



Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance

au capital de 6.793.136,40 euros

Siège social : 80/84 Rue des Meuniers à 92220 Bagneux
477 699 144 R.C.S. Nanterre



Le document d'enregistrement universel a été déposé le 14 avril 2022 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site internet de l'AMF (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.genomicvision.com).

CHAPITRE 5

5. APERÇU DES ACTIVITES

« Spin-off » de l'Institut Pasteur créée en 2004 par Aaron Bensimon, Genomic Vision est une société de biotechnologie qui développe et commercialise des produits et services basés sur l'analyse structurale et fonctionnelle des molécules individuelles d'ADN destinés aux marchés du diagnostic ainsi que de la médecine de précision, de la recherche fondamentale et de l'édition du génome.

La Société utilise une technologie de rupture - le « Peignage Moléculaire » - qui permet de couvrir la génomique structurale et la génomique fonctionnelle. En génomique fonctionnelle, elle permet d'étudier le cycle cellulaire, notamment l'analyse spatio-temporelle de la réplication. En génomique structurale, elle permet la visualisation directe de molécules individuelles d'ADN, pour détecter les variations structurales des génomes, à l'origine de nombreuses pathologies graves. La Société détient une licence exclusive et mondiale, consentie par l'Institut Pasteur, sur les droits de propriété intellectuelle relatifs à cette technologie et ses applications. Les plateformes et produits de Genomic Vision utilisant la technologie propriétaire du peignage moléculaire permettent à la Société de développer des applications dans différents domaines notamment ceux relevant de la médecine de précision.

GENOMIC VISION a démarré son expansion grâce au développement de tests de diagnostic in vitro dans le domaine des maladies génétiques (ex : le test FSHD pour la détection de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale), des cancers (ex : test BRCA pour les cancers du sein et de l'ovaire ; test HNPCC pour le cancer colorectal héréditaire sans polypose) et des maladies d'origine infectieuse (ex : Cancer du col de l'utérus lié au virus HPV).

Genomic Vision est basée à Bagnex. Elle a été introduite en bourse sur le compartiment C d'Euronext Paris, le 2 avril 2014 (FR0011799907 – GV).

Depuis 2016, GENOMIC VISION a développé une offre complète de services et de produits (équipements, consommables, logiciels d'analyse d'images) basée sur sa technologie de Peignage Moléculaire. Cette technologie unique et spécifique permet d'appréhender l'ADN de manière structurale et fonctionnelle. Le peignage moléculaire permet notamment d'étudier les variants structuraux du génome, la dynamique de réplication de l'ADN et la qualité de l'édition du génome.

Les applications du peignage moléculaire sont nombreuses et variées ce qui permet de positionner les produits et services de Genomic Vision à destination des laboratoires académiques, des laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie.

Afin de répondre à la spécificité des différents marchés et aux besoins des clients, la Société peut proposer soit une offre d'équipements et de logiciels d'analyse associée à la vente de consommables soit une offre de service à haute valeur ajoutée.

Les principaux axes stratégiques définis comme prioritaires, nécessitant de nouveaux financements, sont les suivants :

- Consolidation et renfort des équipes R&D, poursuite des projets en cours et élargissement du portefeuille d'applications :
 - 1/Développement de nouvelles solutions à haute valeur ajoutée répondant aux besoins des marchés suivants :
 - L'analyse et l'édition du génome, ainsi que la bio-production,
 - La recherche fondamentale et clinique principalement axée sur l'oncologie et les maladies liées au vieillissement,
 - Le diagnostic in-vitro : HPV, FSHD et autres nouveaux tests à venir.
 - 2/ Amélioration des performances de l'instrumentation pour la rendre plus accessible :
 - Développement de systèmes intégrés, depuis la préparation des échantillons jusqu'au rendu et l'interprétation des résultats,
 - Automatisation de l'instrumentation pour permettre son utilisation en routine.

- Consolidation et renfort des équipes Ventes, Supports et Marketing :
 - o Elargissement de la couverture terrain pour répondre aux besoins du marché à l'international, essentiellement Etats Unis et Europe,
 - o Signature de partenariats structurants avec des tiers afin de diversifier nos compétences et d'accélérer nos programmes.

5.1 Présentation des domaines d'expertise de la Société

La Société se concentre sur le développement et la mise sur le marché d'outils de recherche et de contrôle de qualité, basés sur l'analyse structurale et fonctionnelle du génome, à destination des sociétés pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie et des Instituts de recherche académique ainsi que d'un portefeuille de tests de diagnostic génétique de maladies rares ou de prédisposition au cancer (oncogénétique).

5.1.1 Le Peignage Moléculaire

La technologie développée par la Société, appelée Peignage Moléculaire¹, permet de visualiser les variations structurales et fonctionnelles de l'ADN. La résolution du Peignage Moléculaire permet la détection de « grands réarrangements » de l'ADN, y compris les plus complexes non détectables par les technologies conventionnelles. Cette approche unique et spécifique d'analyse du génome positionne le peignage moléculaire comme la technologie complémentaire des technologies génomiques conventionnelles.

Ainsi le Peignage Moléculaire possède des caractéristiques spécifiques qui en font une technologie à fort potentiel, particulièrement adaptée à la détection et la caractérisation des variations structurales complexes des génomes :

- Résolution : la technologie permet de visualiser et caractériser les variations structurales allant de quelques Kbp jusqu'à 1Mb.
- Analyse sur molécules uniques : le « traitement » d'un échantillon d'ADN par Peignage Moléculaire permet de fixer sur une même lamelle de verre plusieurs centaines de copies du génome d'un individu, sous la forme de molécules distinctes étirées dans la même direction.
- Visualisation directe : contrairement à d'autres techniques d'analyse de l'ADN, le Peignage Moléculaire ne requiert pas d'amplifier (c'est-à-dire de multiplier) une séquence préalablement choisie de l'ADN. La détection et l'analyse des mutations s'effectuent donc directement sur les molécules d'ADN du patient, sans transformation ni biais lié aux erreurs d'amplification.

Les caractéristiques de la technologie du peignage moléculaire présentent de plus d'autres avantages pour l'analyse spécifique des génomes :

- Vision panoramique : la résolution du Peignage Moléculaire permet d'analyser en une seule fois des régions entières du génome. Il est ainsi possible de visualiser des gènes dans leur ensemble et de les replacer dans leur contexte : régions flanquantes et adjacentes du génome, autres gènes à proximité.

¹ Source : Descriptions Science 1995- 97

- Type de variations : la technologie est capable de détecter des grands réarrangements présents dans la région ciblée du génome, sans hypothèse préalable sur la présence ou la forme de ces réarrangements.
- Multiplexage : la technologie permet d'analyser simultanément plusieurs gènes distincts en une seule analyse (ADN peigné sur une seule lamelle).
- Une portée relativement étendue : le Peignage Moléculaire permet d'accéder à une grande partie des régions du génome, même celles qui sont difficiles à analyser, notamment dans les régions riches en séquences fortement répétées.
- Sensibilité analytique : le Peignage Moléculaire permet d'obtenir sur une même lamelle plusieurs centaines de génomes issus des cellules d'un même patient. Ainsi la technologie permet de détecter les événements et variants structuraux rares, faiblement représentés parmi les génomes analysés. Les variants structuraux rares sont notamment caractéristiques de certains tissus tumoraux.

Le traitement par Peignage Moléculaire d'un échantillon issu d'un patient comprend cinq étapes :

Principales étapes de la technologie de peignage moléculaire



1. Extraction de l'ADN de l'échantillon (sang ou tissus)

La technologie du peignage moléculaire permet l'analyse structurale et fonctionnelle de l'ADN à partir de molécules de grande taille. Ainsi la technologie choisie par la Société pour l'extraction de l'ADN est basée sur l'encapsulation des cellules d'intérêt dans un gel d'agarose afin de préserver les molécules de la fragmentation et d'obtenir de longs fragments d'ADN. A la fin de cette étape d'extraction le résultat est une solution d'ADN stockée dans un réservoir et prête à être « peignée ».

Genomic Vision travaille en permanence à l'amélioration de sa technique d'extraction d'ADN de façon à mieux répondre aux besoins de ses clients. Cela passe actuellement par des projets d'optimisation des étapes des protocoles pour les rendre plus rapides mais aussi pour obtenir des fibres d'ADN toujours plus longues et donc plus adaptées à certaines applications telles que la réplication.

2. Peignage Moléculaire (fixation et étirement) de l'ADN sur des lamelles de verre spécialement traitées

Les molécules d'ADN en solution se présentent sous la forme d'une pelote. Le Peignage Moléculaire consiste à « démêler » cette pelote en plongeant une lamelle de verre spécialement traitée dans la solution d'ADN testée, puis à la retirer à vitesse contrôlée. Les molécules d'ADN en solution s'attachent par une extrémité à la surface de verre et sont étirées au fur et à mesure que la lamelle est retirée de la solution. Le procédé de Peignage Moléculaire permet ainsi d'obtenir des centaines d'exemplaires du même génome peignés sur une surface solide et de visualiser les éventuelles mutations autant de fois

qu'il y a de copies du génome sur la lamelle. Cela permet de donner une base statistique pour chaque mutation identifiée, en multipliant les observations de la même mutation, réduisant ainsi les risques d'erreur.

Cette étape-clé du processus est protégée par un brevet princeps qui couvre de nombreuses applications². Le procédé de Peignage Moléculaire est mis en œuvre grâce à un instrument propriétaire, le FiberComb. Le contrôle qualité des lamelles de peignage de même que l'amélioration constante de leur processus de fabrication est une préoccupation essentielle du personnel de Genomic Vision et constitue donc à ce titre une part importante de son activité.

3. Code Morse Génomique

La détection de différents types de réarrangements – amplifications, délétions, répétitions, inversions, translocation - est rendue possible grâce à l'utilisation de sondes pour marquer les régions génomiques d'intérêt. Le résultat final permet d'identifier la séquence d'ADN à analyser avec une combinaison de traits de couleurs différentes. Tout changement du « code-barres » fluorescent qui sera détecté par rapport au code-barres théorique indiquera la présence d'un réarrangement de cette séquence.

L'hybridation de sondes et leur détection par fluorescence sont des protocoles courants, utilisés en routine dans les laboratoires de diagnostic moléculaire. C'est par exemple la technique utilisée pour la réalisation de test de diagnostic de type FISH (fluorescence in situ hybridization), technique de référence pour l'étude des chromosomes (cytogénétique). L'originalité de la Société est :

- d'employer ce protocole sur des molécules peignées (étirées et alignées), ce qui permet une analyse à plus haute résolution que le protocole FISH ;
- d'utiliser des sondes organisées spécifiquement pour visualiser les variations structurales dans une région donnée (c'est le Genomic Morse Code ou « GMC », en français Code Morse Génomique).

Le Code Morse Génomique est un procédé propriétaire de Genomic Vision, breveté en 2006.

Genomic Vision améliore constamment les outils de design des GMC afin de les rendre plus performants, flexibles et accessibles et qu'ils répondent aux leurs besoins spécifiques des clients.

4. Acquisition des images de l'ADN marqué

La lamelle de verre sur laquelle se trouvent les molécules peignées et marquées est scannée par un microscope automatisé pour détecter les signaux fluorescents.

Le scanner FiberVision dédié spécifiquement au Peignage Moléculaire a été développé par la Société en collaboration avec le Franhauser Institut et avec ITL, société anglaise spécialisée dans le développement d'instruments de laboratoires. Le scanner FiberVision a été produit en série par ITL dès le mois de septembre 2015 puis par le fournisseur suisse Volpi en 2017. Le débit de ce nouvel instrument permet gérer des volumes de tests importants et s'adresse à des Laboratoires et Instituts pratiquant le peignage moléculaire en routine.

En 2018 a été initié le développement d'un nouveau scanner plus adapté au marché de la recherche académique. Cette plateforme plus compacte, moins onéreuse et plus versatile, permet de scanner une dizaine d'échantillons et répond ainsi aux besoins des laboratoires de Recherche Académique. Ce scanner FiberVision S a été commercialisé courant 2019 et vendu depuis à plusieurs Instituts de renom

² Voir chapitre 5.5

comme Aging Research Center - Jena, Dana Farber Cancer Institute, NIH/Florida University. La société poursuit sa stratégie de commercialisation de ses scanners.

5. Détection et mesure des signaux fluorescents ; analyse des signaux pour identifier les mutations éventuelles

A l'issue de la lecture de la lamelle dans le scanner, des milliers d'images sont collectées, dont seulement certaines contiennent des signaux pertinents pour le diagnostic. Un algorithme spécifique repère les signaux pertinents à l'intérieur des milliers d'images, les mesure et les classe. L'utilisateur valide ces signaux en vue de les inclure dans l'analyse réalisée par un logiciel d'interprétation spécifique à chaque test. Un rapport final récapitule l'analyse faite par le logiciel.

Genomic Vision développe ses propres outils bio-informatiques d'analyse des images à travers des déclinaisons du logiciel Fiberstudio.

Fin 2019, Genomic Vision a investi dans le développement d'une évolution majeure du logiciel et des applications associées. En effet grâce à l'utilisation de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage par la machine (Machine learning), ont été développés des algorithmes permettant une détection générique des signaux fluorescents, leur segmentation et leur classification. Les performances obtenues et la qualité des analyses sont meilleures avec cette nouvelle version du logiciel avec un temps d'analyse optimisé.

Des applications spécifiques à de nouveaux essais ont aussi été développées (analyses de la longueur des télomères, analyses de la réplication sur de très longues fibres d'ADN etc...) ainsi que des outils informatiques d'aide au contrôle qualité.

Compétition

La Société s'appuie sur la technologie du Peignage Moléculaire qui permet l'analyse dynamique de l'ADN notamment indispensable pour l'étude directe du stress de la réplication ainsi que l'analyse structurale des réarrangements complexes. Cette technologie du peignage moléculaire fait partie de la famille des technologies de « cartographie optique » (optical mapping) de l'ADN³.

A ce jour, plusieurs sociétés américaines ont développé des technologies de cartographie optique de l'ADN ou des technologies permettant l'études des variants structuraux complexes de grande taille cependant la technologie de peignage moléculaire développée par Genomic Vision a l'avantage de pouvoir détecter des évènements extrêmement complexes et rares non identifiés par d'autres technologies.

Technologies basées sur la « cartographie optique » (optical mapping) de l'ADN :

- OpGen Inc., société fondée en 2002 et basée dans le Maryland, a développé une technologie de cartographie complète du génome (« Whole Genome Mapping ») ;
- BioNano Genomics Inc. a développé une technologie d'étirement de l'ADN permettant de cartographier le génome et visualiser des variations structurales commercialisée pour des applications de recherche et implémentée dans une plateforme appelée Saphyr ;

Nabsys Inc., société basée dans l'état de Rhode Island, a développé une technologie de cartographie de l'ADN à haute résolution appelée Positional Sequencing, qui s'appuie sur des nano-détecteurs électroniques.

³ Source : Michal Levy-Sakin, Yuval Ebenstein, Current Opinion in Biotechnology, 2013, 24:690-698

- Pathogenetix Inc., société basée dans le Massachusetts, a développé une technologie de lecture de l'ADN, le Genome Sequence Scanning™, destinée au génotypage, principalement de pathogènes, commercialisée actuellement pour des applications industrielles (sécurité alimentaire, microbiologie industrielle, etc.).

Technologie permettant d'analyser les variants structuraux

- 10X Genomics, société basée en Californie, a développé une technologie d'analyse de l'ARN et de l'ADN. Elle est présente dans plusieurs domaines d'applications.
- Nanostring Technologies, société basée dans l'état de Washington, a développé une technologie basée sur le Digital Molecular Barcoding qui permet de mettre en évidence des interactions moléculaires en trois dimensions
- Pacific Biosciences of California, société basée en Californie, a développé une technologie SMRT pour le séquençage de long reads ;
- Biorad : société basée dans l'état de Californie, commercialise une plateforme basée sur la technologie de droplet digital PCR permettant l'identification de certains variants structuraux.

