDNA	tests génomiques	4,58	3,96	0,86
juin-21	Veracyte	HaloDx	diagnostic immuno-oncologique	19,90	304,57	15,31
mai-21	NeoGenomics	Inivata	société de biopsie liquide	3,56	385,66	108,33
avr-21	Hologic Inc	Mobidiag	tests PCR (anti-infectieux, antibiorésistance, oncologie)	35,00	706,05	20,17
avr-21	Diasorin	Luminex	Diagnostics moléculaires	432,73	1 779,95	4,11
mars-21	Volpara Health	CRA Health, LLC	évaluation du risque de cancer du sein	3,96	17,80	4,50
mars-21	Agilent	Resolution Biosciences	sequençage de nouvelle génération (NGS)	15,33	687,26	44,84
mars-21	BioTechne	Asuragen	Diagnostics moléculaires	29,67	316,44	10,67
mars-21	Roche	GenMark Diagnostics	Diagnostics moléculaires multipléxés	169,59	1 811,60	10,68
fév-21	Veracyte	Decipher Biosciences	diagnostic génomique anticancéreux	39,55	593,32	15,00
févr-21	Volpara Health	CRA Health, LLC	évaluation des risques de cancers	3,07	17,80	5,81
oct-20	Exact Sciences	Thrive Earlier Detection	Détection du cancer par prise de sang	27,59	2 175,50	78,85
oct-20	Exact Sciences	Base Genomics	Détection du cancer par prise de sang	NS	405,43	NS
oct-20	10x Genomics	ReadCoor	FISSEQ Sequençage 3D in situ	NS	402,47	NS
sept-20	10x Genomics	CartANA	Sequençage in situ	0,02	41,33	1 672,00
août-20	Bionano Genomics	Lineagen	diagnostic génétique	1,09	9,49	8,73
août-19	Eurofins Genomics	Blue Heron Biotech	synthèse des gènes	NS	NS	NS
juil-19	Exact Sciences Corp	Genomic Health	Oncotype Dx plateforme	390,30	2 768,81	7,09
oct-18	10x Genomics	Epinomics	diagnostic moléculaire épigénétique	NS	NS	NS
sept-18	AngioDynamics	RadialDyne LLC	radiothérapie anticancéreuse	5,93	89,00	15,00
août-18	Tecan Group	NuGEN Technologies	radiothérapie anticancéreuse	14,39	54,39	3,78
juil-18	Hologic Inc	Faxitron Bioptics	radiothérapie anticancéreuse	26,68	84,05	3,15
juin-18	Shanghai Kinetic	Elliquence	diagnostic moléculaire épigénétique	15,76	76,14	4,83
juin-18	Harvard Biosciences Inc.	Data Sciences International	diagnostic moléculaire épigénétique	43,53	69,22	1,59
janv-18	Magnum Capital Industrial Partners	INDIBA	Technologie de radiofréquence	23,73	71,20	3,00
janv-18	Halyard Health	CoolSystems		18,61	35,00	1,88
apr-15	iCAD	M-Vu Breast Density				
janv-15	Wuxi PharmaTech	NextCODE Health	analyse de séquence génomique	1,98	64,28	32,50

Source : IEFM

Dans ce tableau des opérations récentes présenté à titre indicatif, car couvrant différentes sociétés ayant toutes des maturités distinctes, différents segments d'activités ainsi que différentes zones géographiques. Toutefois, il convient de noter que certains acteurs de la mammographie comme iCAD et Volpara Health ont fait l'acquisition des technologies permettant l'évaluation du risque de développer un cancer du sein rachetant respectivement M-Vu Breast Density de la société VU-Comp en 2015 et CRA Health en 2021. Par ailleurs, ce tableau donne une idée des ordres de grandeurs des multiples de chiffre d'affaires sur lesquels ont été réalisés ces transactions (de 0,86x à

1 672x). Les marchés ciblés par le diagnostic moléculaire sont importants (par exemple pour le cancer du sein, certains estiment le marché à plus de \$900 M). Par ailleurs, les grosses sociétés du secteur sont comme dans l'industrie pharmaceutique ou les technologies médicales à la recherche d'innovations qui sont de plus en plus souvent portées par des petites startups ou encore par des équipes de recherche académique. Il en est de même pour d'autres acteurs comme des sociétés spécialisées dans les analyses biologiques qui peuvent chercher à étendre leur capacité analytique en intégrant de nouvelles technologies génomiques.

9 Eléments financiers

9.1 Un exercice 2022 en forte progression

Durant l'exercice 2021, Predilife s'est profondément transformée. Elle a notamment initié une collaboration avec un nouveau centre de référence, l'Institut Français du Sein (IFS) à Paris, qui est pleinement dédié aux maladies du sein. Au sein de l'IFS, la mise en place d'un dépistage du risque individuel se basant sur une consultation spécifique et l'utilisation d'un test comme le MammoRisk® est très certainement un plus dans la pratique quotidienne de l'IFS. Avec cet outil, couplé avec les mammogrammes, l'IFS peut envisager de personnaliser le suivi de ces patientes.

En 2021, Predilife a vu son dispositif médical, ProstRisk® recevoir le marquage CE. ProstRisk® permet de prédire le risque de cancer de la prostate en mesurant notamment les biomarqueurs sanguins (PSA total, libre et p2PSA) assorti ou non d'un score génétique. Toujours en 2021, la société a vu le marquage CE être étendu aux quatre premiers cancers : sein, prostate, colon et poumon, qui sont les plus fréquents avec près de 200 000 nouveaux cas par an et pas moins de 7 millions de cas à travers le monde chaque année.

Compte de résultats simplifié 2020 – 2021

en M€	2020	2021	en % de var
Chiffre d'affaires	0,051	0,142	176,6%
Subventions Exploitation	0,231	0,054	-76,7%
Autres Produits	0,000	0,054	
Produits exploitation	0,282	0,196	-30,5%
Achats consommés	0,03	0,05	64,2%
Marge brute	0,252	0,147	-41,8%
Impôts et taxes	0,015	0,016	3,9%
Salaires et Traitements	1,065	1,364	28,1%
Charges sociales	0,404	0,492	21,8%
Autres Charges	1,211	1,752	44,6%
Autres produits et charges d'exploitation	0,010	0,014	34,7%
EBITDA	-2,420	-3,461	43,0%
Dépréciation et amortissements	0,033	0,029	-10,6%
EBIT	-2,453	-3,490	42,3%
Résultat financier	-0,041	-0,179	334,3%
Résultat exceptionnel	-0,012	0,009	-175,7%
Résultat courant avant impôts	-2,507	-3,660	46,0%
Impôts	-0,290	-0,295	1,5%
Résultat Net de l'ensemble consolidé	-2,250	-3,413	51,7%
Résultat Net part du groupe	-2,250	-3,413	51,7%

Source : Predilife, estimations IEFM

Après avoir implanté le MammoRisk® au Moyen-Orient à l'American Excellence Medical Center de Dubaï, Predilife a lancé une nouvelle offre à destination des entreprises pour réaliser des bilans prédictifs et préventifs, intégrant des outils multipathologies. Plusieurs contrats ont été signés en 2021, avec des entreprises aussi diverses que Lactalis, Marionnaud, Allianz (remboursement pour les employés et les assurés) et des intermédiaires comme France Surgery, Marsh-Mercer. Par ailleurs, Predilife envisage de poursuivre ce développement notamment grâce aux partenariats signés avec Eurofins Scientific.

Les états financiers définitifs de l'exercice 2021 font donc apparaître un chiffre d'affaires de 0,142 M€, soit une augmentation de 176 % par rapport à la période correspondante précédente (0,051 M€). Une progression qui est à mettre au crédit du lancement durant le second semestre 2021 de l'offre des bilans prédictifs à destination des entreprises. En effet plusieurs sociétés ont souhaité intégrer le MammoRisk® dans les parcours santé de leurs employés. Le résultat d'exploitation s'établit à -3,49 M€ en recul de 42,3% contre 2,420 M€ en 2020. L'augmentation

des dépenses d'exploitation correspond à une réorientation de la société de la R&D vers la commercialisation, avec une augmentation des dépenses liées aux avantages sociaux des employés, en hausse de 52 % par rapport à l'année précédente, et des dépenses de publicité/promotion, en hausse de 332 % par rapport à l'année précédente. La société a terminé l'exercice 21 avec une trésorerie de 2,821 M€ en recul de 10,4% par rapport à l'exercice 2020.

Au cours du premier semestre 2022, Predilife avait réalisé un chiffre d'affaires de 0,151 M€ en progression de 287% YoY. Une tendance qui s'est poursuivie tout au long de l'année, puisque le volume de ventes pour l'exercice 2022, s'établit à 0,370 M€ (+160% YoY). Les ventes de MammoRisk® ont donc progressé aussi bien en France qu'à l'international. Dans le cadre du développement de ses activités B2B(2C) en direction des entreprises qui souhaitent proposer un test prédictif à leurs employés, Predilife a signé plusieurs accords avec des sociétés notamment pour des bilans de préventions multipathologies. Pour nombre de sociétés, la prise de conscience du bien-être a travail est une composante nouvelle, qui bien qu'antérieure à la pandémie s'est trouvée confortée par les différents confinements subis. D'ailleurs, Marsh Mercer développe actuellement, une approche personnalisée unique en France, qui permet d'estimer le coût global entrepreneurial (dépenses de santé, arrêts de travail, coûts indirects...) pour les principales catégories de risques : cancer du sein, maladies graves, troubles musculo squelettiques etc... Ces coûts peuvent représenter au total plusieurs points de masse salariale. La mise en place d'une stratégie de prévention santé permet donc à la fois d'améliorer la santé des collaborateurs mais aussi d'éviter des coûts pour l'employeur. Pour éviter ces coûts, en particulier liés au cancer du sein et à des maladies graves, Mercer va proposer à ses clients les bilans de prévention multipathologies de Predilife.

De plus, en février 2022, Predilife a annoncé le lancement des tests de prédiction MammoRisk® au Royaume-Uni à travers les cliniques privées Midland Health dans des zones clés des Midlands près de Birmingham et de Leicester. Les cliniques en proposant MammoRisk®, aux femmes à partir de 40 ans, issues de la population générale, ont souhaité élargir leur offre de soin en proposant une évaluation du risque de cancer du sein de manière à personnaliser le dépistage et ainsi encourager le diagnostic précoce.

9.2 Une stratégie de commercialisation avec un « pipe » bien rempli et aux clients multiples

Selon les récents accords signés par Predilife, se dessine une stratégie de commercialisation du test MammoRisk®, et des autres produits développés, basée sur plusieurs voies. La première adresse tout naturellement les patientes qui souhaitent être actrices de leur santé et se focalise tout d'abord sur le premier « produit », le MammoRisk®, outil de prédiction du cancer du sein dans une approche que nous pourrions définir comme B2C.

Concomitamment, Predilife s'est rapprochée des centres de référence dans le domaine du cancer du sein ainsi que des instituts reconnus internationalement, afin d'y renforcer les aspects de médecine préventive et prédictive, (deuxième axe). Comme nous le mentionnons plus haut (cf. §9.1), plusieurs entreprises se sont rapprochées de Predilife afin de faire bénéficier leurs employés des produits de la société. C'est une troisième voie, que développe actuellement Predilife, en structurant une offre, notamment « multipathologies » à destination de ces groupes. Des offres de santé innovantes, peuvent s'inscrire notamment dans le cadre de la nouvelle loi française « Santé au Travail », mais aussi dans nombre d'initiatives prises dans plusieurs autres pays afin d'améliorer la santé durant la vie professionnelle. En outre, un certain nombre de mutuelles cherchant à améliorer la santé de leurs assurés et ultimement de la population générale sont aussi intéressés par la plateforme de Predilife.

9.2.1 Des patientes actrices de leur santé

Ainsi le premier axe de développement commercial de Predilife passe tout naturellement par une approche B2C (Business to Consumer) dans laquelle la société cherche à commercialiser son test MammoRisk® directement auprès de femmes qui souhaitent connaître leur risque individuel de développer un cancer du sein. Pour cette patientèle relativement autonome et avertie, l'approche proposée par Predilife est directe et passe par plusieurs canaux : des communications dans la presse, la participation à des événements évoquant le dépistage comme Octobre Rose ou encore par son implication dans un certain nombre d'essais cliniques importants pour la mise en place de la médecine de précision et/ou prédictive. Toutefois la procédure mise en place pour accéder à ce service et à ces tests nécessite l'intervention d'un médecin prescripteur et donc différente du Direct-to-Consumer (DTC) que l'on connaît dans la génomique dite « récréative ». La plateforme de Predilife permet de « stimuler » la demande de tests médicaux nécessitant l'intervention d'un médecin généraliste tout en partageant avec les associations de patientes par le biais de campagnes marketing ciblant aussi bien les praticiens que les patientes (Octobre Rose). Une autre composante moins évidente de la relation directe avec les patientes « DTC (Direct-to-consumer) » est très probablement la prise de conscience des patientes de la nécessité de la détermination d'un risque individuel de développer un cancer du sein.

9.2.2 Des institutions et des hôpitaux de référence

Le test de Predilife est aussi particulièrement attractif pour les institutions et les hôpitaux actifs dans le domaine de la médecine préventive. D'ailleurs, MammoRisk® a été adopté par de nombreux Key Opinion Leaders (KOL ou leaders d'opinion) et centres de référence, qui conduisent des études cliniques. L'utilisation du test MammoRisk® dans le cadre de l'essai européen MyPeBS par un certain nombre d'acteurs de santé, devrait ultimement conduire ceux-ci à être parmi les « early adopters » du test. Dès aujourd'hui et encore plus à l'issue de MyPeBS, Predilife s'attachera à accroître le nombre d'établissements de santé et de médecins utilisant ces tests comme notamment les spécialistes (oncologues, gynécologues...), les médecins généralistes, les professionnels de la santé, les assureurs et les payeurs.

9.2.3 Des entreprises concernées

De nombreuses entreprises ont mis en place des contrats « groupes » de complémentaire santé au sein desquels elles peuvent proposer des offres de soin de santé innovantes et attrayantes. Ces offres répondent, entre autres à un double objectif : une amélioration globale de la santé des collaborateurs et collaboratrices ayant un effet probant sur la productivité et une proposition attractive à l'attention des employés permettant non seulement leur recrutement, mais aussi leur rétention.

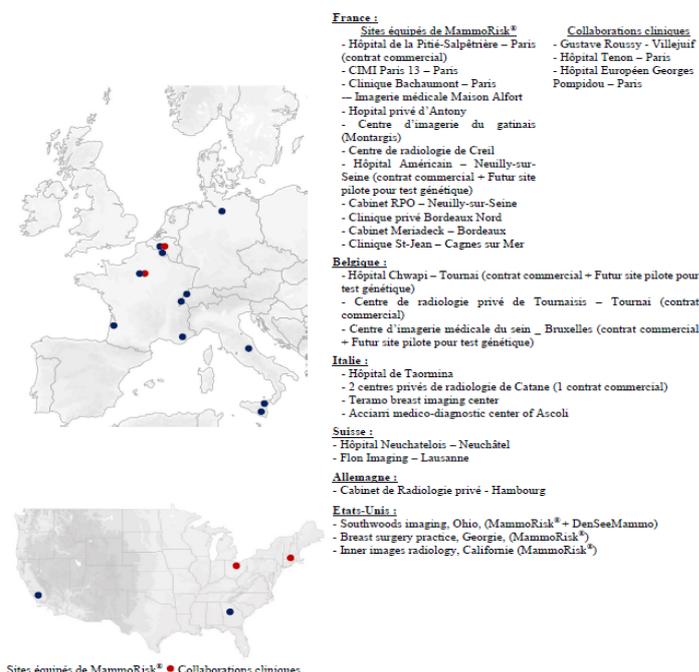
La mise en place de programmes de ce type est relativement peu onéreuse, au regard des avantages aussi bien pour les collaborateurs que pour l'entreprise. Ainsi, l'amélioration constante de la santé des employés réduit-elle l'absentéisme et accroît-elle le présentisme (capacité à être productif pendant le travail), qui sont autant de facteurs essentiels à la productivité globale de l'entreprise. D'ailleurs, la loi « Santé au Travail » s'inscrit parfaitement dans cette recherche d'une amélioration constante et globale des conditions de travail et de la santé des salariés sous l'angle de santé publique. Ainsi à l'exemple du cancer, qui constitue l'une des principales dépenses de santé pour les employeurs, et la santé publique, toute détection précoce aura pour conséquence « des gains » sanitaires pour les patients (traitement « moins » lourd thérapeutiquement parlant) qu'économiques (coûts moins importants pour l'entreprise et pour les systèmes assurantiels), car le traitement des cancers localisés (stade précoce) coûte en moyenne la moitié du coût du traitement des cancers à un stade avancé. La proposition de Predilife avec le MammoRisk® dans un premier temps et les tests multipathologies dans un second temps, s'inscrit parfaitement dans cette demande sociétale (connaissance du statut individuel des patients à l'égard du cancer du sein, détection et suivi longitudinal des patients à risque permettant à terme des réductions de coûts sanitaires et économiques).

Par ailleurs, l'importance des prestations de santé n'est plus à démontrer dans l'attractivité et la différenciation des propositions de certaines entreprises. Comme les coûts des soins de santé continuent d'augmenter, de nombreux employeurs cherchent à rentabiliser davantage leurs dépenses de santé en ayant une attitude plus proactive à l'égard de la santé de leurs employés. Nous pensons que l'offre de Predilife permettant de connaître le statut individuel des individus à l'égard d'un certain nombre de cancers, contribuerait à améliorer la santé des employés, avec à la clé une réduction globale des coûts de santé et une amélioration des résultats cliniques. De plus, comme nous l'évoquions plus haut, l'offre de télé-médecine concomitante à la proposition de Predilife pourrait assurer son succès auprès des entreprises.