5.1.2 Les produits existants commercialisés

5.1.2.1 Marché Recherche académique et Clinique (Instituts de Recherche Fondamentale, Sociétés pharmaceutiques, Sociétés de Biotechnologie)

a) Solutions d'analyse de la réplication de l'ADN

Observable à l'occasion de la division cellulaire, le processus de réplication permet de mettre en évidence de phénomènes tels que la prolifération anormale des cellules dans les cancers. Aujourd'hui, tant les laboratoires de recherche académique que les sociétés pharmaceutiques sont à la recherche de technologies performantes permettant d'interpréter avec précision la dynamique de réplication.

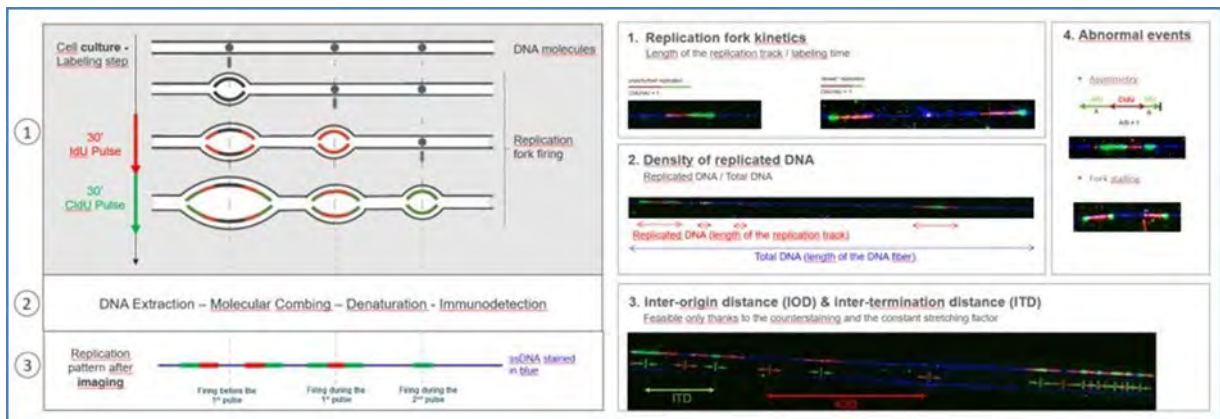
Les solutions proposées par la société (Système intégré ou prestations de service) permettent d'analyser le processus de réplication avec des images en haute définition tout en donnant une information précise sur sa dynamique. Contrairement aux approches basées sur le séquençage haut débit qui donnent une analyse moyennée de la réplication masquant la variabilité intercellulaire, le Replication Combing Assay ou « RCA » permet de s'affranchir de ce biais en analysant des molécules d'ADN répliquatives individuelles et d'évaluer ainsi l'effet stochastique.

Les solutions d'analyse de réplication de l'ADN de la société sont utilisées le plus fréquemment lors des phases précoces de développement d'un médicament pour sélectionner de nouvelles molécules, en fonction de leur effet sur la réplication de l'ADN.

La société s'est imposée sur ce type d'études, en vendant ses systèmes et consommables à des instituts de recherche de renom et dans le cadre de contrats de prestation avec des laboratoires pharmaceutiques. Elle a ainsi accumulé un très grand nombre de données, lui assurant une place unique dans la compréhension de la régulation de la réplication.

Les données de réplication de l'ADN sont notamment importantes pour suivre l'effet de nouvelles molécules considérées comme le futur en médecine de précision dans le management des cancers avancés et résistants à toute ligne de traitement.

Paramètres quantitatifs et qualitatifs de l'analyse de la réplication

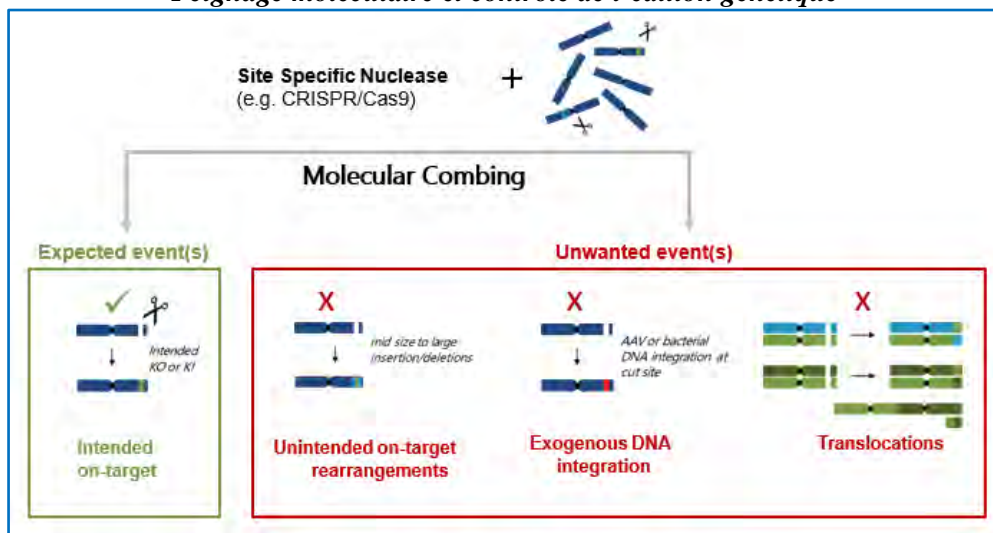


b) Solutions pour le contrôle de l'édition du génome

Les modifications ciblées du génome ou ingénierie/édition du génome (Gene editing) sont un des enjeux majeurs des biotechnologies de demain. La découverte du système CRISPR/Cas9 puis son utilisation pour modifier le génome de manière ciblée, a révolutionné l'ingénierie du génome. Les applications potentielles de cet outil sont nombreuses et incluent des domaines très variés tels que le domaine médical ou agroalimentaire nécessitant désormais le développement de méthodes puissantes permettant de vérifier la qualité des produits développés à partir de l'édition du génome.

Compte tenu de sa haute sensibilité et de l'absence de biais d'amplification, le peignage moléculaire est une technologie qui s'avère performante et intéressante dans le contrôle et l'optimisation de ces nouvelles technologies de modification du génome.

Peignage moléculaire et contrôle de l'édition génétique



5.1.2.2 Marché diagnostic *in vitro*

a) Le test FSHD

La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) est une affection neuromusculaire d'origine génétique, qui entraîne des faiblesses motrices au niveau des muscles du visage, de l'épaule et du bras. La maladie

se caractérise par une destruction progressive des fibres musculaires. S'en suit une diminution du volume et de la force musculaire.

Il existe deux formes de la pathologie : FSHD1 et FSHD2.

La forme FSHD1 est présente chez environ 95% des patients et l'anomalie génétique de la FSHD1 a été cartographiée pour la première fois en 1990 par des chercheurs de l'université de Leiden aux Pays-Bas.

La maladie est due à une anomalie située sur le chromosome 4 dans une région appelée D4Z4. Cette région chromosomique est constituée de nombreuses répétitions d'une séquence d'ADN : entre 11 et 100 répétitions de cette séquence sont présentes chez un individu sain, et entre 1 et 10 chez les individus atteints de FSHD1 (source : Association Française contre les Myopathies). Des mutations dans un autre gène localisé sur le chromosome 18, appelé SMCHD1, sont responsables des 5% restants représentant la forme FSHD2.

Les traitements actuels (type kinésithérapie, physiothérapie, etc.) sont essentiellement symptomatiques et visent à prévenir ou à retarder l'apparition de complications. Une fois le diagnostic établi, la surveillance est annuelle, sauf pour les cas précoces où elle est plus fréquente.

La suspicion de la maladie commence généralement lors d'un examen clinique classique et le diagnostic est par la suite confirmé par un test génétique. Le test génétique est utilisé depuis les années 1990. La seule technique disponible jusqu'à présent était le Southern Blot. Les taux de tests positifs varient largement (de 20% à 38%), en fonction du protocole général de diagnostic et des conditions de prescription du test. Dans les cas où les résultats du test par Southern Blot sont ambigus ou négatifs, les cliniciens s'accordent à dire que certains des tests sont très probablement des faux négatifs.

En collaboration étroite avec l'hôpital de La Timone à Marseille, la Société a développé le test FiberVision® FSHD.

A ce jour, le test est utilisé en routine dans cet hôpital.

En Europe, la Société a déclaré que son test FSHD Combing est conforme aux exigences de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro et a apposé le marquage CE-IVD sur son test depuis août 2013. Le processus de marquage CE-IVD du test FSHD a été mis à jour en mars 2019 à la suite d'optimisation de l'utilisation des sondes et de l'amélioration du logiciel d'analyse.

Le processus de marquage CE-IVD du test FSHD Combing est en cours de réalisation sur le nouveau scanner Fibervision S.

Pour les Etats-Unis, ce test bénéficie du statut Laboratory Developed Test validé par un laboratoire clinique.

Le test FSHD de Genomic Vision qui reprend la technique dite de « peignage moléculaire » permet une visualisation directe des zones de l'ADN responsable de la maladie.

La technique de peignage moléculaire nécessite plusieurs étapes.

- a) Une étape de préparation des fibres ADN qui vont être hybridée à des sondes développées par Genomic Vision qui permettront la visualisation des zones recherchés.
La zone de prévalence est la zone D4Z4.
Les zones recherchées sont 4qA, 4qB et 10qA, 10qB.

Zones cibles du test FSHD



- b) Une étape de visualisation par microscopie grâce au Scanner FiberVision développé spécifiquement pour le peignage moléculaire.

Ce test est commercialisé par la Société en Europe principalement dans les grands centres de référence pour la génétique, et aussi en Chine par l'intermédiaire d'AmCare.

5.1.3 Les produits en développement

La Société mène différents projets de développement technologiques et de découverte de biomarqueurs sur des applications à haut potentiel, dans les domaines de la Recherche en Sciences de la Vie, ainsi que du Diagnostic In Vitro.

5.1.3.1 Recherche académique et clinique

- a) *L'étude de la Réplication de l'ADN : Replication Combing Assay (RCA)*

Les performances du produit RCA sont en évolution constante afin de proposer des solutions toujours plus performantes et d'accroître l'avantage compétitif de la technologie dans le domaine de la Réplication de l'ADN.

Une version V2 du logiciel FiberStudio RCA a été validée en 2019 et implémentée sur la plateforme de services EasyScan. Cette nouvelle version possède des performances de détection significativement améliorées, en termes de sensibilité notamment. La reproductibilité et répétabilité des mesures de vitesse de réplication a été validée sur des lignées cellulaires de référence.

FiberStudio RCA évoluera avec les développements du protocole de façon à permettre l'analyse des distances inter-origine et terminaison (IOD/ITD) sur des fibres d'ADN « géantes » par exemple.

Le développement d'un nouveau scanner le FiberVision S plus adapté au marché de la recherche académique a été finalisé. Cette plateforme plus compacte, moins onéreuse et plus versatile, permet de scanner une dizaine d'échantillons et répond ainsi aux besoins des laboratoires de Recherche Académique.

L'ensemble de ces développements permettront de positionner la technologie comme référence pour les Instituts de recherche académique et les sociétés pharmaceutique, s'intéressant aux problématiques de réplication de l'ADN.

b) Outil de contrôle qualité du génome : Biomanufacturing / Gene Editing

Dans le cadre de services « GMC on Demand », deux grands axes prioritaires de développement ont émergé : le contrôle qualité de souches cellulaires pour la Bioproduction (Biomanufacturing) de protéines recombinantes, et le contrôle qualité à très haute sensibilité des modifications ciblées du génome (Gene Editing) ou de ses potentiels effets indésirables.

Biomanufacturing

Dans le cadre de collaborations potentielles avec des industriels clefs du marché de la Bioproduction, la Société a débuté fin 2018 une étude de faisabilité ou preuve de concept permettant de valider l'intérêt du Peignage Moléculaire pour la caractérisation de lignées cellulaires bioproductrices de protéines recombinantes. Les résultats de l'étude de faisabilité ayant été très positifs, la société a conclu en 2019 un accord de collaboration avec une compagnie pharmaceutique de renommée internationale (Sanofi) et signé depuis des contrats de prestation avec plusieurs sociétés impliquées dans le domaine de la bioproduction.

Gene Editing

Les modifications ciblées du génome ou ingénierie/édition du génome (Gene editing) sont un des enjeux majeurs des biotechnologies de demain. La découverte du système CRISPR/Cas9 puis son utilisation pour modifier de manière ciblée le génome humain ainsi que le génome d'organismes variés de nombreux autres types de cellules, tels que les bactéries les plantes ou les animaux, a révolutionné l'ingénierie du génome. Ce « couteau suisse génétique », est un procédé de modification du génome qui est désormais utilisé en routine.

Les applications potentielles de cet outil sont nombreuses et incluent des domaines très variés tels que le domaine médical ou agroalimentaire. Cette nouvelle démocratisation de l'ingénierie du génome nécessite le développement de méthodes puissantes permettant de vérifier l'efficacité et la spécificité des modifications génétiques induites.

L'intérêt du Peignage Moléculaire comme outil de contrôle qualité du Gene Editing a été démontré initialement lors d'une collaboration de recherche avec Editas Medicine. L'avantage de la technologie sur ce domaine en particulier repose essentiellement sur l'absence d'amplification de l'ADN avant analyse (aucune mutation engendrée lors de la préparation de l'échantillon), et la capacité à détecter, avec une sensibilité très élevée, tout type d'évènements, attendus ou non, et potentiellement très rares. La plupart de ces évènements indésirables rares seraient éliminés par des techniques de type séquençage du fait des données trop peu fréquentes pour être statistiquement fiables. Enfin, les modèles de foie de souris étant largement utilisés en Gene editing, des travaux permettant l'élaboration d'un protocole fonctionnel d'extraction d'hépatocytes à partir de foie de souris ont été menés avec succès

L'ensemble de ces travaux a permis d'aboutir depuis 2019 à des prestations récurrentes de services auprès de plusieurs grands acteurs du Gene Editing.

De plus, afin de positionner le peignage moléculaire comme une des méthodes de référence permettant de contrôler la qualité des produits issus du gene editing, depuis 2019 Genomic Vision participe activement au consortium de gene editing NIST. Le NIST est un consortium qui réunit les experts de la recherche académique, de l'industrie et des agences gouvernementales (FDA) afin de valider les méthodes et standards qui seront utilisés pour vérifier la qualité des produits développés à partir des techniques de Gene Editing.

c) Autres domaines d'application : Agronomie et Agroalimentaire

Le peignage moléculaire peut aussi être utilisé dans le domaine de la recherche végétale et agronomique.

La plupart des végétaux ont un génome complexe, polyploïde avec de multiples séquences répétées difficilement analysable par les méthodes génomiques conventionnelles. Le peignage moléculaire a l'avantage de pouvoir être utilisé pour analyser de l'ADN issu d'organismes vivants variés quel que soit la complexité de leur génome.

5.1.3.1 Diagnostics *In Vitro*

a) *Le cancer du col de l'utérus*

Le cancer invasif du col de l'utérus est une pathologie d'étiologie virale qui met en général plus de 10 ans à se développer depuis la primo-infection par un papillomavirus humain (HPV) à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection. Compte tenu notamment de sa vitesse d'évolution et de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, ainsi que de tests de dépistage et de diagnostic acceptables par la population et enfin de stratégies de traitement disponibles, le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal au dépistage d'après les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Des analyses épidémiologiques ont mis en évidence que près de 100% des patientes atteintes du cancer de col de l'utérus étaient positives à une infection par le papillomavirus humain (HPV)⁴. Les HPV sont des virus communs pouvant infecter la peau et les muqueuses. Il en existe plus de 200 types, dont environ 40 peuvent infecter les organes génitaux de l'homme et de la femme. La plupart de ces types HPV sont dits de « bas risque », car ils ne sont pas associés au cancer, mais 14 types dits à « haut risque » (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) sont responsables de près de 90% des cancers du col de l'utérus⁵. 90% des infections par HPV sont transitoires et le virus est naturellement éliminé par le système immunitaire dans les deux ans suivant la contamination. Pour les 10% restants, l'infection est persistante et peut entraîner des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse du col. Cette persistance s'accompagne généralement de l'intégration de l'ADN du virus dans l'ADN des cellules infectées de la patiente. La progression de la maladie est lente et 10 ans peuvent s'écouler avant que le cancer ne se déclare. 90% des cas persistants sont porteurs des virus HPV16 ou HPV18.