9.2.4 Des mutuelles et des complémentaires santé impliquées

La problématique des mutuelles et des complémentaires de santé est elle aussi duale. D'un côté, nous sommes face à une logique de santé publique, cherchant à réduire les risques long terme associés à des pathologies chroniques au sein de la population générale. D'autre part, pour nombre d'acteurs de l'assurance, l'enjeu est concurrentiel, en démontrant que l'introduction de nouvelles initiatives est un plus aussi bien pour leurs assurés actuels et leurs employés que pour leurs futurs assurés. En effet, les plateformes développées par Predilife, qui prédisent le risque de cancer du sein et d'autres pathologies chronique permettent d'attirer de nouveaux clients. Predilife apporte un certain nombre de bénéfices dont le **dépistage individuel du risque de développer**, un cancer (l'occurrence le cancer du sein, voire de plusieurs cancers, offrant la **capacité de surveiller régulièrement les personnes à risque** afin de **les détecter bien avant l'apparition des premiers symptômes**, c'est-à-dire à un **moment où le cancer a le plus de chances d'être guéri**. L'autre corollaire est d'aider à **identifier des solutions de traitement plus efficaces, personnalisées**, basées sur les connaissances moléculaires, une introduction à la médecine personnalisée. Une composante essentielle et différenciante par rapport à la concurrence

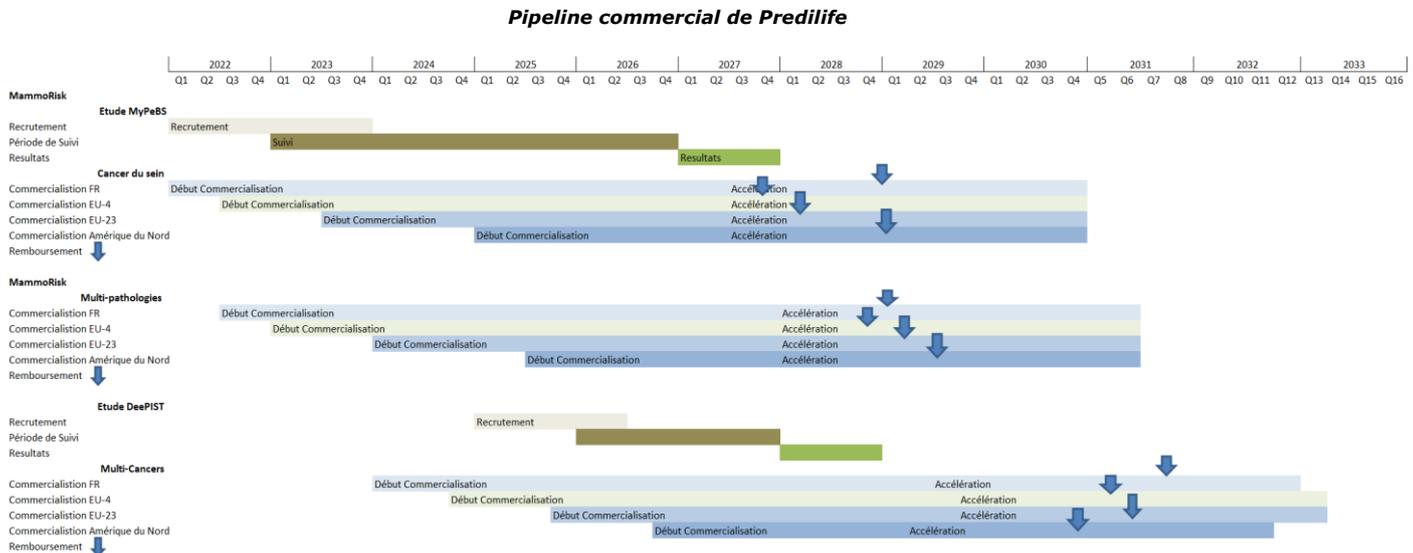
Cartographie indicative des sites installés



Source : Predilife,

9.2.5 Un pipeline commercial bien rempli

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, le pipeline commercial de Predilife est particulièrement bien fourni, avec des mises sur le marché suffisamment réparties dans le temps pour assurer un newsflow continu. Ainsi, la commercialisation auprès des patientes souhaitant être actrices de leur santé a été le premier étage du plan commerciale de Predilife. Il s'est donc focalisé sur le premier « produit », le MammoRisk® outil de prédiction du cancer du sein avec une approche B2C.



Source : estimations IEFM

Predilife poursuit la commercialisation et la mise à disposition des tests MammoRisk® à destination des centres de référence dans le domaine du cancer du sein et des instituts reconnus internationalement, afin d'y développer les aspects de prédiction et de prévention. Ainsi, Predilife a-t-elle signé, en mai 2021, un accord avec **France Surgery**, une plateforme de télémédecine et de conciergerie médicale au réseau de 120 établissements de santé en Europe, afin de compléter ses propres bilans de santé par l'outil de prédiction MammoRisk®. En mars dernier, les **hôpitaux du Léman du Groupement Hospitalier Léman-Mont Blanc** ont rejoint un certain nombre de centres de référence publique comme **l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière en France, l'hôpital Neufchâtelois à Neuchâtel en Suisse, l'Hôpital de Taormina en Italie** qui sont équipés du MammoRisk®. Ces centres de référence sont souvent de grands hôpitaux universitaires, qui pratiquent une recherche scientifique et clinique de qualité et offre ainsi à Predilife de participer à des études de grande envergure tout en ayant la possibilité d'utiliser le MammoRisk dans leur pratique quotidienne. De plus, un certain nombre d'autres centres de référence en oncologie comme **l'Institut Gustave Roussy, l'Hôpital Tenon et l'Hôpital Européen Georges Pompidou** ont aussi établi des collaborations cliniques avec Predilife. Par ailleurs, Predilife a signé et continue de signer des contrats commerciaux avec des entités indépendantes ou des centres hospitaliers privés comme **l'Hôpital Américain de Paris, l'Hôpital privé d'Antony**. Par ailleurs, nous estimons que Predilife débutera la commercialisation sur le marché européen élargi à la mi-2023, pour attaquer le marché US fin 2024-début 2025. Nous devrions voir ensuite une période d'accélération des ventes à l'issue de la divulgation des résultats de l'étude MyPeBS aussi bien en Europe qu'en Amérique du Nord avec aussi les résultats de l'étude WISDOM.

De plus, en 2022, Predilife a débuté la commercialisation de ses tests multipathologies « My Diseaserisk™ » auprès des entreprises, qui souhaitent en faire bénéficier leurs employés. Des offres de santé innovantes, peuvent s'inscrire notamment dans le cadre de la loi française « Santé au Travail », mais aussi dans nombre d'initiatives prises dans plusieurs autres pays afin d'améliorer la santé durant la vie professionnelle. D'ailleurs, plusieurs partenariats ont été signés dans cette optique. Si **la chaîne de parfumeries Marionnaud, aux 3 000 employés** dont 97% de femmes, fut l'une de premières entreprises à s'être engagée (octobre 2021), depuis plusieurs autres groupes l'ont rejoint dans des secteurs aussi variés que **l'agro-alimentaire, les médias, la finance : Lactalis, Groupe TF1, Allianz**.

Predilife a débuté la commercialisation de ses tests multipathologies de la même manière que le test MammoRisk® pour le sein, étant donné que la base de technologie est la même pour les deux tests ainsi que le positionnement de dépistage individualisé pour différentes pathologies. Une approche qui séduit déjà un certain nombre d'entreprises conscientes de l'importance de la santé au travail. Là encore on devrait assister à l'issue de MyPeBS à une accélération de la commercialisation de ces tests multipathologies.

En outre, un certain nombre de mutuelles cherchant à améliorer la santé de leurs assurés et ultimement de la population générale sont aussi intéressés par la plateforme de Predilife. Tout d'abord avec **NUOMA, une mutuelle de près de 50 000 adhérents**, qui s'est engagée à rembourser les bilans des prédictions du cancer du sein de ses adhérentes (avril 2022). Ainsi Nuoma Mutuelle va-t-elle proposer à ses adhérentes une évaluation personnalisée de leur risque de cancer du sein afin de les faire bénéficier d'un programme adapté de dépistage pour réduire les

diagnostics tardifs les plus difficiles à traiter le tout sur la base du MammoRisk®. Predilife va donc commercialiser ses tests auprès des adhérentes de la mutuelle Nuoma et les frais occasionnés seront donc remboursés. Les tests prédictifs sont un domaine promis au meilleur avenir et Nuoma Mutuelle souhaite être à la pointe de leur adoption. Ensuite **Mercer, acteur majeur du conseil en RH**, pour déployer les bilans de prévention multipathologies (cancers, pathologies chroniques, troubles musculosquelettiques, etc... auprès de ses 1,3 millions de d'assurés depuis les PME-TPE aux multinationales (mars 2022). Auparavant, **Allianz, premier assureur européen, qui couvre plus de 100 millions de personnes dont 5 millions en France** et Predilife ont signé en novembre 2021, un accord de partenariat pour le remboursement intégral du bilan de prédiction MammoRisk dans un premier temps pour l'ensemble des salariés et assurés.

Marsh Mercer et Predilife ont signé un premier partenariat stratégique pour le déploiement des bilans de prévention contre le cancer du sein. Le bilan sera proposé aux 3 500 entreprises que Mercer accompagne au quotidien pour les frais de santé et de prévoyance.

9.2.6 Predilife : futurs développements

L'expertise de Predilife lui permet de se projeter dans un futur relativement moyen terme et d'envisager le développement de deux types de tests : les tests multipathologies et les tests diagnostiques du type MCED (ou Multi Cancer Early Detection). Les tests multipathologies sont déjà une réalité. Toutefois l'implémentation des tests de diagnostic précoce pour plusieurs cancers très répandus au sein de la population générale et pour lesquels, les mutations héréditaires permettent d'identifier « aisément » les individus les plus à risque nécessitera la réalisation de l'essai DeepIST, qui devrait être conduit par le Pr. Suzette Delalogue de l'Institut Gustave Roussy. Pour l'instant aucune date de début d'essai n'a été donnée.

9.2.6.1 les tests multipathologies

Les maladies chroniques (ou maladies non transmissibles) sont un fardeau de plus en plus pesant pour les systèmes de santé et les individus à travers le monde. Tous les indicateurs et les estimations montrent que ce fardeau de morbidité mondiale se serait fortement accru durant les vingt dernières années passant de 46% en 2001 à près de 57 % en 2020³³. Il est donc impératif de réduire la prévalence et le fardeau des maladies chroniques, ce qui constitue une priorité mondiale. Pour les patients qui risquent de développer une maladie chronique, un diagnostic précoce peut améliorer la qualité et la durée de vie grâce à un traitement précoce. Des données récentes du CDC américain montrent que 80% des maladies cardio-vasculaires, des AVC et certains désordres métaboliques et 40% des cancers peuvent être évités en modifiant les comportements de vie³⁴. De plus toujours aux USA, « une grande majorité des employeurs (>90%) pensent que leurs coûts de soins de santé pourraient être réduits en améliorant les modes de vies »³⁵. Si la plupart des « grands employeurs » étatsuniens (70 % à 85 %) proposent certes des examens de santé de base, ils sont encore trop peu (< 25 %) à offrir la possibilité de programmes complets de santé de la population sur le lieu de travail qui comprend un dépistage complet de la santé, l'accès à des programmes d'amélioration de la santé et un environnement favorable à la santé³⁶. Avec Mydiseaserisk™, Predilife se propose de prédire chez tout individu et plus particulièrement les employés des entreprises clientes, le risque de développer ces pathologies chroniques (cancer et maladies cardiovasculaires), sur la base de critères génomiques individuels. Comme nous l'évoquons plus haut, la solution Mydiseaserisks™ est un bilan élargi intégrant une prédiction sur différents cancers notamment les plus courants : poumon, prostate, colorectal, sein. En combinant les données sur les variables génétiques (PRS) à la méthode des k plus voisins, comme pour le MammoRisk®, Predilife sera en mesure de prédire la survenue de pathologies chroniques. Comme nous l'évoquons plus haut, Predilife a vu plusieurs de ses tests être validés par un marquage CE comme ProstRisk® qui permet de prédire le risque de cancer de la prostate sur la base de biomarqueurs sanguins. Les autres tests ciblant les cancers colorectaux, du poumon et du sein ont été eux aussi marqués CE.

9.2.6.2 les tests diagnostiques du type MCED

Ces tests de détection précoce multicaner apparaissent aujourd'hui grâce notamment à des avancées scientifiques récentes comme le criblage de la population générale pour plusieurs tumeurs solides et cancers hématologiques à partir d'un prélèvement sanguin (biopsie liquide). Aujourd'hui il y a deux acteurs majeurs sur le sujet de la MCED à savoir la solution portée par GRAIL avec Illumina et le produit Galleri® qui détecte une modification de l'ADN, la présence d'un groupement chimique majoritairement apporté par l'environnement des individus, la méthylation. Exact Science qui vient de racheter pour 1,7 milliard de dollars Thrive Early Detection Corp, développeur de CancerSEEK™. Plusieurs études ont été conduites chacune avec l'une des méthodes : DETECT-A™ avec CancerSEEK® et PATHFINDER™ avec Galleri®. Ces études prospectives en utilisant entre autres des cas-témoins ont cherché à valider quatre biomarqueurs sanguins - aneuploïdie, méthylation de l'ADN, mutations et protéines - détectés par le test. Ils indiquent que le test peut détecter des cancers provenant de 15 sites organiques avec une sensibilité moyenne de 61 % et une spécificité moyenne de 98 %. Toutefois, toute chose étant égale par ailleurs, les deux tests ne sont ni équivalents, ni identiques.

³³ WHO | Nutrition [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Aug 4]. Available online: <http://www.who.int/nutrition/en/>

³⁴ Goetzel RZ, et al. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *J Occup Environ Med.* 2004;46(4):398-412. doi: 10.1097/01.jom.0000121151.40413.bd.

³⁵ Mello MM, Rosenthal MB. Wellness programs and lifestyle discrimination—the legal limits. *N Engl J Med.* 2008;359(2):192-199. doi: 10.1056.

³⁶ Linnan L, et al. Results of the 2004 National Worksite Health Promotion Survey. *Am J Public Health.* 2008;98(8):1503-1509. doi: 10.2105/AJPH.2006.100313.

9.1 Scénarios

9.1.1 MammoRisk® en B2C et B2B(2C)

Les premiers revenus provenant de MammoRisk® sont principalement générés par la France, l'Europe des 4 marchés majeurs (Allemagne, Espagne et Italie) auxquels nous rajoutons le Royaume-Uni. Puis le marché se développe vers les 23 autres pays de l'Union Européenne et vers l'Amérique du Nord et principalement les USA. Sur ces marchés, Predilife attaque en direct auprès des patientes et des médecins qui sont souvent les prescripteurs pour l'utilisation du MammoRisk®. Ainsi le chiffre d'affaires du premier semestre 2022 a été de 0,151 m€, soit + 287% et il provient essentiellement de la vente des tests en France et dans certains pays européens. Nous pensons que cette tendance devrait se confirmer voire s'accélérer, lors du second semestre.

Dans un premier temps, Predilife devrait poursuivre la commercialisation de MammoRisk® auprès d'une frange de la population pour laquelle la perspective d'un non-remboursement de l'acte n'est pas un frein à son utilisation. En effet, pour l'instant le MammoRisk® n'est pas remboursé par la Sécurité sociale française, ni par aucune autre instance européenne. Cependant, la commercialisation devrait toutefois rapporter des revenus significatifs, aussi bien en France qu'en Europe.

Predilife se base sur le nombre de femmes en Europe et aux Etats Unis dans la tranche d'âge de 40 à 74 ans (184 millions)³⁷ pour évaluer son marché à court terme. Predilife vise un marché adressable avant remboursement de 10% des femmes, en lien avec le pourcentage estimé de femmes réalisant d'elles-mêmes un dépistage individuel hors programme organisé³⁸. Le test MammoRisk® pouvant être proposé tous les 4 ans à un tarif de 200 euros, le marché sur ces zones est proche d'un milliard d'euros. Par la suite, Predilife prévoit de se développer sur le reste du monde et compte tenu de la répartition du PIB, le marché potentiel additionnel estimé par le Groupe est de l'ordre de 500 millions d'euros.

Ensuite à l'issue de la démonstration de la non-infériorité de la détermination du risque individuel de développer un cancer du sein par rapport au dépistage organisé, lors de l'essai européen MyPeBS, nous pensons que Predilife sera en mesure de finaliser ses demandes de remboursement auprès des instances des différents pays (HAS pour la France, NICE pour le Royaume-Uni, le CMS américain...)

MammoRisk	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
France	0,26	0,39	0,59	0,89	1,35	2,05	3,11	4,71	7,15	10,84
EU-4	0,02	0,51	0,78	1,18	1,79	2,71	4,11	6,23	9,45	14,33
EU-23	0,00	0,00	0,38	0,57	0,86	1,75	3,53	7,14	10,83	21,90
Amérique Nord	0,00	0,00	0,00	0,75	1,51	3,05	6,17	12,47	25,21	38,23
Total Revenus MammoRisk	0,28	0,90	1,74	3,38	5,51	9,56	16,92	30,55	52,64	85,30

Le MammoRisk® de Predilife est déjà commercialisé aussi bien en France qu'en Europe à travers notamment des KOL et en direct auprès des femmes qui souhaitent se faire tester. Toutefois, pour l'instant, l'absence de procédure de remboursement par l'Assurance Maladie peut représenter une limitation dans l'utilisation du test par le plus grand nombre. C'est pourquoi des initiatives comme celles de certaines mutuelles et assurances privées (cf. Allianz, Nuoma Mutuelle) qui ont décidé de rembourser le MammoRisk® vont dans le bon sens.

9.1.2 Mydiseaserisk™ : Tests Multipathologies et MCED

Predilife développe une approche complémentaire à la prédiction du risque individuel de cancer du sein, en réalisant non seulement des tests de score multipathologies, notamment à destination des entreprises. Predilife a déjà signé un certain nombre de partenariats avec différentes entreprises dont Marionnaud, Lactalis, le groupe TF1 ou encore Allianz.

Mydiseaserisk	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
CA EU-27	0,13	0,19	0,57	1,02	1,53	2,14	3,11	4,66	6,99	10,14
% du CA Total	-	-	-	84,38%	64,29%	58,33%	57,51%	59,18%	60,00%	59,18%
evolution %	-	-	-	-	50,00%	40,00%	45,00%	50,00%	50,00%	45,00%
CA USA+Canada	0,00	0,00	0,00	0,19	0,85	1,53	2,30	3,21	4,66	6,99
% du CA Total	-	-	-	-	35,71%	41,67%	42,49%	40,82%	40,00%	40,82%
evolution %	-	-	-	-	-	80,00%	50,00%	40,00%	45,00%	50,00%
CA Total	0,13	0,19	0,57	1,21	2,38	3,67	5,40	7,88	11,65	17,13

Cela a permis de générer, selon nos hypothèses, un CA d'environ 0,130 M€ pour le premier exercice de commercialisation. Nous sommes confiants dans la capacité de Predilife, avec des efforts de marketing satisfaisants, d'accélérer les signatures de contrat de vente ou de partenariat avec de nombreuses entreprises.