Le cancer du col de l'utérus est le 4ème cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein, celui du poumon et le cancer colorectal. Les statistiques de l'organisation mondiale de la santé (WHO) indiquent qu'en 2018 il y a eu 570000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus soit 6.8% des cancers féminins. 90% des décès ont lieu dans les pays à faibles revenus. Les statistiques concernant les USA (ACS) montrent une incidence de 7.3/100000 et une mortalité : 2.3/100000. En France, il y a en moyenne 3000 nouveaux cas de cancer par an et environ 1000 décès (données collectées au congrès Eurogin 2019).

A ce jour, il n'existe pas de moyen de stratifier les patientes positives aux tests HPV. Les tests HPV développés par Qiagen (Hybrid Capture), Hologic (Cervista HPV HR) Roche (Cobas 4800) et bien d'autres détectent l'infection par HPV c'est-à-dire la présence ou non de l'ADN du virus au niveau du col. Cependant, la majorité des infections par HPV sont transitoires et n'entraînent pas de lésions cancéreuses. L'intégration de l'ADN du virus HPV dans l'ADN de la patiente pourrait être un marqueur de risque beaucoup plus spécifique et efficace que la simple détection de l'infection. A ce jour, le test APTIMA d'Hologic et le test NucliSENS EasyQ HPV de BioMérieux détectent de manière indirecte l'intégration de l'ADN du virus HPV dans l'ADN de la patiente⁶.

L'objectif de la Société est d'analyser directement l'intégration de l'ADN du virus. L'analyse, basée sur la technique du Peignage Moléculaire, pourrait à terme également permettre d'identifier les sites d'intégration du virus⁷. Par ailleurs, dans le cadre de l'étude clinique, une corrélation sera recherchée

⁴ Source: Walboomers et al., JPathol.1999;189:12-19

⁵ Source: WHO).

⁶Source : Ratnam S. et al. J. Clin. Microbiol ; 2011 vol. 49 no. 2 557-564 ; sous le lien <http://jcm.asm.org/content/49/2/557.long>

⁷ Source Herrick et al., Cancer Research 2005; Conti et al., Gene, Chromosomes & Cancer, 2007

entre le nombre d'intégration du virus par génome et le stade d'avancement de la pathologie. Cette approche se différencie des approches existantes car elle détecte l'intégration du virus, et pas seulement sa présence.

Il s'agit donc pour Genomic Vision d'évaluer et de valider statistiquement si l'intégration du virus HPV dans le génome humain constitue un biomarqueur de la sévérité des lésions cervicales (évaluation diagnostique) et/ou de leur évolution clinique (évaluation pronostique).

Un tel biomarqueur permettrait d'aider les praticiens à améliorer la prise en charge des patientes et à effectuer un « tri » plus pertinent des patientes de façon à réduire le nombre de colposcopies inutiles, éviter les « sur-traitements » des lésions qui régresseraient spontanément et cibler plus efficacement les lésions nécessitant un traitement.

Afin d'identifier, d'évaluer et valider un tel biomarqueur, 2 études cliniques de corrélation ont été mise en place depuis 2015 :

- l'étude IDAHO (Intégration De l'ADN des HPV Oncogènes) en partenariat avec 8 autres centres hospitaliers français.
- l'étude EXPL-HPV-002 réalisée dans 2 centres de République Tchèque avec l'aide d'une CRO locale (Prague Clinical Services) pour les activités de monitoring, réglementaires, logistique, data management et statistiques.

Ces 2 études sont des études prospectives, multicentriques, menées en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (ICH-GCP).

➤ Etude clinique HPV IDAHO :

Entre décembre 2015 et décembre 2018, 387 patientes ont été incluses.

Une analyse statistique intermédiaire sur la population disponible a montré que le pourcentage de patientes présentant au moins une intégration du virus HPV est plus important dans les stades histologiques précancéreux. La valeur médiane du nombre d'intégration par génome est légèrement supérieure chez les patientes de haut grade par rapport aux patientes de bas grade.

➤ Etude EXPL-HPV-002 :

Entre juin 2016 et mai 2018 688 patientes ont été incluses dont 410 patientes porteuses d'un virus HPV à haut risque. Cette étude comprend deux phases, une phase transversale (dite diagnostique) et une phase longitudinale (dite de suivi)

La Phase transversale (ou diagnostique) a pour objectif principal l'étude de la corrélation entre l'intégration des génomes HPV-HR détectée par peignage moléculaire et la sévérité des lésions cervicales

Les résultats de la partie transversale de cette étude ont fait l'objet de plusieurs présentations (Eurogin en décembre 2018, American Association for Cancer Research et American Association of Colposcopy en avril 2019 ainsi que d'une publication dans le journal « Czech Gynecology » en avril 2019)

Ces résultats, très prometteurs, montrent que :

- La moitié des femmes présentant une analyse histologique normale ont au moins une intégration du virus HPV. Ce pourcentage augmente dans les stades histologiques plus avancés.
- Le nombre d'intégration du virus HPV par génome humain augmente d'un facteur 10 chez les patients montrant des lésions cancéreuses.

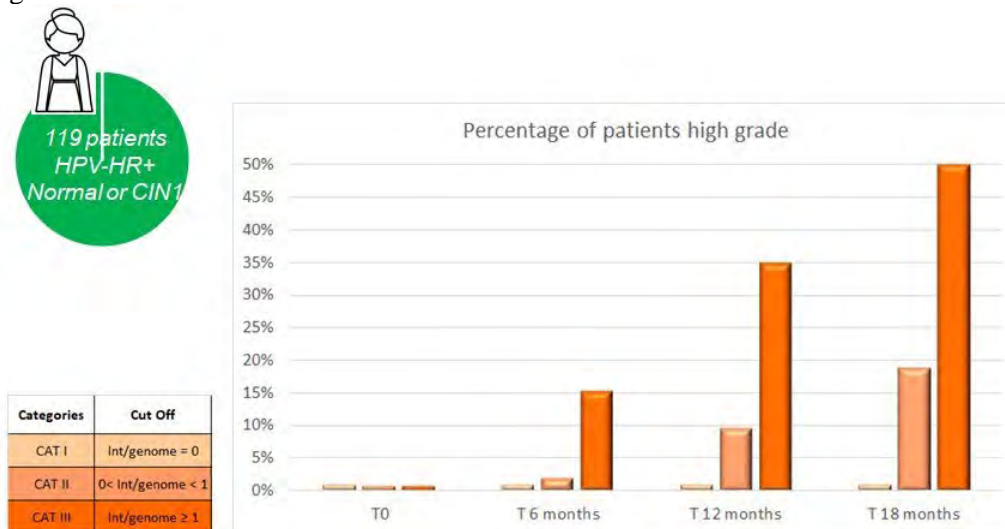
La mesure de l'intégration du virus serait donc un biomarqueur fiable qui permettant de différencier de manière significative les sujets sains des patientes présentant des lésions cervicales précancéreuses ou des cancers.

Nous avons proposé un modèle de stratification des patientes en fonction de la quantité de virus intégré dans le but d'aider au triage des patientes et pour améliorer leur prise en charge. Ce modèle permet d'extraire une information sur le risque de lésions en fonction de la catégorie liée au nombre de virus intégrés par génome.

Categories	Cut Off	Probability of lesions	Relative Risk factor
CAT I	Int/genome = 0	28,57%	1
CAT II	Int/genome < 1	59,39%	2,08
CAT III	Int/genome ≥ 1	70,21%	2,46

La phase longitudinale (phase pronostique) a pour but de répondre aux objectifs secondaires suivants : l'association entre intégration des génomes HPV-HR détectée par peignage moléculaire et évolution des lésions cervicales, la clairance virale et le génotype viral.

La partie pronostique (longitudinale) de l'étude EXPL s'achèvera en mai 2021. Nous avons fait une première estimation du potentiel pronostique du marqueur d'intégration du virus dans l'ADN et avons déterminé l'évolution de la classification histologique au cours du temps. Le résultat obtenu est présenté dans la Figure suivante :



Nous voyons que les patientes classées dans la catégorie présentant le taux d'intégration du virus le plus fort ont tendance à évoluer plus fréquemment vers un stade haut grade que les patientes des autres catégories. Ce résultat ferait de la mesure du niveau d'intégration du virus HPV un potentiel biomarqueur pronostique.

Sur l'année 2019, nous avons introduit une approche Intelligence Artificielle dans plusieurs projets chez Genomic Vision. Pour le projet HPV, nous avons utilisé des outils de « Machine Learning » pour approfondir le « data mining » de notre étude clinique et améliorer notre biomarqueur.

De nombreuses informations sont collectées dans l'étude EXPL incluant l'âge, les traitements, la cytologie, la colposcopie, le génotypage, l'analyse par peignage moléculaire etc... Toutes ces variables, présentes dans la base de données clinique de l'étude, ont été utilisées pour réaliser une analyse par « Machine Learning » afin de classer les patients par groupe histologique.

Biomarker 9 predictors

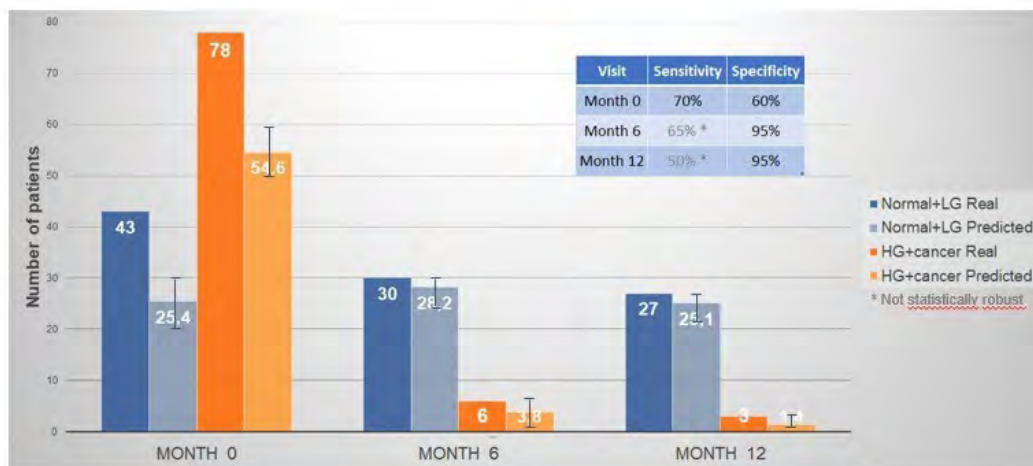
- HPV Genotype (16, 18, 52 etc...)
- Hormonal Contraception (Yes/No)
- Smoker (Yes/No)
- Age
- Integration per Genome
- Molecular Combing data 2
- Molecular Combing data 3
- Molecular Combing data 4
- Molecular Combing data 5

Nous avons pu identifier un biomarqueur très prometteur composé de 9 « prédicteurs », capable de prédire la sévérité et l'évolution potentielle des lésions après infection par un virus HPV haut risque.

Ce biomarqueur est constitué de variables liées au génotype du virus, à la prise d'une contraception hormonale ou non, au tabagisme et à l'âge de la patiente combinées à 5 variables tirées du peignage moléculaire, dont le nombre d'intégration du virus par génome.

Les résultats de ces recherches ont fait l'objet d'une présentation au congrès international Eurogin en décembre 2019 à Monaco.

Nous avons calculé les performances de sensibilité et spécificité de ce biomarqueur à T0 (diagnostique) ainsi qu'à T6 mois et T12 mois (pronostique). Les résultats préliminaires sont présentés dans le graphique suivant :



A T0, le biomarqueur arrive à prédire le statut normal ou LG de 25 patientes sur 43 et le statut haut grade ou cancer pour patientes 55 patientes sur 78. Cela correspond à une sensibilité de 70% et une spécificité de 60%. Ces valeurs sont prometteuses mais pourront être améliorées par approfondissement de la technique de machine learning et d'évaluation. Pour ce qui est du pronostique à 6 mois et 12 mois, la quantité de patientes « malades » est trop faible pour faire un calcul fiable mais en ce qui concerne les patientes normales ou bas grades, le biomarqueur les classe correctement dans 95% des cas.

La collecte des données et des échantillons des visites de suivi se poursuit. Le travail de recherche du meilleur biomarqueur multi-variables utilisant les données de peignage moléculaire est toujours en cours.

b) L'étude des Télomères

Les télomères sont des unités répétitives d'ADN non codante aux extrémités des chromosomes des vertébrés. Dans les cellules somatiques humaines, les télomères couvrent généralement entre 5 et 15 kb, selon l'âge, le tissu et le type de cellule. Les télomères empêchent les extrémités chromosomiques d'être reconnues comme des cassures d'ADN, en se liant aux protéines et en formant une structure télomérique spécialisée appelée boucle T. Au cours de chaque division cellulaire, les télomères sont susceptibles de raccourcir. Les cellules qui atteignent des télomères extrêmement courts se rapprochent de la mort cellulaire, de la sénescence. Cependant, les cellules souches embryonnaires ou les cellules cancéreuses peuvent surmonter la sénescence en protégeant le raccourcissement de la longueur des télomères et ainsi acquérir l'immortalité.

La population humaine présente une hétérogénéité de la longueur des télomères, qui est impliquée dans de nombreuses maladies liées à l'âge, notamment l'arthrite, le diabète, l'infertilité, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives. Des syndromes rares comme la fibrose pulmonaire, l'insuffisance médullaire, l'anémie aplasique et la leucémie myéloïde aiguë, pour n'en citer que quelques-uns, sont également liés à un raccourcissement sévère de la longueur des télomères. En conséquence, des méthodes robustes de mesures, précises et reproductibles de la longueur des télomères pour prédire éventuellement l'apparition de certaines pathologies génétiques chez l'homme sont extrêmement importantes.

À l'heure actuelle, plusieurs méthodes sont utilisées afin d'évaluer la longueur des télomères.

Nous ne mentionnerons pas dans ce paragraphe l'ensemble de ces méthodes, mais nous retiendrons que la principale limitation de la majorité de ces techniques est qu'elles fournissent des longueurs moyennes de l'ensemble des télomères dans le génome et non une véritable mesure « physique » de leur longueur et sur chacun des chromosomes.

Genomic Vision a développé une nouvelle approche utilisant sa technologie du peignage moléculaire, couplée aux algorithmes d'intelligence artificielle (AI) pour la mesure physique des télomères. Cette nouvelle approche, sans précédent, permet une mesure précise de la longueur physique de l'ensemble des télomères de la cellule. Télomizer a été lancé avec succès sur le marché courant 2021. Ce nouveau service offre à ses clients une étude précise de la longueur des Télomères.

Les études se poursuivent afin d'optimiser la mesure de la longueur de télomères de façon individuelle pour chacun des chromosomes. Genomic Vision pourra ainsi explorer et corrélérer la longueur des télomères à différentes pathologies, maladies génétiques et phénomènes de vieillissement cellulaires.

5.2 Les marchés principaux de la Société

La Société se repositionne dans le cadre de sa nouvelle stratégie sur trois principaux marchés.

En premier lieu, sur le marché de la recherche et plus particulièrement dans le domaine du cancer. Ce marché regroupe la recherche académique dont l'objectif est la compréhension des mécanismes moléculaires et la recherche clinique pour la mise en évidence de nouvelles thérapies. Genomic Vision a en effet développé une offre de services et de produits (équipements, consommables, logiciels d'analyse d'images) complète basée sur sa technologie de Peignage Moléculaire pour étudier la réplication de l'ADN et la longueur des télomères de plus en plus analysée en oncologie.

Le second marché auquel la société s'adresse est le contrôle qualité de l'édition du génome à destination des laboratoires académiques, des laboratoires pharmaceutiques et des sociétés spécialisées dans l'édition du génome.

Enfin, la Société poursuit sa progression sur le marché des tests de diagnostic in-vitro en se concentrant sur la commercialisation du test FSHD, le développement du test HPV tout en restant ouverte d'une part aux autres tests déjà développés BRCA et HNPCC, d'autre part à de nouveaux développements.

5.2.1 Le marché de la recherche fondamentale et clinique pour les industries des Sciences du Vivant (LSR)

En 2016, la Société a initié l'exploration des opportunités stratégiques de développement dans le secteur des outils de recherche en Sciences de la Vie.

En effet, le peignage moléculaire associé au Genomic Morse Code développé par la Société permet d'une part l'analyse structurale de l'ADN mais également l'analyse de la dynamique des processus de réplication de l'ADN.

Le marché de la recherche en Sciences de la Vie se subdivise comme suit :

- Laboratoires de recherche fondamentale
- Recherche clinique / translationnelle
- Recherche au sein des laboratoires privés de biopharmacie et des sociétés de biotechnologie
- Recherche dans les entreprises privées de diagnostic

La société propose aux Instituts de recherche ainsi qu'aux sociétés de biotechnologies, et aux sociétés pharmaceutiques, des solutions « sur-mesure » reposant sur le peignage moléculaire pour l'analyse des larges régions du génome (Genomic Morse Code « à la demande ») et l'analyse de la dynamique de réplication de l'ADN.

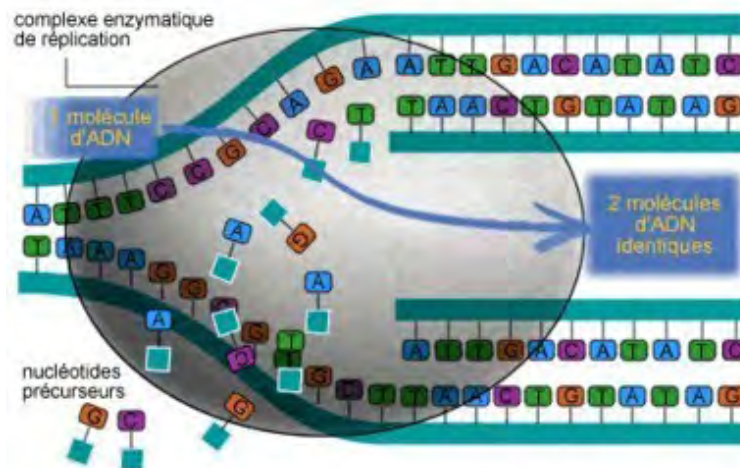
5.2.2 Le marché de la réplication, des processus de réparation des dommages de l'ADN et de la caractérisation des tumeurs

La réplication de l'ADN, est le processus au cours duquel l'ADN est synthétisé

Le processus est complexe et nécessite plusieurs étapes de la copie de l'ADN via l'ADN polymérase jusqu'à la formation d'un brin complémentaire. Ce mécanisme permet d'obtenir, à partir d'une molécule d'ADN, deux molécules identiques à la molécule initiale.

Le processus de réplication de l'ADN est impliqué dans les processus de réparation de l'ADN ainsi que dans les processus de division cellulaire appelé mitose pour les cellules somatiques et méiose pour les cellules germinales.

Réplication de l'ADN



La mitose est un processus dit semi-conservatif et permet la production de cellules filles identiques aux cellules mère et ainsi transmettre l'information génétique.

Il existe également des erreurs dans la réplication qui sont en grande majorité corrigées par des processus de sauvegarde et de réparation, notamment avec l'activité exonucléase.

Cependant certains facteurs dits « mutagène » peuvent augmenter drastiquement le nombre d'erreurs et ainsi favoriser le stress réplcatif qui s'il n'est pas régulé pourra engendrer l'apparition de mutations

plus ou moins délétères pouvant mener à des pathologies. C'est le cas des principaux oncogènes tumoraux qui induisent un stress répliatif dans les cellules ce qui augmente drastiquement le taux de mutation favorisant à terme l'évolution et la croissance tumorale.

Lors de la réplication, la molécule d'ADN qui se trouve être une double hélice sépare ses deux brins grâce à une enzyme qui rompt les liaisons hydrogènes.

Grâce à un processus de recombinaison homologue par complémentarité des bases, un brin complémentaire est synthétisé, permettant la duplication du matériel génétique.

La réplication est initiée au niveau de zones spécifiques appelées origines de réplication où des protéines sont recrutées afin d'ouvrir la double hélice.

Un grand nombre de protéines interviennent dans le mécanisme moléculaire de la réplication de l'ADN formant le complexe enzymatique de réplication, appelé réplisome^{1,2}

Les enzymes et protéines intervenant dans la réplication de l'ADN sont identiques chez l'organisme eucaryote mais différent de celui des bactéries. Cependant les mécanismes de réplication sont analogues chez toutes les espèces.

Au cours de la prolifération cellulaire, le matériel génétique et l'information épigénétique doivent être transmis de manière fidèle aux cellules filles. Une étape clé dans ce processus est la réplication qui a lieu au cours de la phase S du cycle cellulaire et qui chez les eucaryotes, démarre au niveau de multiples origines activées suivant un programme spatio-temporel précis.

Les mécanismes qui régissent l'emplacement, l'efficacité et la période d'activation des origines de réplication sont extrêmement complexes et restent encore mal connus d'où le besoin croissant d'outils d'étude et d'analyse précis de la réplication.

Positionnement sur le marché académique :

Genomic Vision a mis au point un protocole expérimental, le Replication Combing Assay (RCA) pour étudier le programme spatio-temporel de la réplication et répondre à cette demande croissante du marché académique.

Contrairement aux approches basées sur le séquençage haut débit qui donnent une information moyennée et incomplète de la réplication masquant la variabilité intercellulaire, le RCA développé par Genomic Vision permet de s'affranchir de ce biais en analysant des molécules d'ADN répliatives individuelles et d'évaluer ainsi l'effet stochastiqué.

Le marché mondial des applications de la technologie de Genomic Vision a été estimé à environ 100M€ (estimation interne à la Société basée sur le nombre de laboratoires universitaires travaillant sur la réplication de l'ADN ainsi que sur le nombre de publications dans le domaine parues au cours des dix dernières années).

La Société estime que ce marché est destiné à croître de façon significative notamment du fait de l'émergence de molécules ciblant la voie de réponse au stress répliatif dans les cancers.

Positionnement sur le marché des industries pharmaceutiques

Actuellement les plus grands noms de l'industrie pharmaceutique en oncologie développent de nouveaux traitements ciblant la voie de réponse au stress répliatif. En effet, en juin 2020, les résultats préliminaires d'études cliniques utilisant ce type de molécules ont donné des résultats extrêmement prometteurs de sorte que ces nouvelles molécules sont considérées comme le futur en médecine de

précision dans le management des cancers avancés et résistants à toute ligne de traitement (American Society of Clinical Oncology, Juin 2020).

Le RCA permet de monitorer la réplication dans des conditions génétiques ou pathologiques données et d'analyser les effets des candidats médicaments sur cette réplication.

Genomic Vision offre une approche pointue basée sur le RCA aux dizaines de laboratoires pharmaceutiques travaillant dans le domaine de l'oncologie leur permettant d'accélérer :

- le développement de nouveaux traitements, notamment des inhibiteurs de la réplication ou de la réparation de l'ADN.
- le développement de biomarqueurs pour l'analyse du stress réplicatif - existant dans un large éventail de types de cancer - dans des échantillons de biopsie tumorale, ce qui pourrait diriger efficacement les patients pour différentes formes de thérapies.

La société a conclu plusieurs accords en 2020 avec des Instituts de recherche contre le cancer ainsi que plusieurs sociétés pharmaceutiques qui permettront de positionner Genomic Vision comme leader de l'analyse de la réplication et d'accroître ses parts de marché

Des centaines de laboratoires dans le monde étudient la réplication de l'ADN dont un nombre significatif de centres lui sont totalement dédiés.

La Société estime que le marché des applications de la technologie de Genomic Vision est destiné à croître de façon significative notamment du fait du développement de produits pharmaceutiques de type thérapie cellulaire. Ainsi dans le domaine des Cellules Souches Pluripotentes Induites (iPSC) le test de réplication de l'ADN pourrait permettre le contrôle des cellules avant et après réimplantation

De même il serait possible d'utiliser le test de réplication dans des organoïdes (structure multicellulaire tridimensionnelle qui reproduit in-vitro la micro-anatomie d'un organe ou d'une tumeur) comme l'ont démontré Hill et al (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213835>).

5.2.3 Le contrôle qualité de l'édition du génome et de la thérapie génique

Les modifications ciblées du génome ou ingénierie/édition du génome sont un des enjeux majeurs des biotechnologies et de la recherche biomédicale. La découverte du système CRISPR/Cas9 puis son utilisation pour modifier le génome de nombreux types de cellules de manière ciblée, tant chez les bactéries que chez les plantes ou les animaux, a révolutionné l'ingénierie du génome. De façon très simple et reproductible, cet outil permet de cibler des gènes pour les supprimer, y induire des mutations, inhiber leur expression, leur accoler de nouveaux gènes.... Ce « couteau suisse génétique », accessible à n'importe quel laboratoire pour un coût bien moindre que d'autres nucléases site-spécifique (TALEN, ZFN, Meganucléases), est devenu un procédé de routine en biologie moléculaire. Ses applications s'avèrent extrêmement nombreuses notamment dans le domaine biomédical et agricole. Cette démocratisation de l'ingénierie du génome nécessite le développement de méthodes permettant de vérifier la qualité des produits issus du gene editing notamment l'efficacité et la spécificité des modifications génétiques induites.

Genomic Vision s'est positionné sur ce marché de l'édition du génome en développant une approche quantitative et qualitative pour le contrôle de la qualité des modifications induites dans le génome. En effet, la technologie du peignage moléculaire fournit un puissant outil de contrôle de la qualité pour l'optimisation des technologies d'édition de gènes destinées à la thérapie et aussi pour la validation des lignées cellulaires et des modèles animaux édités.

Cette approche permet non seulement la visualisation directe sur molécule unique des évènements d'édition désirés mais également les évènements non désirés souvent problématiques notamment dans le cadre de la mise en place de thérapie géniques.

Depuis avril 2019, Genomic Vision participe au consortium de gene editing NIST qui réunit les experts de la recherche académique, de l'industrie et des agences gouvernementales américaines afin de développer les méthodes et standards nécessaires pour vérifier la qualité des produits développés à partir des techniques de Gene Editing.

La technologie de Genomic Vision permet le contrôle qualité des processus d'édition du génome dans la mesure où elle permet de vérifier que les modifications structurales de l'ADN ont été correctement implémentées.

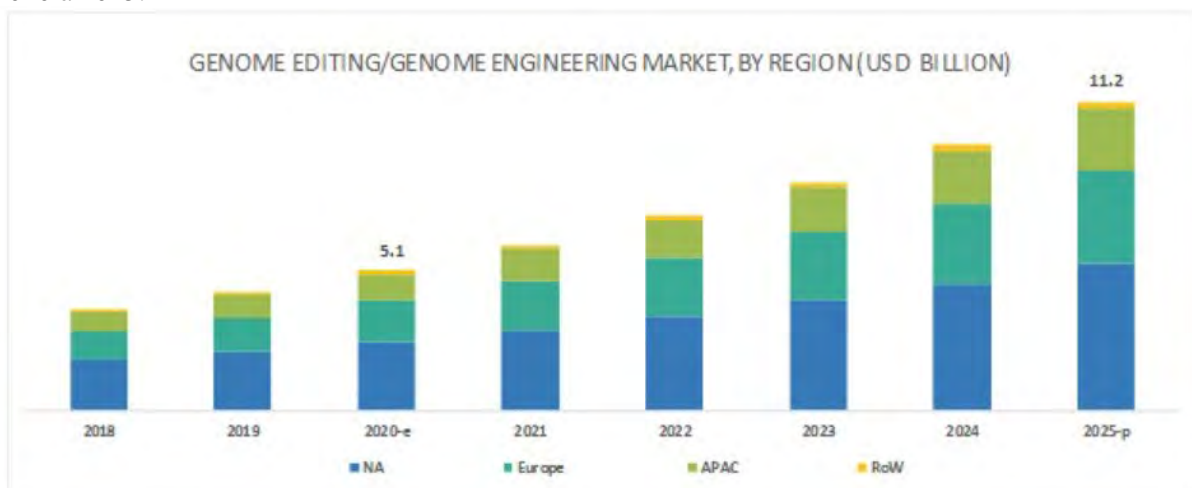
L'édition du génome est une technologie révolutionnaire dans le domaine médical tout comme dans les domaines de l'Agronomie et de la Cosmétique ainsi que tout autre domaine où intervient le génie génétique. L'évolution de la taille du marché au cours des cinq dernières années ainsi que les prévisions pour les cinq prochaines démontrent à quel point ce marché est en pleine croissance.

En 2015, le marché mondial de l'édition du génome était estimé à 395M\$.

La taille du marché de l'édition du génome est estimée à 9,86 milliards USD d'ici 2025.

En 2019, le segment des sociétés pharmaceutiques représentait la plus grande part du marché de l'édition / ingénierie du génome. La prévalence croissante des maladies infectieuses et du cancer stimule les activités de recherche dans le monde entier. Cela devrait stimuler la demande de modification du génome dans les sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques.

Les analystes s'accordent pour dire que ce marché devrait connaître une croissance de 17% par an de 2020 à 2025.



Les principaux moteurs de croissance identifiés sont :

- La disponibilité des financements gouvernementaux
- Les progrès techniques constants
- La croissance du nombre de projets génomiques
- L'utilisation de l'édition du génome dans la médecine personnalisée
- La forte prévalence des maladies infectieuses et du cancer
- L'augmentation de la production de cultures génétiquement modifiées

Les prochains axes de développement et d'innovation identifiés de la technologie sont :

- Le développement de cultures et d'animaux génétiquement modifiés
- L'utilisation croissante de gènes synthétiques pour fabriquer des produits biologiques en initiant de nouvelles voies de biosynthèse dans les micro-organismes.
- L'utilisation de CRISPR pour perturber le génome du SRAS-CoV-2.

Ainsi en juin 2020, l'Université de Stanford a développé un outil d'édition de gènes qui détruit le SRAS-CoV-2 à l'intérieur des cellules humaines. L'outil s'appelle PAC-MAN (Prophylactic Antiviral CRISPR in human cells).

Les principaux acteurs du secteur de l'édition du Génome sont, en autres, CRISPR Therapeutics, Editas Medicine, Intellia, Caribou Biosciences, Precision Biosciences, Sangamo Biosciences, Collectis.