Predilife souhaite développer une approche complémentaire à la prédiction du risque individuel de cancer du sein, en réalisant non seulement des tests de score multipathologies, mais aussi des tests de détection précoce du cancer

³⁷ Estimations basées sur les données : Eurostat EU-28 et Census (USA).

³⁸ Dépistage et prévention du cancer du sein. HAS ; 2015

(MCED, Multi Cancer Early Detection). Mais au-delà cet aspect, Predilife souhaite développer des tests diagnostiques sur la base d'une biopsie liquide (prélèvement sanguin) pour les cancers les plus communs sur le modèle de ce qui a été réalisé par CancerSeek™ de Thrive Early Detection Corp. (aujourd'hui filiale d'Exact Science) ou par GRAIL Galleri™ de GRAIL (filiale d'Illumina). Nous estimons que Predilife devrait être en mesure d'initier la commercialisation de ses tests diagnostiques vers 2025 en Europe et en 2027 en Amérique du Nord. Toutefois cela dépendra grandement de sa capacité à réaliser les essais cliniques indispensables permettant notamment d'affiner les modalités de commercialisation. Ces dernières données sont fournies à titre indicatif et n'ont pas été intégrés dans notre modèle de valorisation. Elles montrent que Predilife qui doit bientôt initier une nouvelle étude clinique qui permettra d'obtenir des informations issues de prélèvements sanguins. Comme peut le voir le commercialisation ne pourrait intervenir qu'à partir de 2026-2027 pour l'Europe.

9.1.3 Une opportunité non envisagée : DenSeeMammo™

Nous pensons que ce logiciel qui a été développé par Predilife pourrait être commercialiser de manière indépendante étant donné les scores obtenus sur les appareils de mammographie du marché ainsi que l'enregistrement obtenu aux USA auprès de la FDA pour son utilisation sur des machines GE (General Electric) et Hologic. Par exemple, Hologic avait déjà réalisé un partenariat avec la société MeVis Medical Solutions AG pour développer la suite Selenia™. On estime ainsi qu'il y aurait près de 9 000 structures équipées de mammographes pour près de 39,8 millions de mammographies réalisées en Amérique du Nord. Nous avons modélisé la commercialisation du logiciel DenSeeMammo™ parallèlement à la vente du MammoRisk®. Toutefois nous ne l'avons pas intégré à la valorisation globale de la société, car aujourd'hui la société n'a pas encore, à notre connaissance, décidé de commercialiser le logiciel DenSeeMammo™ en dehors de son utilisation au sein de MammoRisk®. Cette modélisation purement indicative démontre que Predilife possède de réelles opportunités d'upside avec notamment la vente « StandAlone » de ce logiciel, qui rappelons-le est « FDA-approved ».

10 Valorisation

10.1 DCF

10.1.1 Détermination du taux d'actualisation

Le taux d'actualisation correspond au coût moyen entre le coût des fonds propres et le coût de la dette financière, et ce de manière pondérée en fonction de l'importance de ces deux ressources dans le financement global de la société. Le coût des fonds propres a été déterminé sur la base du modèle du CAPM auquel est intégrée une prime de risque Small Cap, selon la formule suivante :

$$\text{Coût des Fonds Propres} = R_f + \text{beta} * (R_m - R_f) + \text{Prime Small Caps}$$

avec R_f : taux sans risque
 $(R_m - R_f)$: prime de marché action

En effet, compte tenu de la taille de la société, nous affectons une prime de risque Small Caps au coût des fonds propres. La prime Small Caps est déterminée selon 6 critères, dont l'évaluation est factuelle et objective. L'échelle de notation pour chaque critère comporte 5 paliers allant de - - à ++. Chaque franchissement de palier ajoute 20 points de base au coût des fonds propres.

Les critères sont appréciés de la façon suivante :

Critère	Echelle de notation				
	++	+	=	-	--
Gouvernance d'entreprise³⁹	4	3	2	1	0
Liquidité⁴⁰	[66 % ; 100 %]	[33 % ; 66 %]	[15 % ; 33 %]	[5 % ; 15 %]	[0 % ; 5 %]
Taille de la marge brute (M €)	[150 ; +∞[[100 ; 150[[50 ; 100[[25 ; 50[[0 ; 25[
Rentabilité opérationnelle	[25 % ; 100 %]	[15 % ; 25 %]	[8 % ; 15 %]	[3 % ; 8 %]	[0 % ; 3 %]
Gearing] -∞ % ; -15 %]] -15 % ; 15 %]] 15 % ; 50 %]] 50 % ; 80 %]] 80 % ; +∞ %]
Risque Client⁴¹	[0 % ; 10 %]] 10 % ; 20 %]] 20 % ; 30 %]] 30 % ; 40 %]] 40 % ; 100 %]

Dans le cas de Predilife, nous obtenons la matrice suivante :

	++	+	=	-	--	Small Caps Premium
Gouvernance d'Entreprise						0,80%
Liquidité						0,60%
Taille du CA						1,00%
Rentabilité Opérationnelle						1,00%
Gearing						0,80%
Risque Client						1,00%
TOTAL						5,20%

Par conséquent, sur la base d'un taux sans risque de 2,91 % (OAT TEC 10 – source : FactSet, Agence France Trésor), d'une prime de risque de 7,2% (prime calculée par Market Risk Premia), d'un beta de 1,01, d'une prime de risque Small Caps de 5,2 % et avec un levier financier de 9,1%, de l'endettement de la société au 3 janvier 2023, le taux d'actualisation s'élève à 14,4 %.

Taux sans risque	Prime de risque	Beta	Prime Small Caps	Coût du Capital	Coût de la dette	Levier Financier	Taux d'impôts	WACC
2,91%	7,2%	1,01	5,2%	15,4%	4,9%	9,1%	25,0%	14,4%

Source : FactSet, Agence France Trésor, Fairness Finance, Market Risk Premia, Damodaran, estimations IEFM

³⁹ La qualité de la gouvernance d'entreprise est évaluée selon les quatre critères suivants : séparation des fonctions de Présidence et de Direction Générale ou fonctionnement sur la base d'un Conseil de Surveillance et d'un Directoire ; présence de membres indépendants au sein du Conseil d'Administration ou du Conseil de Surveillance ; présence de censeurs ou d'organes de contrôle ; existence de comités spécialisés.

⁴⁰ Taux de rotation du capital au cours d'une année.

⁴¹ Part de la marge brute représentée par les 5 clients les plus importants.

10.1.2 Calcul de FCF opérationnels

Notre modèle DCF est construit sur deux périodes :

- Une première période de 10 ans en 2022^E et 2031^E qui correspond au début de la commercialisation de MammoRisk[®] ainsi que la plateforme Mydiseaserisk[™];
- Une seconde période semi-explicite de 10 convergeant vers la période infinie de stabilisation des cash flows.

Les hypothèses principales du scénario sont les suivantes :

- **Chiffre d'affaires** : les ventes de MammoRisk progressent en cumulé de 97,3% entre 2023^E et 2027^E pour ensuite maintenir un rythme pratiquement constant à 45,6% de croissance après 2028 à l'issue de l'essai clinique MyPeBS et de la démonstration de la détermination du risque individuel devant le dépistage organisé. De même les ventes de Mydiseaserisk[™] progressent elles aussi dans les mêmes proportions.
- **Rentabilité opérationnelle** : Bien que l'objectif de Predilife soit d'atteindre l'équilibre opérationnel rapidement, la marge opérationnelle ne devrait devenir positive qu'en 2029E et devrait ensuite se situer en moyenne à 21% sur le période 2029^E – 2035^E. En effet, la forte croissance des ventes permettra de compenser les dépenses importantes (marketing, SG&A). Nous devrions assister à une constante amélioration de la marge opérationnelle au fil des ans.
- **Investissements** : dans ce modèle, les niveaux d'investissements ne doivent pas être assez élevés afin de maintenir le niveau d'innovation de la société.
- **Impôt sur les sociétés** : le taux d'imposition retenu est de 25%
- **Besoin en fonds de roulement** : 15% des ventes
- **Taux d'actualisation** : Nous appliquons donc dans notre modèle, un taux d'actualisation de 14,4 % (cf. plus haut).
- **Taux de croissance à l'infini** : 1,5%

Avec un taux d'actualisation de 14,4 %, nous obtenons le tableau de flux de trésorerie disponible suivant (en M€) :