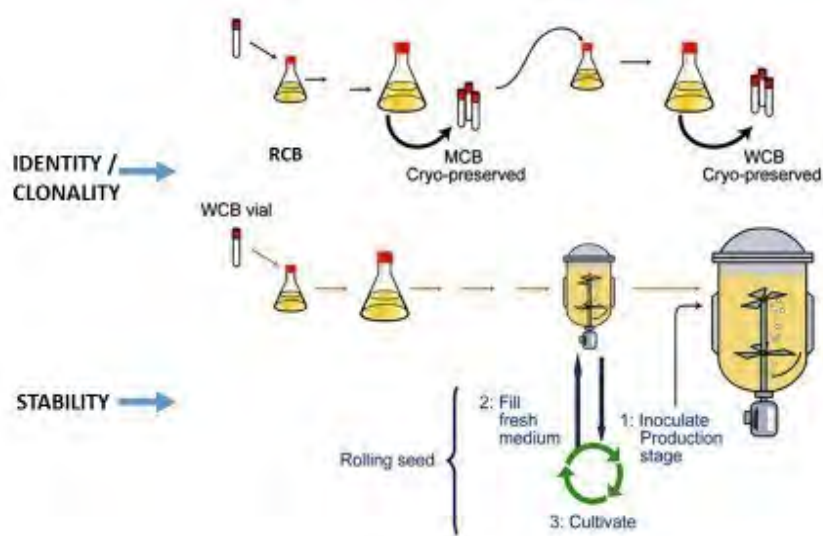
Dans le domaine de l'Agronomie, les principaux acteurs de l'édition du génome sont, en autres, Dow Agrosciences, Syngenta, Calyxt (Collectis) et Bayer / Monsanto.

5.2.4 Le contrôle qualité en bioproduction

Le marché de la bio production est un marché en grande expansion notamment dans l'industrie pharmaceutique. En effet parmi les médicaments les plus vendus, plus d'un sur deux est issu de la bio production. D'autres filières se lancent également dans la bio production comme la cosmétique ou encore l'agroalimentaire.

La technologie de Genomic Vision permet de contrôler la bonne insertion et la stabilité des séquences de protéines introduite dans les organismes recombinés. Deux axes sont développés dans le domaine de la bioproduction d'une part la caractérisation des souches productrices (R&D, Master et Working, Cell Banks) de protéines recombinantes, d'autre part la recherche de signe au niveau génomique permettant de prédire une instabilité de production de la protéine d'intérêt.

Application du peignage moléculaire aux procédés de bioproduction



Selon les analystes, le marché mondial des services de bioproduction devrait atteindre entre 45 et 57 milliards de dollars d'ici 2028, avec une croissance d'environ 10% par an de 2020 à 2028

Les principales raisons de cette future croissance sont attribuées à :

- la certification de nombreux produits issus du biomanufacturing
- l'expansion des indications pour les produits actuels
- l'adoption croissante des produits biologiques dans les pays les moins développés
- la demande croissante de produits thérapeutiques efficaces contre les maladies chroniques et le cancer

De plus l'expiration des brevets de médicaments donne la possibilité à de nombreuses entreprises spécialisées dans les biosimilaires d'entrer sur le marché mondial des produits biopharmaceutiques, impliquant par la suite de nombreux CRO, CDMO et CMO

5.3 Evénements importants dans le développement des activités de la Société

Evénements importants dans le développement des activités de la Société :

- 2004 Mai-Juin : Création de la Société : spin off de l'Institut Pasteur réalisé par Daniel Nerson (1958 – 2010) et par Aaron Bensimon, actuel Chief Scientific Officer de la Société. Contrat de licence exclusif avec l'Institut Pasteur pour l'exploitation des brevets relatifs au Peignage Moléculaire.
- 2005 Décembre : Première levée de fonds de 1,5 M€obtenue auprès de la Société Générale Asset Management Alternative Investments (SGAM AI).
- 2006 Juillet : La Société rejoint l'incubateur Biotop. Elle est installée au sein de l'institut Pasteur à Paris.
- Août : Nomination d'Aaron Bensimon en tant que Président du Directoire.
- 2007 Décembre : Contrat de collaboration avec l'hôpital de la Timone à Marseille en vue de développer un test de diagnostic de la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD), une forme de myopathie.
- Seconde levée de fonds de 0,5 M€obtenue auprès de SGAM AI
- 2008 Juillet : Deuxième tour de table avec une levée de fonds de 4 M€ Entrée au capital de Vesalius Biocapital à hauteur de 3 M€et souscription de SGAM AI à hauteur de 1M€
- 2009 Octobre : Premiers résultats des études cliniques du test FSHD (dystrophie facio-scapulo-humérale) présentés au 59^{ème} congrès de la Société Américaine de Génétique Humaine à Honolulu.
- 2010 Début de l'évaluation du test FSHD à l'hôpital de la Timone.
- Novembre : Alliance stratégique avec Quest Diagnostics (5 ans) : contrat de licence et de collaboration accordée à Quest Diagnostics aux Etats-Unis et certains autres territoires pour commercialiser et exploiter les tests de diagnostic mis au point par la Société dans le domaine du Peignage Moléculaire. Quest Diagnostics finance une partie des frais de R&D.
- Entrée au capital de Quest Diagnostics Ventures LLC à hauteur de 3 M€
- 2011 Mai : Signature d'un marché avec l'AP-HM (Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille) pour la fourniture de réactifs (FSHD) à usage de recherche.
- 2012 Décembre : Commercialisation de réservoirs à usage unique (CombHeliX RéservoirsTM) pour l'appareillage de Peignage Moléculaire développés par la Société de manière à faciliter le diagnostic à haut débit.
- 2013 Juin : Sélection de nouveaux projets dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration avec Quest Diagnostics. Financement des phases de R&D étendu à la mise au point d'un test à destination des maladies génétiques héréditaires.

Augmentation de capital à hauteur de 1,3 M€ souscrite par Vesalius BioCapital et l'Institut Pasteur ainsi que à hauteur de 1M€ par exercice de bons de souscription d'actions par Quest Diagnostics Venture LLC (en juillet).

Août : Marque CE : déclaration à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) de la commercialisation de réactifs et d'un logiciel pour le diagnostic de FSHD (DM-DIV, Dispositif Médical de Diagnostic In-Vitro).

2014 Mars : Augmentation de capital à hauteur de 1M€ par exercice de bons de souscription d'actions par Quest Diagnostics Venture LLC.

Avril : Entrée en bourse de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Compartiment C) le 2 avril 2014. Dans le cadre de cette opération, la Société a réalisé une augmentation de capital d'un montant de 25,8 M€

Décembre : Renouvellement du partenariat avec Quest Diagnostics : le 4 décembre 2014, la Société a conclu un avenant au contrat de licence et de collaboration avec la Société Quest Diagnostics, afin de prolonger ce partenariat pour une durée de 3 ans (soit jusqu'en novembre 2018) et d'aménager les conditions d'exclusivité accordées à chaque partenaire. En outre, l'avenant prévoit une augmentation significative du taux de royalties payables à Genomic Vision par Quest Diagnostics.

2015 La plateforme automatisée de Peignage Moléculaire installée chez Quest Diagnostics s'est enrichie d'une nouvelle version du logiciel d'analyse et d'interprétation des images du scanner haut débit et d'un automate d'extraction d'ADN.

Juin : Genomic Vision a été retenu pour participer au projet BeyondSeq Horizon 2020, financé par la Commission européenne, qui vise à combler le vide technologique entre le diagnostic cytogénétique et le séquençage de nouvelle génération

Octobre : Lancement d'une étude clinique en partenariat avec le CHU-Hôpitaux de Rouen dans le cadre du développement du test SMA (amyotrophie spinale infantile).

Décembre : Lancement par Genomic Vision et le CHU de Reims de l'étude IDAHO, une étude clinique destinée à valider l'intégration du papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR) comme indicateur de la sévérité des lésions du col de l'utérus et du risque de les voir progresser vers un cancer. Impliquant l'analyse de trois mille cinq cents patientes dans onze centres hospitaliers, cette étude est la plus vaste jamais menée avec la technique du Peignage Moléculaire.

2016 Janvier : Lancement en partenariat avec Quest Diagnostics d'une étude pour renforcer la valeur clinique du peignage moléculaire dans l'identification de nouveaux variants des gènes BRCA responsables du cancer du sein, dans le but de maximiser le succès de la commercialisation de ce test sur le marché américain

Mars : présentation d'un nouvel axe de développement stratégique visant le marché de la recherche en sciences de la vie (LSR), complémentaire du positionnement historique de la Société sur le marché du diagnostic clinique in-vitro (IVD).

Juin : Lancement du service EasyScan, permettant aux chercheurs étudiant la réplication de l'ADN à l'aide du peignage moléculaire, d'accéder à distance et de manière plus rapide aux résultats de leurs travaux.

Juillet : Lancement en République Tchèque d'une étude complémentaire de l'étude IDAHO, dans le but d'accélérer et d'internationaliser le programme de développement du test HPV.

Octobre : Présentation au congrès annuel de l'American Society of Human Genetics à Vancouver des premiers résultats d'une étude pilote menée avec Quest Diagnostics, qui vise à identifier un biomarqueur pour l'amélioration du conseil génétique dans l'Amyotrophie Spinale Infantile (SMA).

Signature d'un contrat avec Bracknor Fund Ltd. en vue de la mise en place d'une ligne de financement obligataire flexible par émission d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscription d'actions (OCABSA), pour un montant nominal total de 10 millions d'euros. Cette opération a été approuvée par l'Assemblée générale des actionnaires du 5 décembre 2017.

2017 Mars : Mise en œuvre d'une ligne de financement flexible de 10 millions d'euros par la souscription de bons d'émission par Bracknor Fund Ltd.

Mai : annonce des résultats intermédiaires de l'étude clinique en République Tchèque avec des résultats prometteurs qui valideraient l'intégration du papillomavirus humain oncogène dit à haut risque (HPV-HR) comme l'indicateur de sévérité des lésions précancéreuses.

Conclusion d'une collaboration technologique avec Astra Zeneca concernant la répllication de l'ADN en oncologie avec la vente d'une plateforme Fibervision® pour tester les inhibiteurs de tyronise kinase WEE1 et leur impact sur la régulation des cellules cancéreuses.

Juin : accord de distribution avec APG Bio Ltd pour la distribution de ses solutions destinées aux laboratoires de recherche en Chine, à Hong-Kong et Macao. Cet accord a été dénoncé en décembre 2018.
Lancement du site d'e-commerce « GV Store » pour accompagner la croissance des ventes de consommables auprès des laboratoires de recherche.

Juillet : annonce des résultats présentés à la 3^{ème} édition du CSHL des travaux de recherche avec l'une des entreprises les plus reconnues dans le domaine (Editas Medecine) montrant l'utilisation du peignage moléculaire dans la caractérisation de l'intégrité de l'ADN lors de l'édition du génome par CRISPR/CAS9.

Octobre : accord avec AmCare Genomics Laboratory en Chine pour la commercialisation du test de diagnostique FSHD.

2018 Mars : extension de la collaboration avec Quest Diagnostics sur l'amyotrophie spinale (SMA) avec un programme de recherche cofinancé par Quest Diagnostics visant à développer un test de diagnostic des porteurs sains.

Avril : invité à présenter les principales caractéristiques de la technologie du peignage moléculaire comme outil de contrôle et de sécurité pour les applications d'édition du génome et le développement de thérapies géniques lors du Gene Editing Workshop du NIST-FDA. Ce séminaire, organisé par le NIST et la FDA, a consisté à explorer et évaluer les besoins et les standards à établir par ces organismes de réglementation pour l'ensemble des parties prenantes au sein de l'industrie, du monde académique, des agences réglementaires et d'autres acteurs engagés dans l'utilisation de l'édition du génome.

Mai : présentation du peignage moléculaire au Génopole avec notamment une présentation de l'utilisation possible de la technologie dans l'étude et leurs incidences sur de nombreuses pathologies.

Annnonce de la collaboration stratégique avec le Children Medical Research Institute (CMRI) en Australie portant sur l'étude de la longueur des télomères. Le CMRI utilisera la plateforme FiberVision pour mesurer la longueur des télomères à la fois chez l'enfant et l'adulte en vue de développer un test diagnostic permettant d'identifier la longueur des télomères et les risques associés afin d'adresser les traitements adéquats aux maladies les plus communes. Cet accord a été dénoncé en 2019.

Août : présentation des perspectives d'utilisation du peignage moléculaire dans l'analyse du génome des plantes

Accord avec European Equity Partners sur l'utilisation du peignage moléculaire comme test de stabilité du génome pour la biofabrication.

Septembre : franchissement du second jalon dans le programme de recherche cofinancé par Quest Diagnostics visant à développer un test de diagnostic des porteurs sains de SMA.

Octobre : résultats positifs de l'étude clinique EXPL-HPV-002 en République Tchèque dans le dépistage du cancer du col de l'utérus

Novembre : accord de licence avec Phyteneo sur le test HPV en République Tchèque, Phyteneo étant en charge du marquage CE auprès des instances en République Tchèque et des ventes dans ce pays comme pays pilote.

Décembre : nouveaux résultats préliminaires présentés au congrès Eurogene 2018 positionnant le test d'intégration du HPV dans le génome humain comme potentiel biomarqueur pronostique du cancer du col de l'utérus

2019

Février : Annonce de l'adoption avec acquisition d'une plateforme FiberVision par l'Université d'Oxford de la technologie du peignage moléculaire pour l'étude de la réplication de l'ADN dans le cadre d'une maladie rare.

Mars : Signature d'un contrat avec Winance en vue de la mise en place d'une ligne de financement par émission d'actions avec bons de souscription d'actions (ABSA) en 4 tranches, pour un montant total de 5 millions d'euros. Cette opération de financement complémentaire a été approuvée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 4 mars 2019. La société pourra mettre en œuvre ce financement dès l'obtention par Winance de la dérogation à l'obligation de procéder au dépôt d'une offre publique d'acquisition en cas de dépassement du seuil de 30% de détention et dès l'obtention du visa de l'AMF sur le prospectus déposé. L'AMF a octroyé le 19 mars 2019 à l'investisseur Winance une dérogation jusqu'au 30 septembre 2019 à l'obligation de procéder au dépôt d'une offre publique d'acquisition en cas de dépassement du seuil de 30% de détention.

Mai : Publication des informations financières du 1^{er} trimestre 2019, notamment les ventes de produits et de services sont en hausse de +144%, portées par des revenus récurrents et la vente d'une plateforme à l'Université d'Oxford. La visibilité financière est sécurisée au-delà des 12 prochains mois grâce au refinancement conclu avec Winance. Le marché et les clients ont fait un excellent accueil de la plateforme FiberVision S lors du congrès AACR 2019

Juillet : Genomic Vision annonce l'acceptation de la demande de tirage de la 2^{ème} tranche de 1,0 M€ dans le cadre du financement en fonds propres mis en place avec Winance. Genomic

Vision et Sanofi signent un accord de recherche dans le domaine de la bioproduction sur notamment des projets de thérapie génétique, ce qui permet d'améliorer encore ses perspectives et sa visibilité financière.

Août : Le test de peignage moléculaire FSHD est adopté en Chine comme outil d'aide au diagnostic de la myopathie Facio Scapular Humorale. Ainsi, plus de 250 patients ont pu en bénéficier et le nombre d'analyse a quintuplé en un an, ce qui permet d'être optimiste sur la suite.

Septembre : Publication des informations du 1^{er} semestre 2019, avec un résultat semestriel 2019 des ventes de produits et de services en hausse de 37% à 631 K€ Au cours du mois de septembre, le peignage moléculaire est adopté par le National Institutes of Health (NIH, Bethesda) comme outil de recherche sur le cancer et pour le screening de molécules.

Octobre : Publication des informations financières du 3^{ème} trimestre 2019 dont les ventes de produits et de services en hausse de 121%. Genomic Vision a aussi eu des résultats prometteurs pour son nouveau test TLA (New Telomere Assay) dans le cadre de sa collaboration avec le Children's Medical Research Institute (CMRI) pour le développement de nouvelles thérapies en oncologie. Dans son domaine de prédilection, Genomic Vision a signé un accord important avec la société PolyAn pour la production et la commercialisation de lamelle de peignage.

Décembre : Genomic Vision a réalisé les premières Ventes de sa plateforme Fibervision S. La technologie développée par Genomic Vision est pour la première fois utilisée pour caractériser des patients atteints d'Epilepsie myoclonique familiale de l'adulte (FAME) avec succès.

2020

Janvier : Information financière du 4^{ème} trimestre 2019, dont le chiffre d'affaires en forte progression (+375%), porté par la vente de deux plateformes, l'une en France et l'autre aux Etats-Unis. Ainsi la croissance du chiffre d'affaires sur l'ensemble de l'exercice 2019 est de près de 60%. La technologie de Genomic Vision sera dorénavant testée par le NIST (US Gaithersburg) pour établir des méthodes standard dans le cadre de l'enregistrement par la FDA des produits basés sur l'édition du génome. De plus, Genomic Vision a signé un partenariat stratégique avec GIPTIS (Institut de génétique pour les Patients, les Thérapies, l'Innovation et la Science) dans la lutte contre les maladies génétiques. Ces 2 derniers points permettent de conforter l'orientation de croissance de la Société et permettent une visibilité financière adéquate. Fin janvier, Génomic vision a réalisé la vente d'une plateforme FiberVision au Leibniz Institute on Aging (Fritz Lipmann Institute) dans le cadre de ses travaux de recherche sur le vieillissement. La société annonce également le non-renouvellement de la licence concédée à Quest Diagnostic, cette licence, qui expirait fin octobre 2019, n'ayant pas été renouvelée.

Février 2020 : Annonce l'acceptation de la demande de tirage de la 3ème tranche de 1,0 M€ dans le cadre du financement en fonds propres mis en place avec Winance

Février : Le Dana Farber Cancer Institute (DFCI, Harvard Medical School, Cambridge, USA), l'un des leaders mondiaux dans le domaine de la recherche sur le cancer et le développement de nouvelles thérapies, adopte la plateforme FiberVision S ainsi que la technologie RCA pour la recherche de nouvelles molécules en oncologie. L'objectif est de découvrir, parmi l'ensemble des données sur la réplication de l'ADN ainsi générées, un biomarqueur capable de prédire l'efficacité des médicaments. Pour ce faire, la technologie de Genomic Vision a été choisie comme la solution la plus appropriée pour mener à bien les recherches scientifiques du DFCI.

Mars : Un contrat commercial avec une compagnie internationale de bioproduction est signé par Genomic Vision

Avril : Genomic Vision renforce sa gouvernance, Madame Dominique Remy-Renou, manager international dans le domaine des sciences de la vie, est nommée Présidente du Directoire et CEO. Le conseil de surveillance a également souhaité faire évoluer son organisation afin de mieux répondre aux besoins de la société, en limitant le nombre de ses membres à trois tout en maintenant une très grande expertise et une forte complémentarité de parcours et de compétences.

- Madame Elisabeth Ourliac, membre du Conseil de Surveillance depuis 2015, a été nommée Présidente.
- Monsieur Stéphane Verdood, membre du Conseil de Surveillance depuis 2008 a été nommé VicePrésident
- Madame Tamar Saraga, membre du Conseil de Surveillance depuis 2015, a été nommée membre du Comité d'Audit

Mai : Publication de l'information financière annuelle 2019, dont le chiffre d'affaires est en progression de 59%. Publication des Informations financières du 1^{er} trimestre 2020, avec notamment le chiffre d'affaires en hausse de +11,5%.

Mai : Dans le cadre du programme de financement mis en place avec Winance en 2019, Genomic Vision annonce le tirage de la 4^{ème} tranche et l'exercice, par Winance, des BSA attachés à la 3^{ème} tranche

Juin : Genomic Vision met en place une ligne de financement par émission réservée d'OCABSA pour un montant maximum de 12 M€ avec la société Winance.

Juillet : Publication de l'information financière du 1^{er} semestre 2020, dont le chiffre d'affaires affecté par la crise économique, est en légère baisse de -11%, mais la consommation de trésorerie est fortement améliorée par rapport à 2019 en baisse de 50%, notamment grâce aux tirages de tranches de financement par BSA.

Septembre : Publication des résultats du 1^{er} semestre 2020 dont le chiffre d'affaires est en baisse de 20,7% en raison de la crise économique, la réduction des charges opérationnelles courantes de 6% permet une consommation de trésorerie fortement améliorée par rapport au S1 2019 (-56%). Un nouveau Directeur Administratif et Financier, Jérôme Vailland, a également été recruté en septembre.

Octobre : Signature d'un accord de distribution pour des tests de diagnostic rapide de la Covid-19 avec Toda Pharma. Nouvelle assemblée générale extraordinaire le 30 octobre 2020 pour approuver le projet de refinancement par émission d'OCABSA réservées à Winance pour un montant maximum de €12m.

Novembre : Publication du résultat des 9 premiers mois 2020 dont le chiffre d'affaires est en recul de 38% par rapport aux neufs premiers mois de 2019.

Novembre : Emission de 800 OCABSA représentant 800k€ dans le cadre du contrat signé en juin 2020 avec Winance.

2021

Avril : Nomination de Jérôme Vailland (Directeur Administratif et Financier) en tant que membre du Directoire.

Avril : Nomination de Mark David Lynch au poste de Directeur commercial et marketing monde.

Avril : Publication de l'information financière annuelle 2020, dont le chiffre d'affaires est en repli de 39,0% principalement dû à la crise Covid-19. Genomic Vision observe une bonne maîtrise des charges opérationnelles courants (-5,0% en pourcentage du chiffre d'affaires) et une réduction de la consommation de trésorerie de 27% par rapport à 2019.

Mai : Annonce avoir terminé avec succès le premier volet d'un accord de recherche en trois parties pour la caractérisation génétique des banques de cellules de Sanofi.

Mai : Publication des informations financières du 1^{er} trimestre 2021, notamment une baisse du chiffre d'affaires de 70% par rapport au 1^{er} trimestre 2020 s'expliquant notamment par l'absence de ventes de plateformes sur la période

Juin : Annonce du tirage de deux nouvelles tranches pour 2 M€(2 000 OCABSA) dans le cadre du programme de financement conclu avec Winance pour un montant maximum de 12 M€

Juillet : Elargissement de son offre de services pour répondre à la demande d'analyse de la réplication de l'ADN pour la découverte de médicaments dans le traitement du cancer.

Juillet : Publication des informations financières du 1^{er} semestre 2021. Le chiffre d'affaires du 1^{er} semestre 2021 est en baisse de 24,6% par rapport au 1^{er} semestre 2020 s'expliquant largement par le faible niveau d'activité du 1^{er} trimestre 2021. La société observe (i) une reprise encourageante de l'activité au 2^{ième} trimestre avec un quasi-doublement du chiffre d'affaires par rapport au trimestre précédent (ii) une réduction de la perte opérationnelle courante de 6,2% par rapport au premier semestre 2020.

Septembre : Lancement de TeloSizer pour la détection précise et la mesure quantitative de la longueur des télomères. Ce nouveau service TeloSizer s'appuie sur la technologie exclusive du peignage moléculaire de Genomic Vision associée à sa technologie FiberSmart en phase pilote qui détecte, saisit automatiquement des images et quantifie la longueur des télomères sur des molécules d'ADN individuelles.

Octobre : Annonce la nomination du Dr. Thierry HUET au poste de Directeur de la Recherche et du Développement.

Octobre : Annonce le lancement de TeloSizer Triathlon, un programme offrant aux chercheurs académiques un accès privilégié à ses nouveaux services TeloSizer. TeloSizer Triathlon fournit aux chercheurs un accès à une puissante technologie de peignage moléculaire pour la quantification et la mesure physique des télomères.

Octobre : Publication des informations financières du 3^{ième} trimestre 2021. Le chiffre d'affaires s'élève à fin septembre 2021 est en baisse de 22% par rapport à la même période en 2020 principalement dû au faible niveau d'activité au premier trimestre 2021.

Décembre : Annonce du tirage de deux nouvelles tranches pour 2 M€(2 000 OCABSA) dans le cadre du programme de financement conclu avec Winance pour un montant maximum de 12 M€

2022

Février : publication des informations financière du 4^{ème} trimestre 2021 et des revenus de de l'activité 2021 en hausse de 9% à 1,4 M€ des ventes de produits et de services 2021 en baisse

de 8% à 1,0 M€ et des ressources financières offrant une visibilité financière jusqu'au 4^{ème} trimestre 2022.

Février : La technologie de Genomic Vision adoptée par le Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire de l'Université de Floride pour étudier les mécanismes de réplication de l'ADN et le stress replicatif par l'achat d'une plateforme FiberVision S.

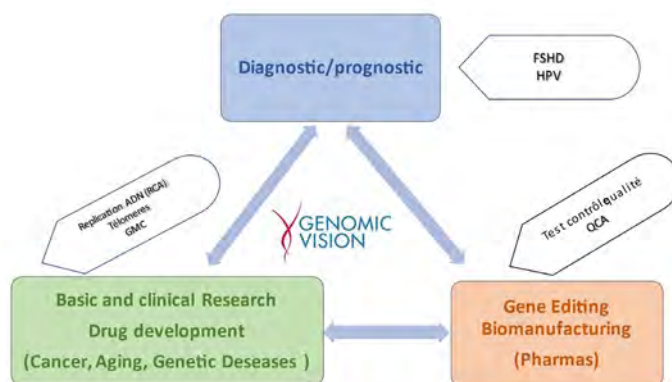
Avril : Mise en place d'une nouvelle ligne de financement avec Winance, prévoyant la mise à disposition, sous réserve de l'approbation préalable des actionnaires de la Société et des conditions de tirage de chaque tranche (notamment que le cours de bourse ne soit pas inférieur à la valeur nominale), d'un maximum de 15 tranches de financement de 2M€ l'une, soit jusqu'à 30 M€

5.4 Stratégie de commercialisation

Ces dernières années, la société a développé son activité commerciale.

Ainsi Genomic Vision est en cours de mutation d'une société principalement tournée vers la R&D vers une société commerciale. Pour cela elle a investi dans la constitution d'une équipe commerciale dédiée à la vente de produits et services destinés aux marchés de la recherche académique et clinique, du diagnostic, et aux sociétés de biotechnologie ainsi que de l'industrie pharmaceutique. Elle planifie de poursuivre ses efforts dans ce sens en dédiant une partie des financements additionnels envisagés dans une équipe commerciale renforcée. Genomic Vision a souhaité dans un premier temps commercialiser elle-même ses produits et services en se concentrant sur les Etats-Unis, l'Europe et la Chine. Dans un deuxième temps, elle envisage de faire également appel à des distributeurs afin d'augmenter ses capacités commerciales et l'étendue de sa couverture géographique.

Les axes stratégiques définis par Genomic Vision (Voir point 5. Et ci-dessous) adressent des marchés très différents dans lesquels la société a de plus en plus de visibilité grâce à ses collaborations avec les leaders d'opinion, ses nouveaux clients, et sa participation aux congrès spécialisés.



5.4.1 Recherche académique, et clinique : Cancer et Oncologie

Un des axes stratégiques de la société est le marché de la recherche, plus particulièrement dans le domaine du cancer. Ce marché regroupe la recherche académique dont l'objectif est la compréhension des mécanismes moléculaires et la recherche clinique dont l'objectif est la mise en évidence de nouvelles thérapies. La société propose aux Instituts de recherche ainsi qu'aux sociétés de biotechnologies, et qu'aux sociétés pharmaceutiques, des solutions « sur-mesure » reposant sur le peignage moléculaire pour l'analyse des larges régions du génome (Genomic Morse Code « à la demande ») et l'analyse de la dynamique de réplication de l'ADN.

La société a ciblé dans un premier temps les laboratoires de renommée internationale afin de bénéficier de leur expertise et de leur réseau d'influence. Elle a conclu plusieurs accords en 2020 avec des Instituts

de recherche contre le cancer ainsi que plusieurs sociétés pharmaceutiques qui permettront de positionner Genomic Vision comme leader de l'analyse de la réplication et d'accroître ses parts de marché. En ce qui concerne le marché de la recherche académique, l'objectif de la société est de cibler les différents laboratoires de recherche universitaire travaillant sur la réplication, les dommages et la réparation de l'ADN. Les laboratoires de recherche académiques sont principalement intéressés par l'acquisition de leur propre système de peignage moléculaire avec lequel ils pourront expérimenter leurs propres protocoles. Ces laboratoires sont nombreux, plusieurs centaines, mais ont des volumes d'activités moyennes. La plateforme Fibervision S, commercialisée en 2019, de par sa taille, ses fonctionnalités et sa versatilité est une nouvelle solution qui répond de façon adaptée aux exigences de ce marché.

Le marché de la recherche clinique en oncologie est majoritairement mené par les sociétés pharmaceutiques. Actuellement les plus grands noms de l'industrie pharmaceutique en oncologie développent de nouveaux traitements ciblant la voie de réponse au stress réplicatif. Ces sociétés privées sont majoritairement intéressées par des prestations de service clés en main.

Fort de son expertise dans le domaine, Genomic Vision a étoffé en 2021 son offre de service en proposant une solution adaptée à la demande du marché. Ainsi le lancement d'une offre de service permettant aux laboratoires d'étudier l'effet sur la réplication de nouvelles molécules destinées à l'oncologie a commencé à porter ses fruits en 2021 et devrait offrir à la société de fortes perspectives de croissance en 2022. La Société compte aussi poursuivre ses efforts en R&D sur les années à venir afin d'élargir notre offre aussi bien sur l'instrumentation que sur les applications.

5.4.2 Edition du génome et Bioproduction

Le marché de l'édition du génome et de la bioproduction est mené par des sociétés de biotechnologie et des sociétés pharmaceutiques.

Ces sociétés privées sont majoritairement intéressées par des prestations de service clés en main.

La technologie du peignage moléculaire fournit un puissant outil de contrôle de la qualité pour l'optimisation des technologies d'édition de gènes destinées à la thérapie et aussi pour la validation des lignées cellulaires et des modèles animaux édités.

Genomic Vision s'est positionné sur ce marché avec une offre de service permettant une approche quantitative et qualitative pour le contrôle de la qualité des modifications induites dans le génome.

Ces dernières années, Genomic Vision a collaboré et conclu des accords de prestation de services avec différentes sociétés leader du domaine.

Depuis avril 2019, Genomic Vision participe au consortium de gene editing NIST qui réunit les experts de la recherche académique, de l'industrie et des agences gouvernementales américaines afin de développer les méthodes et standards nécessaires pour vérifier la qualité des produits développés à partir des techniques de Gene Editing. Ce projet continue d'avancer sous le contrôle du NIST et de nouvelles lignées cellulaires ont été reçues et sont en cours de traitement.

Ces prestations et collaborations fructueuses ont permis de positionner la société comme un acteur important du domaine de l'édition du génome et de la bioproduction.

5.4.3 Diagnostics In Vitro

Pour la commercialisation de ses tests de Diagnostic In Vitro, la Société cible les marchés américains et européens, et cherche à les commercialiser sous forme de LDT (Laboratory Developed Tests) ou de kits de diagnostic.

Hors Etats-Unis, le marché du test FSHD est essentiellement adressé par une offre spécifique par centre hospitalier ou de diagnostic génétique généralement limité à un ou deux unités par pays (exception faite de la Chine).

Pour ses tests diagnostics, le modèle économique de la société repose principalement sur la vente d'une solution complète de peignage moléculaire incluant plateforme et kits de diagnostic.

La Société entend développer ses ventes en Europe grâce à une stratégie commerciale en deux étapes adaptée à la structure très peu concentrée du marché des laboratoires de diagnostic dans la plupart des pays européens :

- Dans un premier temps, commercialisation avec une force de vente propre constituée d'une équipe technico-commerciale, ciblant un nombre de centres de diagnostic de référence et hôpitaux, réalisant actuellement les diagnostics de la FSHD, de BRCA et de HNPCC ;
- Dans un second temps, commercialisation via un partenaire, avec des moyens adaptés pour atteindre un plus grand nombre de centres de diagnostic ;

Les efforts de commercialisation réalisés en propre par la Société cibleront en priorité les centres qui combinent une activité de diagnostic clinique et de recherche médicale. Ces centres sont les plus motivés par l'adoption de nouvelles technologies, à même de contribuer à l'identification de mutations nouvelles ou au diagnostic de cas complexes. Ils sont le plus souvent dirigés par des « leaders d'opinion » du diagnostic concerné, qui pourront servir de référence pour accélérer l'adoption future de la technologie et des tests par le marché. Ils sont en outre la source d'opportunités pour le développement de nouveaux tests, en collaboration avec la Société.