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Chiffre d'Affaires	0,40	1,09	2,13	4,32	7,48	12,62	21,32	33,57	53,38	80,40
Ebit	-4,59	-4,88	-5,48	-4,98	-4,70	-3,66	-1,19	4,89	15,96	31,64
Impôts	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29
Amortissements Provisions	0,27	0,09	0,17	0,35	0,61	1,03	1,73	2,73	4,34	6,54
Investissements	-0,01	-0,03	-0,07	-0,13	-0,23	-0,39	-0,66	-1,04	-1,65	-2,49
Variation BFR	-0,13	0,15	0,13	0,24	0,46	0,61	1,05	1,33	1,14	-3,51
FCF opérationnels	-4,17	-4,38	-4,95	-4,22	-3,57	-2,11	1,22	8,21	20,08	32,47
FCF opérationnels actualisés	-4,17	-3,83	-3,78	-2,82	-2,09	-1,08	0,55	3,21	6,87	9,71

Source : Predilife, estimations IEFM

Sur la période post prévisionnelle, nous appliquons un taux de croissance à l'infini, en deux temps, et obtenons les prévisions suivantes (en M€) :

FCF actualisés 2022-2031	2,6
+ Valeur Terminale actualisée	63,3
+ Titres Financiers	0,1
+ Titres mis en équivalence	0,0
- Provisions	0,0
- Endettement financier net	-6,0
- Minoritaires	0,0
+ Reports déficitaires actualisés	2,7
= Valeur des Capitaux Propres pg (VE)	62,7
Nombre d'actions	3,662
Valeur par action (EUR)	17,13

Source : Predilife, estimations IEFM

Ainsi, la méthode d'actualisation des flux de trésorerie disponibles (« Discounted Cash Flows ») fait ressortir une valeur indicative de 62,7 M€. Toutefois considérant les besoins de financement de Predilife pour conduire sa stratégie de développement entre 2022 et 2031, que nous estimons entre 16 et 18 M€, nous obtenons une valeur des fonds propres pour Predilife à hauteur de **46 M€, soit 12,57 €/action**.

10.2 Comparables

Notre choix s'est porté sur un échantillon de sociétés actives dans le domaine du diagnostic anti-cancéreux. Toutefois, il existe relativement peu de sociétés actives sur la partie prédiction du cancer au sein de la population générale. En effet, la grande majorité des acteurs ciblent certains segments spécifiques comme la récurrence, le suivi de traitement, l'optimisation des traitements en fonction du profil génétique des tumeurs et des patients.

10.2.1 Choix des comparables

Nous avons donc choisi de constituer un premier échantillon de sociétés qui développent des produits dans plusieurs types d'indications oncologiques. Ainsi, notre échantillon se compose des sociétés (23andMe, Genetic Technologies, Exact Biosciences, Guardant Health, Myriad Genetics, Nanosttring Technologies Inc., Neogenomics Inc., MDxHealth, Invitae Inc.)

23andMe (AGDX). Introduite au NASDAQ en juin 2021, 23andMe est une société de biotechnologie américaine basée à Mountain View, qui a développé des outils pour l'analyse des génomes des particuliers. Si son premier axe de développement fut la généalogie avec l'offre « *Ancestry Personal Genetic Service* », à travers un business model de Direct-to-Consumer (DTC). Depuis la société s'est renforcée dans le domaine de la santé avec une offre couplant l'identification d'un certain nombre de gènes liés aux pathologies courantes et chroniques et des informations reliées à l'histoire génétique des individus. 23andMe génère aujourd'hui un CA de \$272 M.

Genetic Technologies (GENE). Cette société australienne de diagnostic moléculaire a développé un portefeuille de tests génomiques permettant l'identification et la stratification des patients atteints de cancer. Genetic base son outil de détermination des scores de risque sur des examens cliniques et un score de risque polygénique (PRS). En ce sens elle est très proche de Predilife, car elle cherche elle aussi définir la prédisposition d'un patient à développer un cancer dans les 5 années postérieures au test. De plus, son premier démonstrateur est dans le cancer du sein. Genetic qui en 2021 a réalisé un CA de \$0,1M, espère générer en 2022, \$6,8M.

Myriad Genetics Inc. (MYGN) est un laboratoire de diagnostic moléculaire dont le siège social est situé à Salt Lake City, dans l'Utah. La société propose : un test qui évalue le risque de cancer héréditaire (sein, ovaire, côlon, utérus, mélanome, pancréas, prostate et estomac) ; un test pour optimiser la sélection des médicaments psychotropes pour les patients en neurosciences ; un test pour évaluer l'activité de la polyarthrite rhumatoïde ; un test pour évaluer l'agressivité du cancer de la prostate ; un test pour évaluer l'agressivité du cancer du sein ; un test pour diagnostiquer le mélanome et un test pour évaluer les déficiences de réparation de l'ADN. Environ 85 % de ses revenus proviennent de tiers payeurs privés.

iCAD Inc. (ICAD), est une société étatsunienne qui est active dans le domaine de la mammographie. Elle produit des appareillages médicaux (des appareils de détection du cancer et de radiothérapie) ainsi que des logiciels pour exploiter ces images, dont l'étude de la densité mammaire. iCAD offre des solutions de détection assistée par ordinateur (CAD) et de flux de travail pour soutenir la détection des cancers du sein, de la prostate et colorectaux. Elle a choisi deux axes principaux pour son développement. Le premier est une solution de détection alimenté par l'IA pour la tomosynthèse mammaire numérique, il s'agit de l'outil ProFound AI, qui permet une détection précoce des lésions précancéreuses dans le cancer du sein par exemple. L'autre développement d'iCAD est Xoft dans le glioblastome

Volpara Health Technologie (VHT), cette société néo-zélandaise fournit des produits d'analyse d'imagerie mammaire pour la détection précoce du cancer du sein à la communauté médicale. Elle vient de racheter la société bostonienne CRA Health LLC, spécialisée dans l'évaluation des risques du cancer du sein. Cette acquisition vient compléter l'offre de Volpara sur des produits comme Volpara Analytics, une plate-forme d'analyse d'imagerie mammaire basée sur le cloud, Volpara Risk™, Volpara Scoreboard™ ou Volpara TrueDensity™ un ensemble de solutions de surveillance du cancer du sein.

Exact Sciences Corp. (EXAS). En juillet 2019, Exact Sciences en rachetant Genomic Health a créé l'une des premières sociétés de diagnostic anticancéreux globalisés. Exact Sciences regroupe aujourd'hui deux tests sanguins parmi les plus puissants (Cologuard particulièrement sensible dans le cancer colorectal et OncotypeDx test génomique). Ce qui permet à la société d'être présent sur plusieurs indications cancéreuses (sein, prostate, colorectal). En outre, elle poursuit la mise au point d'un test similaire pour le cancer du poumon et du foie. La société a son siège à Madison, WI, et entretient une relation de collaboration avec la Mayo Clinic.

Guardant Health (GH) vend un test de biopsie liquide qui analyse l'ADN tumoral dans le sang pour les patients atteints de cancer à un stade avancé, fournissant ainsi des informations sur le choix du traitement. Le test est remboursé pour le dépistage du cancer du poumon non à petites cellules par Cigna, Priority Health, plusieurs plans régionaux de Blue Cross Blue Shield et Medicare. La société a récemment lancé un produit destiné à la recherche pour identifier les récurrences de cancer et est en train de développer une version pour la détection précoce chez les personnes à haut risque.

Nanostring Technologies Inc. (NSTG) vend une plateforme de produits avec un test appelé Prosigna qui analyse le risque de récurrence chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Au 31 décembre 2018, l'entreprise comptait environ 730 systèmes installés. Prosigna est couvert par Medicare, Cigna, Aetna et Humana.

Neogenomics Inc. (NEO) exploite un réseau de laboratoires de tests génétiques axés sur le cancer aux États-Unis, en Suisse et à Singapour. Elle offre une gamme de méthodologies de test pour étudier les chromosomes et leur relation avec les maladies, détecter et localiser la présence ou l'absence de séquences d'ADN et de gènes spécifiques sur les chromosomes, mesurer les caractéristiques des populations de cellules et localiser les protéines dans les cellules.

MDxHealth SA (MDXH), est une société de diagnostic moléculaire qui développe et commercialise des tests basés sur l'épigénétique et ses modifications (influence du milieu extérieur sur les gènes). Ces tests sont destinés à améliorer le dépistage des cancers. Historiquement la société s'est construite autour d'une plateforme de tests épigénétiques, la suite ConfirmMDx™ pour le cancer de la prostate. Ensuite la société a développé une expertise dans les tests non invasifs de biopsie liquide, les produits SelecMDx™ d'abord dans le cancer de la prostate. En août dernier, MDxHealth s'est porté acquéreur de l'activité Oncotype DX® GPS (Genomic Prostate Score®) d'Exact Sciences Corporation (test et équipe marketing).

Invitae Corp. (NVTA). Invitae Corporation est une société de génétique médicale. Elle fournit des tests génétiques pour suivre les soins des patients tout au long de leur vie, depuis le diagnostic en passant par le dépistage proactif de la santé et le diagnostic, le traitement et le suivi personnalisé du cancer. La plateforme de santé numérique connectée, Invitae Digital Health est un outil d'aide à la décision aussi pour les patients que les cliniciens sur la base d'informations génomiques exploitables. La société propose des tests génétiques dans plusieurs domaines cliniques, notamment le cancer héréditaire, la cardiologie, la neurologie, la pédiatrie, l'oncologie personnalisée, les conditions métaboliques et les maladies rares.