Les centres prenant en charge le diagnostic des maladies génétiques rares seront prioritairement ciblés pour la vente de plateformes et de nouveaux tests pouvant être développés.

5.4.4 Stratégie de Distribution

En dehors des Etats Unis et de l'Europe, la société compte poursuivre une stratégie pragmatique de développement commercial en fonction des marques d'intérêt reçues de la part des laboratoires de recherche.

Par ailleurs la technologie du peignage et en particulier le test HPV suscite un certain intérêt du fait d'avantages compétitifs spécifiques (généralisation de la technologie difficile voire impossible, processus d'enregistrement par la Chine FDA plus facilement envisageable qu'une technologie de diagnostic concurrente de type NGS).

5.4.5 Bilan commercial

A ce jour, la société a équipé de ses instruments environ 200 centres, 90 % étant répartis équitablement entre les Etats-Unis et l'Europe, les 10% restant dans le reste du monde . A noter les noms de quelques centres s'étant dotés de la technologie Genomic Vision sont l'hôpital de La Timone, l'université de Louvain, l'université de Leiden, l'université de Cologne, l'université d'Oxford au Royaume Uni Dana Farber -Boston-USA ; l'université de Floride ; et GIPTIS-Marseille-Europe).

L'objectif dans un deuxième temps est de signer un partenariat avec un groupe disposant d'une force commerciale à même de faire croître la base installée des plateformes de Peignage Moléculaire. L'objectif est de commercialiser les tests de la Société qui ciblent les marchés de la détection précoce des maladies (test HPV pour le cancer du col de l'utérus), et qui s'adressent à une population plus large que les tests de prédisposition ou de diagnostic. Le partenaire retenu pourra être soit une société de diagnostic in-vitro, soit un industriel du secteur des sciences de la vie ou un fabricant de matériel de diagnostic. Selon les cas, le partenariat prendra la forme d'un accord de distribution et pourra inclure aussi la fabrication des kits et des projets de collaboratifs pour le développement et l'automatisation de la plateforme de Peignage Moléculaire.

Dans le domaine de prestation de service la Société met des efforts particuliers pour conclure contrats récurrents à forte valeur ajoutée notamment avec des grands acteurs de l'industrie pharmaceutique. L'approche commerciale se fait aujourd'hui directement auprès de ces clients. Par la suite elle pourrait se faire par le biais d'accords de distribution ou de licence à des sociétés intéressées d'ajouter à leur catalogue de service une offre spécifique capable de répondre à des problématiques de sociétés de biofabrication ou bien de société pharmaceutique.

5.5 Innovation, brevets, licences, marques et noms de domaine

5.5.1 Politique d'innovation

La Société et les produits, procédés, ou méthodes qu'elle conçoit ont pour caractéristiques communes de présenter un caractère innovant et de proposer des solutions techniques conduisant à des résultats

uniques. A partir d'un package de brevets licenciés par l'Institut Pasteur, la Société a élaboré depuis plusieurs années une stratégie de consolidation des technologies dites de Peignage Moléculaire en utilisant cette méthodologie générale pour créer des procédés spécifiques de marquage différentiel et d'identification de biomarqueurs non accessibles par les technologies connues du domaine tel que la présence d'un génome ou d'un fragment de génome étranger dans les cellules d'un patient (par ex. le génome d'un virus HPV infectieux – virus du papillome humain impliqué dans le cancer du col de l'utérus).

S'agissant de ces technologies complémentaires, cette caractéristique traduit leur capacité à apporter aux domaines de la médecine (thérapeutique, théranostic et diagnostic) et de la recherche des solutions nouvelles. Elles permettent par exemple l'amélioration d'un service rendu, complétant un diagnostic par des cibles nouvelles ou des biomarqueurs ou par une imagerie diagnostique non invasive (par exemple, dans le diagnostic précoce des lésions tumorales). Ces approches nouvelles, ouvrent la voie à des pratiques médicales de pointe ou scientifiques, telles que le théranostic pour établir le choix le plus adapté au profil du patient en termes de résistance aux anticancéreux (médecine personnalisée), ou encore le diagnostic moléculaire d'altérations génomiques telles que celles concernant les télomères.

Le caractère innovant des inventions réalisées par la Société montre à la fois sa capacité à développer de tels produits ou méthodes, mais aussi une démarche d'entreprise apte à favoriser une approche nouvelle à des problèmes liés à son activité. Cette capacité apparaît de manière transversale dans le management, la communication, le développement produit, la recherche et développement, les relations clients, la production, le contrôle qualité et les affaires réglementaires, la gestion des ressources humaines et l'administration.

La politique d'innovation de la Société oriente donc le recrutement, la formation du personnel, la communication interne et externe, les méthodes de travail (et notamment la coordination entre la recherche et le développement industriel) vers un objectif de production de gammes de produits spécifiques nouveaux accompagné par la mise en place de collaborations en France et dans d'autres pays européens avec des laboratoires de recherche clinique indispensable pour notamment la validation de biomarqueurs pertinents.

Cette politique favorise aussi l'émergence et la mise en commun d'idées, notamment par la mise en place de séances de travail collectif, qui revêtent un caractère multidisciplinaire et qui sont soutenues par une activité de veille médicale, scientifique et technologique continue.

Un effort particulier est à noter pour les essais cliniques mis en place depuis plusieurs années et financés par la Société dont l'objectif est d'évaluer la pertinence de la causalité de l'intégration de l'ADN du Papillomavirus humain (HPV) dans la transformation des cellules du col de l'utérus vers un état cancéreux. Les résultats obtenus pendant l'année 2019 ont conforté ceux de l'année 2018. Ils montrent un lien entre la gravité des stades d'évolution des états précancéreux et l'intégration du génome du Papillomavirus concerné dans les cellules eucaryotes humaines infectées.

5.5.2 Protection de la propriété intellectuelle

5.5.2.1 Brevets et demandes de brevets

L'avenir commercial de la Société s'appuie, au moins en partie, sur la capacité à protéger ses produits, notamment par l'obtention et le maintien en vigueur de brevets en France et dans le monde en fonction des axes commerciaux prioritaires. Ainsi pour les années 2019 et 2020, une réduction du nombre de portefeuilles brevets a été opérée pour contenir les coûts des procédures tout en étant vigilant en particulier pour maintenir la protection des innovations dans le domaine des cancers à HPV infectieux et pour consolider celles relatives à la détection des altérations génétiques liées à des pathologies humaines.

Cette gestion coordonnée de la Propriété Industrielle de la Société soutient le recentrage des activités vers des cibles où le marché nécessite de nouveaux outils, les produits existants étant insuffisamment performants selon les attentes des cliniciens ou des chercheurs académiques. L'objectif de diminuer les coûts de la protection en faisant un choix raisonné des portefeuilles brevets à maintenir ou à limiter dans le contexte de développement industriel à moyen et court terme de la Société et de son business modèle, en priorité en Europe, aux Etats-Unis et en Asie.

La Société a poursuivi sa stratégie de faire protéger ses innovations en priorité aux USA afin de permettre notamment une accélération de la délivrance des brevets et protéger rapidement ce marché important.

Après avoir pendant plusieurs années focalisé les programmes de développement sur la résolution de problèmes d'imagerie, point capital pour envisager l'automatisation des procédés de lecture des supports sur lesquels se trouvent les échantillons biologiques testés (ADN de patients après Peignage Moléculaire), la Société a choisi de recentrer ses efforts sur les biomarqueurs utilisables dans plusieurs technologies différentes afin de répondre aux demandes des utilisateurs notamment en diagnostic clinique, en théranostic et en appui à la prise de décision de suivi thérapeutique (en oncologie par exemple).

L'utilisation approfondie du Peignage Moléculaire en théranostic dans les domaines où les technologies existantes n'apportent pas de réponse discriminatoire claire pour le choix de la thérapeutique, a été un choix stratégique. La Société a ainsi pu valider le rôle essentiel et causal de l'intégration dans le génome humain de certains Papillomavirus dans l'évolution cancéreuse des infections du col de l'utérus. La mise en évidence par le peignage moléculaire ou par des procédés d'amplification (par exemple la PCR) d'un ADN intégré de l'HPV constitue un socle pour le développement de nouveaux biomarqueurs. De même, la détection précoce et le suivi thérapeutique de maladies liées à diminution de la taille des télomères dans l'ADN humain et leur localisation chromosomique apporte aux médecins, des informations non accessibles à ce jour par d'autres technologies et utiles pour une meilleure prise en charge des patients. Les brevets et demandes de brevets détenus par la Société visent à couvrir de manière précise les différents aspects des gammes de produits qu'elle a développées ou est en cours de développement tels que les détections d'altérations génétiques liées à maladies graves ou à des cancers, à savoir par exemple :

- un test de diagnostic d'une maladie génétique (dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale) correspondant au portefeuille brevet FSHD qui est présenté ci-après (correspondant à la Famille 3 ci-dessous) et qui est commercialisé et qui ne peut être mise en évidence de manière simple que par le peignage moléculaire. Ce procédé est indispensable en Conseils Génétiques où il constitue un biomarqueur (correspondant à la Famille 3 ci-dessous) ;
- un test de diagnostic de présence d'ADN viral spécifique de virus infectant l'homme tels que les virus de l'herpès et du papillome humain correspondant au portefeuille brevet HSV et HPV qui est présenté ci-après (correspondant à la Famille 5 ci-dessous). Ce portefeuille Brevets a été complété en 2017 et en 2018 (Famille 13 et Famille 14 ci-dessous) par la protection des résultats de travaux de suivi d'essais cliniques chez des patientes atteintes d'une infection par le virus HPV (liés à des cancers génitaux selon les souches) dont la détection précoce de leur intégration dans le génome humain est extrêmement importante pour l'évolution de la maladie et en conséquence pour le choix de la thérapeutique applicable.
- un test de détection de prédisposition à des pathologies cancéreuses (par exemple le cancer colorectal) liées à des réarrangements génétiques présents dans le génome des patients atteints et non mis en évidence par d'autres technologies. Le portefeuille Brevets correspondant (HNPCC) est détaillé ci-après (correspondant à la Famille 7 ci-dessous).
- Un ensemble d'outils, de procédés de détection et de localisation de coupures de molécules d'ADN (Familles 4 et 9).
- Un procédé de traitement d'images pour la détection la mesure et l'analyses de signaux de réplication de l'ADN (Famille 13 ci-dessous).
- La Société a mis au point, en moins d'un an, un procédé de détection de la variation de la taille des télomères impliquée dans des pathologies et de leur localisation chromosomique (Famille 15 du portefeuille Brevets de la Société). Un test est en cours d'évaluation clinique (marque déposée Telosizer). Le procédé utilise le peignage moléculaire (Savoir-Faire

développé par la Société) et le marquage de l'ADN par la technologie de la Famille 1 du portefeuille Brevets de la Société.

De plus, il est rappelé que la Société a détenu les droits exclusifs d'exploitation de la technologie pionnière connue sous le nom de « *Peignage Moléculaire* » qui a été brevetée par l'Institut Pasteur, seul ou en copropriété avec le CNRS et qui est utilisée pour effectuer ces différents tests (se reporter à la section 20.2.1 en page 231 du présent Document d'Enregistrement Universel pour un descriptif du contrat de licence conclu avec l'Institut Pasteur le 17 mai 2004).

En outre, la technologie du Peignage Moléculaire et ses applications en diagnostic et en théranostic ont impliqué le développement de technologies complémentaires telles que logiciels d'analyses, méthodes de marquage chimique des éléments génétiques et sélection de séquences génétiques ainsi qu'un savoir-faire spécifique détenu par la Société. Grâce à la méthodologie du peignage moléculaire amélioré par des outils de marquage, la Société est devenue partenaire de groupes industriels impliqués dans le développement de procédés de validation de molécules utilisés en thérapie génique. La sécurité génétique et le contrôle qualité sont des axes de Recherche et Développement à consolider à côté du domaine diagnostique.

Le tableau ci-dessous récapitule de manière synthétique les familles de brevets et demandes de brevets de la Société et leur articulation avec les produits actuellement développés par la Société :

Famille de brevets / demandes de brevets	Test / Produit de la Société	Droit de la Société sur la famille de brevets / demandes de brevets en question	Existence d'un contrat écrit avec les titulaires/copropriétaires des brevets / demandes de brevets
Famille 1 - Le portefeuille Code Morse Génomique (« Genomic Morse Code »)	FSHD BRCA HNPCC HPV TELOSIZER	Copropriété de la Société et de l'Institut Pasteur	Contrat de licence entre l'Institut Pasteur et la Société en date du 17 mai 2004 (tel qu'amendé par ses avenants n°1, n°2, n°3 et n°4) (ci-après le " Contrat Pasteur ") ⁽¹⁾ ⁽³⁾
Famille 2 - Le portefeuille Appareil de transformation de petit faisceau adapté à une caractéristique et méthodologie associée de détection d'objets curvilinéaires d'une image - « Détection d'objets curvilinéaires » (copropriété de l'Institut Pasteur et Genomic Vision)	Aucun Produit	Copropriété de l'Institut Pasteur et de la Société	Contrat Pasteur ⁽³⁾
Famille 3 : le portefeuille Procédé pour analyser les réseaux à répétitions en tandem du D4Z4 d'un acide nucléique et kit correspondant - « FSHD »	FSHD	Copropriété de la Société, de l'Université Aix-Marseille et de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille	Contrat de collaboration et de recherche entre l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Protisvalor Méditerranée et la Société en date du 19 décembre 2007 ⁽³⁾
Famille 4 : le portefeuille Procédé de détection, de quantification et de	Aucun Produit	Propriété de la Société	Non applicable

Famille de brevets / demandes de brevets	Test / Produit de la Société	Droit de la Société sur la famille de brevets / demandes de brevets en question	Existence d'un contrat écrit avec les titulaires/copropriétaires des brevets / demandes de brevets
cartographie d'un dommage et/ou d'une réparation de brins d'ADN - « NERCA »			
Famille 5 : le portefeuille Diagnostic d'infections virales par détection d'ADN viral génomique et infectieux par peignage moléculaire - « HSV /HPV »	Aucun Produit	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 6 : le portefeuille Procédés de détection, visualisation et cartographie physique à haute résolution de réarrangement génomiques dans des gènes et loci BRCA1 et BRCA2 du cancer du sein et de l'ovaire à l'aide d'un code morse génomique en conjonction avec un peignage moléculaire - « BRCA »	BRCA	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 7 : le portefeuille Procédé d'identification ou de détection de réarrangements génomiques dans un échantillon biologique - « HNPCC »	HNPCC	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 8 : le portefeuille Méthode pour la détection d'amplifications de séquences dans le locus BRCA1	AMPLIFICATION S BRCA	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 9 : le portefeuille Méthode pour la détection de points de cassure dans des séquences génomiques réarrangées	BREAKPOINT S	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 10 : Méthode de contrôle des événements de gene editing avec des nucléases modifiées par le peignage moléculaire.	Contrôle gene editing	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 11 : -a) Méthode de création d'un jeu de séquences polynucléotidiques pour l'analyse d'événements spécifiques dans une région génétique d'intérêt -b) Méthode de création d'un jeu de séquences polynucléotidiques pour l'analyse d'événements spécifiques dans une région génétique d'intérêt (texte « a » complété)	a) Designing set of polynucleotides	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 12 : Procédé d'identification d'un biomarqueur	Identification ou	Propriété de la Société	Non applicable

Famille de brevets / demandes de brevets	Test / Produit de la Société	Droit de la Société sur la famille de brevets / demandes de brevets en question	Existence d'un contrat écrit avec les titulaires/copropriétaires des brevets / demandes de brevets
spécifique de la malignité d'une infection à HPV chez des sujets ou patients. « Intégration HPV »	quantification du nombre d'intégrations du génome d'HPV dans l'ADN.		
Famille 13 : Détection, Mesure et analyse des signaux de réplication ADN « Use of replication signals »	Mise en évidence de signaux de réplication d'ADN peigné	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 14 : Association entre l'intégration de génomes d'HPV ou d'HIV et/ou la gravité de l'évolution clinique de maladies telles que des lésions cervicales associées à HPV ou à la pathologie du SIDA. « HPV intégré et évolution clinique »	Test de suivi Clinique HPV	Propriété de la Société	Non applicable
Famille 15: Physical characterization of telomeres. Diagnostic and theranostic applications	TELOSIZER	Propriété de la Société	Non applicable

(1) Les termes de ce contrat sont décrits au chapitre 22 du présent Document d'Enregistrement Universel.