Le tableau ci-dessous récapitule les principaux agrégats, en M€, des sociétés composant notre échantillon :

In EUR	CA 22	CA 23E	CA 24E	Ebitda 22	Ebitda 23E	Ebitda 24E	Ebit 22	Ebit 23E	Ebit 24E	RN 22	RN 23E
23andMe Holding Co.	276,5	287,9	329,7	-267,3	-280,2	-230,6	-329,8	-347,3	-319,3	-326,6	-344,2
Genetic Technologies Limited	14,5	22,6	NS	-1,5	0,5	NS	-2,0	0,3	NS	-2,0	0,3
Myriad Genetics Inc.	670,1	731,9	778,8	0,1	24,9	57,6	-34,9	-17,2	14,7	-27,1	-14,8
iCAD Inc.	28,1	38,3	57,5	-12,4	-10,4	NS	-14,2	-5,6	6,5	-14,1	-6,2
Volpara Health Technologies Ltd.	32,1	37,2	44,9	-7,5	0,8	8,6	-8,9	-2,8	4,0	-7,6	-2,5
Exact Sciences Corp.	2 035,8	2 266,6	2 595,7	-207,9	-27,4	152,4	-637,4	-477,4	-316,6	-645,6	-471,5
GUARDANT HEALTH INC.	445,3	561,3	723,8	-503,4	-441,2	-375,4	-495,3	-504,7	-461,0	-604,5	-537,9
NanoString Technologies Inc.	126,1	174,8	218,8	-102,5	-61,6	-30,3	-108,5	-68,4	-38,0	-138,2	-99,4
NeoGenomics Inc.	501,1	535,1	596,4	-58,9	-32,4	-3,2	-166,2	-139,0	-106,7	-157,8	-135,2
MDxHealth S.A.	36,3	63,0	72,3	-30,0	-23,9	-16,5	-32,0	-26,3	-22,0	-34,3	-28,7
Invitae Corp.	516,4	517,0	594,3	-368,6	-227,1	-184,1	-505,9	-374,0	-295,0	-555,0	-378,3

Source : IEFM d'après FactSet au 26/10/22

In EUR	Market cap.	Net debt 21	Minorities 21	EV
23andMe Holding Co.	570,5	-468,5	0,0	102,0
Genetic Technologies Limited	17,7	-11,1	0,0	6,6
Myriad Genetics Inc.	1 171,5	-247,5	0,0	924,0
iCAD Inc.	47,0	-33,1	0,0	13,9
Volpara Health Technologies Ltd.	87,8	-14,5	0,0	73,3
Exact Sciences Corp.	8 113,7	1 370,3	0,0	9 484,0
GUARDANT HEALTH INC.	2 620,2	441,0	20,9	3 082,1
NanoString Technologies Inc.	346,5	-97,2	0,0	249,3
NeoGenomics Inc.	1 087,7	97,5	0,0	1 185,1
MDxHealth S.A.	102,6	-37,8	0,0	64,9
Invitae Corp.	423,4	678,7	0,0	1 102,1

Source : IEFM d'après FactSet du 26/10/22

10.2.2 Valorisation

Le tableau ci-dessous détaille les principaux multiples boursiers des sociétés comparables composant notre échantillon, retraité via le sigle « NS » pour les valeurs non disponibles.

	VE/CA 22	VE/CA 23	VE/CA 24	VE/ Ebitda 22	VE/ Ebitda 23	VE/ Ebitda 24	VE/Ebit 22	VE/Ebit 23	VE/Ebit 24	PE 22	PE 23
23andMe Holding Co.	0,4	0,4	0,3	-0,4	-0,4	-0,4	-0,3	-0,3	-0,3	-1,7	-1,7
Genetic Technologies Limited	0,5	0,3	NS	-4,4	13,2	NS	-3,3	22,1	NS	-8,8	59,0
Myriad Genetics Inc.	1,4	1,3	1,2	NS	37,1	16,0	-26,5	-53,8	62,8	-43,3	-79,1
iCAD Inc.	0,5	0,4	0,2	-1,1	-1,3	ns	-1,0	-2,5	2,1	-3,3	-7,6
Volpara Health Technologies Ltd.	2,3	2,0	1,6	-9,8	87,8	8,5	-8,2	-25,9	18,4	-11,6	-34,4
Exact Sciences Corp.	4,7	4,2	3,7	-45,6	-346,6	62,2	-14,9	-19,9	-30,0	-12,6	-17,2
GUARDANT HEALTH INC.	6,9	5,5	4,3	-6,1	-7,0	-8,2	-6,2	-6,1	-6,7	-4,3	-4,9
NanoString Technologies Inc.	2,0	1,4	1,1	-2,4	-4,0	-8,2	-2,3	-3,6	-6,6	-2,5	-3,5
NeoGenomics Inc.	2,4	2,2	2,0	-20,1	-36,6	-371,3	-7,1	-8,5	-11,1	-6,9	-8,0
MDxHealth S.A.	1,8	1,0	0,9	-2,2	-2,7	-3,9	-2,0	-2,5	-2,9	-3,0	-3,6
Invitae Corp.	2,1	2,1	1,9	-3,0	-4,9	-6,0	-2,2	-2,9	-3,7	-0,8	-1,1

Le tableau ci-après montre les valorisations induites (en M€) pour Predilife en fonction des multiples appliqués sur la base des valorisations actuelles affichées par les sociétés de l'échantillon.

	CA 22E	CA 23E	CA 24E	Ebitda 22	Ebitda 23	Ebitda 24	Ebit 22	Ebit 23	Ebit 24	RN 22	RN 23
Predilife	0,4	1,1	2,1	-4,3	-4,8	-5,3	-4,6	-4,9	-5,5	-4,6	-4,9
Valorisation moyenne/Action (€)	0,58			17,80			5,33			8,87	
Moyenne	8,14										

Compte tenu de la différence entre la capitalisation boursière moyenne des sociétés composant l'échantillon de comparables retenu et celle de Predilife, nous appliquons une décote de taille, sur la base du modèle de Eric-Eugène Grena, présenté dans la note méthodologique ci-après, afin d'obtenir une valorisation plus pertinente du titre.

Appliquée à Predilife, cette méthode nous amène à mettre en œuvre une décote de taille de -22,2 % aux résultats évoqués précédemment.

Capitalisation moyenne des comparables	1 326,2 M€
Capitalisation non corrigée de la société	29,8 M€
Rapport des capitalisations	8,1%
Prime / Décote à appliquer	-22,2%

Après décote, nous obtenons les valorisations suivantes :

Valorisation Moyenne	0,45	13,84	4,14	6,90
Moyenne	6,33			

Ainsi l'approche par la méthode des multiples boursiers comparables nous amène à une fourchette de valorisation 0,45 € - 13,84 € et **avec un prix moyen par action de 6,33€, soit une capitalisation de 23,2 M€**. Sur la base d'un cours de clôture de l'action Predilife au 9 janvier 2023 de 5,80€ le titre présente selon cette approche **un upside de 9,2%**.

10.2.3 Méthodologie de la décote/prime

Compte tenu de la différence éventuelle entre la capitalisation boursière moyenne des sociétés composant l'échantillon de comparables retenus et celle de la société à évaluer, In Extenso Financement & Marché applique une décote ou une prime, inspirée du modèle de Eric-Eugène Grena, afin d'obtenir une valorisation plus pertinente de la société.

Les travaux menés par Eric-Eugène Grena – membre de la SFAF, ancien responsable du bureau d'analyse financière de BNP Paribas et directeur associé de Clinvest – ont montré le risque qu'il existe à appliquer la méthode d'évaluation par les comparables boursiers sans tenir compte de l'existence d'écarts parfois non négligeables entre la taille de la société évaluée et celle des sociétés retenues comme référentiel boursier.

Il semble donc important de procéder à une correction en calculant, le cas échéant une décote ou une prime à appliquer à la société évaluée. L'étude réalisée sur un échantillon probant a révélé une décroissance des P/E avec la taille des sociétés de l'échantillon et que la correction à pratiquer doit être du même ordre de grandeur.

La démarche que In Extenso Financement & Marché adopte consiste à :

- 1) Calculer le rapport entre la capitalisation boursière de la société à évaluer et la capitalisation boursière moyenne du groupe de comparables ;
- 2) Appliquer, selon le ratio obtenu, la décote ou la prime selon l'abaque défini par les travaux d'Eric-Eugène Grena en prenant soin de pratiquer une extrapolation linéaire entre chaque palier ;
- 3) Impacter cette décote ou cette prime sur la valorisation de la société concernée et ainsi affiner la pertinence de la valorisation par les comparables.

Rapport des capitalisations	Ajustement à appliquer	
<2%	-40%	} Décote
2%	-34%	
5%	-26%	
10%	-20%	
20%	-14%	
30%	-10%	
40%	-7%	
50%	-5%	
60%	-4%	
80%	-2%	
100%	0%	} Prime
120%	2%	
140%	4%	
150%	5%	
160%	7%	
170%	10%	
180%	14%	
190%	20%	
195%	26%	
198%	34%	
>198%	40%	

11 Synthèse des comptes

Compte de résultats simplifié

31/12 (M€)	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Chiffre d'affaires	0,1	0,1	0,4	1,0	2,3
% évolution	NS	175,5%	182,3%	161,5%	117,0%
Achats	0,0	0,0	0,1	0,4	0,8
% du CA	-58,2%	-34,7%	-34,7%	-34,7%	-34,7%
Charges de personnel	1,5	1,9	2,0	2,2	2,5
% du CA	-2851,7%	-1306,9%	-509,2%	-214,2%	-108,5%
Autres produits (charges) d'exploitation	1,2	1,8	2,5	2,8	3,6
% du CA	-2341,0%	-1246,3%	-635,0%	-262,6%	-158,8%
EBITDA	-2,4	-3,5	-4,3	-4,3	-4,6
% du CA	-4703,7%	-2450,1%	-1078,6%	-411,3%	-201,9%
Amortissements & Provisions	0,0	0,0	0,9	0,8	0,9
% du CA	-63,3%	-20,5%	-218,6%	-77,6%	-40,0%
EBIT	-2,5	-3,5	-5,2	-5,1	-5,5
% du CA	-4767,0%	-2470,6%	-1297,2%	-488,9%	-241,9%
Résultat financier	0,0	-0,2	0,0	0,0	0,0
% du CA	-78,5%	-133,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Résultat avant impôt	-2,5	-3,7	-5,2	-5,1	-5,5
% du CA	-4845,5%	-2597,4%	-1297,2%	-488,9%	-241,9%
Impôts	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
% Taux d'impôt	-11,6%	-8,0%	-5,7%	-5,7%	-5,4%
Résultat Net Part du Groupe	-2,2	-3,4	-5,5	-5,4	-5,8
% évolution	NS	53,8%	61,9%	-1,4%	7,0%
% du CA	-4282,5%	-2389,9%	-1370,7%	-517,0%	-254,8%
Nombre d'actions (en million)	3,66	3,66	3,66	3,66	3,66
BPA (EUR par action)	-0,60	-0,93	-1,50	-1,48	-1,58

Bilan – principaux agrégats

	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Immobilisations incorporelles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Immobilisations corporelles	0,2	0,1	0,4	0,4	0,4
Immobilisations financières	4,5	4,5	7,0	8,0	9,0
BFR	-0,2	-0,1	-0,2	-0,4	-0,6
% du CA	-359,1%	-46,5%	-49,8%	-35,1%	-26,0%
Dettes financières	-1,98	-2,49	-4,88	-9,90	-9,90
Trésorerie et équivalents de trésorerie	0,6	0,1	0,1	0,0	0,0
(-) Endettement net / (+) Trésorerie nette	-2,6	-2,6	-5,0	-9,9	-9,9

Tableau des flux de trésorerie – principaux agrégats

31/12 (m€)	2020	2021	2022E	2023E	2024E
CAF	-2,1	-2,4	-3,5	-5,5	-5,4
Investissements	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
% du CA	2,2%	1,8%	1,8%	1,9%	2,3%
Variation du BFR	-0,4	0,8	-0,2	0,0	-0,1
Flux de trésorerie d'exploitation net	-2,5	-1,6	-3,7	-5,5	-5,6

Ratios financiers

31/12 (€m)	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Bénéfice net par action	-0,60	-0,93	-1,50	-1,48	-1,58
% évolution	NS	53,8%	61,9%	-1,4%	7,0%
Capitalisation boursière	20,1	21,2	21,2	21,2	21,2
Valeur d'entreprise	22,7	23,8	26,2	31,1	31,1
P/E	-9,2	-9,6	-6,3	-3,9	-3,9
VE / CA	440,9	167,6	65,3	29,7	13,7
VE / EBE	-9,4	-6,8	-6,1	-7,2	-6,8
VE / ROP	-9,2	-6,8	-5,0	-6,1	-5,7
Cashflow / CA	NS	NS	NS	NS	NS
EBIT / CA	NS	NS	NS	NS	NS
RN / CA	NS	NS	NS	NS	NS
Gearing	96,3%	61,8%	138,0%	193,2%	347,6%

12 Avertissements importants

Définition des opinions et objectifs de cours de In Extenso Financement et Marché

Les opinions mentionnées par In Extenso Financement & Marché traduisent la performance absolue attendue, à un horizon compris entre 6 et 12 mois, pour chaque valeur considérée, et ce, en monnaie locale.

1. Achat fort	Le titre devrait réaliser une performance absolue supérieure à +25 %
2. Achat	Le titre devrait réaliser une performance absolue comprise entre +10 % et +25 %
3. Neutre	Le titre devrait évoluer entre +10 % et -10 %
4. Vente	Le titre devrait réaliser une contre-performance absolue comprise entre -10 % et -25 %
5. Vente fort	Le titre devrait réaliser une contre-performance absolue supérieure à -25 %

Le détail des méthodes appliquées par In Extenso Financement & Marché pour la détermination de ses objectifs de cours est disponible sur le site Internet www.genesta-finance.com.

Détection de conflits d'intérêts potentiels

Participation de l'analyste, de In Extenso et/ou de ses salariés au capital de l'émetteur	Participation de l'émetteur au capital de In Extenso	Autres intérêts financiers importants entre l'émetteur et In Extenso	Existence d'un contrat de teneur de marché ou d'apporteur de liquidité entre l'émetteur et In Extenso	Rémunération de In Extenso par l'émetteur au titre de l'établissement de la présente analyse financière	Rémunération de In Extenso par l'émetteur au titre d'autres prestations que l'établissement de la présente analyse financière	Communication de l'analyse financière à l'émetteur préalablement à sa diffusion
Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non

En qualité d'Analyste Financier Indépendant au sens du Règlement Général de l'AMF, In Extenso se réfère aux modalités administratives et organisationnelles définies par la profession, en particulier dans le respect des best practices et en matière de gestion des conflits d'intérêts. Des procédures spécifiques strictes définissent le fonctionnement interne des activités d'analyse financière au sein de In Extenso. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues sur simple demande écrite adressée à la société In Extenso quant à ces règles de fonctionnement.

Historique des opinions et objectifs de cours relatifs à la valeur au cours des 12 derniers mois

Date	Opinion	Objectif de cours
11 Janvier 2023	Initiation de couverture Achat Fort	9,76 €

Répartition des opinions

Répartition des opinions sur l'ensemble des valeurs suivies par In Extenso



■ Achat Fort ■ Achat □ Neutre ■ Vente ■ Vente Fort

Répartition des opinions sur les valeurs suivies par In Extenso au sein d'un même secteur d'activité



■ Achat Fort ■ Achat □ Neutre ■ Vente ■ Vente Fort

Répartition des opinions sur les valeurs pour lesquelles In Extenso a fourni des prestations de services



■ Achat Fort ■ Achat □ Neutre ■ Vente ■ Vente Fort

Avertissement complémentaire

Les informations présentées dans les pages précédentes restent partielles. Elles ne peuvent être considérées comme ayant une valeur contractuelle.

Cette publication a été rédigée par In Extenso et est délivrée à titre informatif. Elle ne constitue en aucun cas un ordre d'achat ou de vente de la (les) valeur(s) mobilière(s) qui y est (sont) mentionnée(s). Elle est destinée aux investisseurs professionnels et ne constitue en aucun cas une décision d'investissement. De ce fait, ni In Extenso Financement & Marché, ni ses dirigeants, ni ses employés ne peuvent être tenus responsables d'une quelconque décision d'investissement.

Les informations, estimations et commentaires exprimés dans cette étude proviennent de sources jugées dignes de foi. Toutefois, In Extenso Financement & Marché n'en garantit ni l'exactitude, ni l'exhaustivité, ni la fiabilité. Ainsi, sa responsabilité, ni celle de ses dirigeants, ni de ses employés, ne pourrait être engagée d'aucune manière à ce titre. Les opinions, appréciations, estimations et prévisions contenues dans cette publication reflètent le jugement de In Extenso Financement & Marché à la date mentionnée en première page du document, et peuvent ultérieurement faire l'objet de modifications ou d'abandons sans préavis, ni notification.

Cette publication ne peut être diffusée auprès de personnes soumises à certaines restrictions. Ainsi, en particulier, au Royaume-Uni, seules les personnes considérées comme 'personnes autorisées ou exemptées' selon le 'Financial Services Act 1986' du Royaume-Uni, ou tout règlement passé en vertu de celui-ci ou les personnes telles que décrites dans la section 11 (3) du 'Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) order 1997' peuvent avoir accès à la publication ci-présente. Celle-ci ne saurait être distribuée ou communiquée, directement ou indirectement, à tout autre type de personne. Toute personne qui viendrait à être en possession de cette publication doit s'informer et respecter de telles restrictions. De même, cette publication ne peut être diffusée aux Etats-Unis ni à ses ressortissants. La (les) valeur(s) mobilière(s) faisant l'objet de cette publication n'a (n'ont) pas été enregistrée(s) auprès de la Securities and Exchange Commission et envoyer cette étude à un résident des États-Unis est interdit.

Il est possible que In Extenso Financement & Marché ait conclu avec l'émetteur sur lequel porte l'analyse financière un contrat en vue de rédiger et diffuser une (ou plusieurs) publication(s), laquelle (lesquelles) a (ont) été relue(s) par celui-ci. Toutefois, le cas échéant, cette publication pourra être réalisée par In Extenso Financement & Marché de façon indépendante, conformément à la déontologie et aux règles de la profession.

Cette publication reste la propriété de In Extenso Financement & Marché et ne peut être reproduite ou diffusée sans autorisation préalable de In Extenso Financement & Marché.