(2) La Société bénéficie aux termes de ce contrat d'une option exclusive et mondiale pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs et mondiaux sur tous les résultats, brevetés ou non, obtenus dans le cadre du contrat en ce qui concerne les applications desdits résultats au diagnostic de détection et de prédisposition des cancers et des maladies génétiques, à la sélection des thérapies et au suivi thérapeutique. En cas de non levée d'option par la Société, celle-ci bénéficiera d'un droit non exclusif d'exploitation.

(3) Ce contrat donne lieu au versement par la Société de redevances au profit de son cocontractant.

I/ Sur les brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou copropriétaire

La Société a réalisé, seule ou en collaboration avec des partenaires, dix-huit inventions qui sont ou ont été protégées depuis 2006 par des dépôts de demandes de brevets.

La Société a recentré les investissements en Propriété Industrielle sur les projets de R&D actifs.

Au 30 novembre 2021, quinze Familles de brevets sont en vigueur. Elles correspondent à des portefeuilles de titres et demandes de brevets nationaux et de demandes de brevet internationales (PCT) dont pour certaines l'ouverture des phases nationales a eu lieu en 2019 (Familles 10, 11 et 12) après décision de la Société. Les inventions récentes (Familles 10, 13, 14 et 15) ont été sélectionnées pour leurs retombées commerciales sur des marchés en attente de nouveaux produits. Elles constituent le début de la construction d'un ensemble de titres dont la Société possède la propriété ou la copropriété et qui est orienté vers les biomarqueurs utilisables avec des technologies plurielles. Ces brevets ou demandes de brevets accompagnent et reflètent par leur nature et le rythme des dépôts, les travaux de recherche et développement de la Société. Ils ne concernent pas uniquement les produits actuellement en développement par la Société, mais couvrent également des technologies complémentaires qui

pourraient faire partie intégrante de ses futurs produits, dans le domaine médical ou dans celui de la recherche.

Les Familles de brevets ou demandes de brevets déposées depuis 2017 sont, toutes, la propriété de la seule Société. Parmi les 15 familles de brevets ou demandes de brevets en vigueur, 12 sont la seule propriété de la Société. Les Familles 1, 2 et 3 résultent de partenariat ou de collaboration avec des partenaires académiques tels que l'Institut Pasteur, le CNRS ou l'Université de la Méditerranée, et sont détenues en copropriété avec ces institutions. Ces brevets détenus en copropriété sont régis par un règlement de copropriété, lorsqu'il en existe un et, à défaut, par les articles L. 613-29 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. Ces articles du Code de la propriété intellectuelle prévoient en substance que chacun des copropriétaires peut exploiter de manière non exclusive les brevets détenus en copropriété (sauf à indemniser équitablement les autres copropriétaires qui n'exploitent pas personnellement l'invention) i.e. (i) exploiter l'invention à son profit et (ii) concéder à un tiers une licence d'exploitation non exclusive (sous réserve de notification des autres copropriétaires). Par ailleurs, une licence d'exploitation exclusive ne peut être accordée qu'avec l'accord de tous les copropriétaires ou par autorisation de justice.

Les contrats de copropriété ou de licence concernant les portefeuilles Brevets entre la Société et ses partenaires académiques, copropriétaires de ces brevets, sont signés et les conditions contractuelles font bénéficier la Société d'un droit exclusif d'exploitation de ces brevets et demandes de brevets. Pour la famille 1 (GMC) qui est détenue en copropriété avec l'Institut Pasteur, un avenant n°3 au contrat de licence entre la Société et l'Institut Pasteur en date du 17 mai 2004 (dont les termes sont décrits à la section 22 du présent Document d'Enregistrement Universel), a été signé le 3 mars 2014. Cet avenant comprend en particulier des conditions d'exploitation exclusive des portefeuilles concernés au profit de la Société. Pour la Famille 3 (FSHD), le contrat de collaboration et de recherche conclu entre l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Prostivalor Méditerranée et la Société le 19 décembre 2007 attribue à la Société une option pour une exploitation exclusive des droits d'exploitation relatifs à ce portefeuille Brevets. La Société a levé cette option le 27 octobre 2010.

Les contrats de licence signés par la Société pour bénéficier de droits exclusifs d'exploitation sur des brevets prévoient une rémunération du copropriétaire dont le montant et le format (taux de redevances, définition de l'assiette etc.) varie selon les cas tout en restant dans les usages du domaine technique.

La politique de dépôt de la Société a consisté à protéger les inventions dont la Société détient tout ou partie de la propriété, dans les pays où l'existence d'un marché pour la technologie en cause existe et où le niveau technique local est compatible avec un risque de voir émerger des contrefacteurs.

La Société a aussi procédé à la limitation du nombre de pays pour certaines Familles en abandonnant la protection dans des territoires présentant une faible valeur économique pour la technologie brevetée (Familles 2, 4,6 et 8).

Le portefeuille Brevets de la Société concernant la Famille 15 résulte de travaux de recherche et développement réalisés par la Société indépendamment de ceux effectués en collaboration avec le Children Medical Research Institute (Australie) entre 2018 et 2019. Des discussions ont été engagées pour évaluer l'intérêt de la Société à négocier des titres de Propriété industrielle détenus par cet Institut.

Le portefeuille Brevets de la Société concernant un procédé de détection de biomarqueurs associés à la duplication du gène SMN1 en cis pour le dépistage des porteurs SMA (ancienne Famille 14) a fait l'objet d'une évaluation et d'arrêt d'intérêt commercial et a, en conséquence, été abandonné en août 2020.

Famille 1 - Le portefeuille Code Morse Génomique (« Genomic Morse Code ») copropriété de Genomic Vision et de l'Institut Pasteur

Le portefeuille « Code morse génomique » consiste à protéger un procédé de marquage chimique d'au moins deux régions du génome d'un patient, permettant ainsi d'obtenir une meilleure amplification des signaux colorés présents sur les séquences sondes spécifiques servant à repérer cette région porteuse d'une éventuelle anomalie génétique.

Il est composé de demandes de brevets et de brevets déposés et délivrés dans 5 pays (dont l'Europe qui a été validé dans 8 pays choisis par la Société) :

La demande de brevet européen n° EP 2059609 a été délivrée et publiée le 31 août 2016. Une demande de brevet européen divisionnaire a été déposée, accordée le 31 juillet 2019 et publiée sous le n° 3 133 172 pour consolider le portefeuille.

Titre	Etat ¹	Pays	Date de délivrance	Date d'expiration
Code Morse Génomique	Délivré ³ (prio)	USA	26/07/11	03/10/2026 ⁴
	Engagé	PCT ²		
	délivré	EUROPE Valide en : Belgique, Suisse, République Tchèque, Allemagne, France, Angleterre, Italie, Suède.	31/08/2016	05/09/2027
	délivré	EUROPE (div) Valide en : Belgique, Suisse, Allemagne, France, Angleterre.	31/07/2019	05/09/2027
	délivré	HONG-KONG	04/08/2017	05/09/2027
	délivré	HONG-KONG (basé sur la demande div EP)	25/09/2020	05/09/2027
	délivré	ISRAEL	31/07/2012	05/09/2027
	délivré	ISRAEL (div)	01/02/2014	05/09/2027
	délivré	JAPON	24/01/2014	05/09/2027
	délivré	USA (div)	19/11/2013	03/10/2026 ⁵

¹ **Etat** : l'avancement de la procédure de délivrance d'un brevet peut varier, pour une même invention, d'un pays à l'autre. En outre, la portée des revendications d'une demande de brevet est susceptible de changer dans le cadre des examens (quant au fond) réalisés par les Offices des pays/régions dans lesquels une protection est recherchée. Lorsqu'un brevet est délivré son maintien en vigueur dépend ensuite du paiement, à échéance régulière, des taxes de maintien en vigueur.

² **PCT** (Patent Cooperation Treaty) : le PCT est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoires. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.

³ Le terme « délivré » employé signifie que le brevet est accepté et que la Société peut s'en prévaloir pour protéger une invention.

⁴ Cette date peut être prolongée de 26 jours grâce au PTA qui a été accordé à la délivrance du titre. A confirmer par un avocat américain.

⁵ Cette date peut être prolongée de 917 jours grâce au PTA qui a été accordé à la délivrance du titre. A confirmer par un avocat américain.

Famille 2 - Le portefeuille Appareil de transformation de petit faisceau adapté à une caractéristique et méthodologie associée de détection d'objets curvilinéaires d'une image - « Détection d'objets curvilinéaires » (copropriété de l'Institut Pasteur et de Genomic Vision)

Le portefeuille « Détection d'objet curvilinéaires » consiste à protéger un procédé de filtration d'images d'un objet par utilisation d'algorithmes complexes correspondant à la sélection de petits faisceaux afin de rendre une image de meilleure qualité de l'objet (par exemple des filaments d'ADN ou une séquence génétique spécifique assimilable à un biomarqueur génétique) grâce à une orientation du filtre choisie (éliminant les bruits de fond) et à la possibilité de transmettre les informations recueillies sur un ordinateur qui en fera l'analyse par rapport à une image de référence.

Ce portefeuille est constitué par un seul brevet (Israël) qui est en évaluation en vue d'abandon car il ne fait plus partie des domaines prioritaires de la Société.

Titre	Etat ⁸	Pays	Date de délivrance	Date d'expiration
Appareil de transformation de petit faisceau adapté à une caractéristique et méthodologie associée de détection d'objets curvilinéaires d'une image	Expirée (priorité)	US provisoire		
	Engagé	PCT ¹		
	Abandonné	JAPON		
	Délivré	ISRAEL	01/10/14	14/04/2028
	Abandonné	USA		
	Abandonné	EUROPE		

Etat : l'avancement de la procédure de délivrance d'un brevet peut varier, pour une même invention, d'un pays à l'autre. En outre, la portée des revendications d'une demande de brevet est susceptible de changer dans le cadre des examens quant (au fond) réalisés par les Offices des pays/régions dans lesquels une protection est recherchée. Lorsqu'un brevet est délivré son maintien en vigueur dépend ensuite du paiement, à échéance régulière, des taxes de maintien en vigueur.

PCT (Patent Cooperation Treaty) : le PCT est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoires. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.

Le terme « délivré » employé signifie que le brevet est accepté et que la Société peut s'en prévaloir pour protéger une invention.

Famille 3 : le portefeuille Procédé pour analyser les réseaux à répétitions en tandem du D4Z4 d'un acide nucléique et kit correspondant - « FSHD » (copropriété de Genomic Vision et de, Université Aix-Marseille, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille)

Le portefeuille « FSHD » vise à protéger une méthode et des outils de détection du nombre de répétitions de séquences appelées D4Z4 sur les chromosomes humains 4 et 10, dans la mesure où ces répétitions peuvent être des marqueurs d'une anomalie génétique grave qui peut être détectée précocement (dystrophie musculaire facio scapulo-humérale).

Ce portefeuille est composé de demandes de brevets déposées et brevets délivrés dans les pays suivants :

B07873 - Method for analyzing D4Z4 tandem repeat arrays of nucleic acid and kit therefore							
Pays	Date de dépôt	N° de dépôt	Date de Publication	N° de Publication	Date de Délivrance	N° de Délivrance	Etat
PCT	25/09/2009	PCT/IB2009/007197	01/04/2010	WO 2010/035140			Engagé
USA	04/11/2011	13/120063	23/05/2013	US-2013-0130924-A1	23/08/2016	9422607	En vigueur
INDE	25/09/2009	2102/DELNP/2011					Abandonné
MEXIQUE	25/09/2009	MX/a2011/003170	06/12/2011	MX/a/2011/003170	14/06/2016	339866	En vigueur
MEXIQUE	25/09/2009	Mx/a2015/011961					Abandonné
EUROPE	26/09/2008	08165310.7	14/04/2010	2175037	11/10/2017	2175037	Validé
ALLEMAGNE	26/09/2008	08165310.7	14/04/2010	2175037	11/10/2017	2175037	En vigueur
BELGIQUE	26/09/2008	08165310.7	14/04/2010	2175037	11/10/2017	2175037	En vigueur
FRANCE	26/09/2008	08165310.7	14/04/2010	2175037	11/10/2017	2175037	En vigueur
PAYS-BAS	26/09/2008	08165310.7	14/04/2010	2175037	11/10/2017	2175037	En vigueur
ROYAUME-UNI	26/09/2008	08165310.7	14/04/2010	2175037	11/10/2017	2175037	En vigueur

A noter les délivrances de deux brevets en 2016, aux Etats-Unis et au Mexique. Le brevet européen a été délivré en 2017. Deux portefeuilles ont été abandonnés (demande de brevet divisionnaire au Mexique et demande de brevet en Inde), le marché ne nécessitant plus une protection supplémentaire au Mexique et l'Inde n'est plus un pays prioritaire pour la Société.

Famille 4 : le portefeuille Procédé de détection, de quantification et de cartographie d'un dommage et/ou d'une réparation de brins d'ADN - « NERCA » (propriété de Genomic Vision)

Le portefeuille « NERCA » vise à protéger un procédé de détection *in-vitro* de la présence de dommages ou de réparations occasionnés sur l'ADN de cellules eucaryotes. Cette invention permet de détecter les propriétés d'atteinte à l'intégrité du génome pouvant avoir des conséquences néfastes sur les cellules. L'arrêt du développement des travaux au sein de la Société pour ce programme, conduit à limiter la protection déjà obtenue et en conséquence à abandonner une grande partie des territoires initialement choisis afin d'harmoniser les investissements avec les priorités marketing.

Ce portefeuille Brevets est protégé au 30 novembre 2021, dans 7 pays. L'intérêt de les maintenir ou non fera l'objet d'une évaluation par la Société en 2022.

Pays	Date de dépôt	N° de dépôt	Date de Publication	N° de Publication	Date de Délivrance	N° de Délivrance	Etat
B09685 - A METHOD FOR DETECTING, QUANTIFYING AND MAPPING DAMAGE AND/OR REPAIR OF DNA STRANDS							
USA	24/09/2010	61/386358					Pour information
PCT	22/09/2011	PCT/IB2011/002584	29/03/2012	WO2012/038831			Engagé
USA	22/09/2011	13/240319	29/03/2012	US2012-0076871 - A1			Abandonné
USA	11/04/2014	14/251017	07/08/2014	US-2014-0220160-A1			Abandonné
USA	17/10/2016	15/295120	02/02/2017	US-2017-0029876-A1			Abandonné
CANADA	22/09/2011	2811716					Abandonné
EUROPE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Validé
EUROPE	22/09/2011	16171840.8	12/10/2016	3078754			Abandonné
ALLEMAGNE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	En vigueur
BELGIQUE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	En vigueur
DANEMARK	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
ESPAGNE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	En vigueur
FRANCE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	En vigueur
IRLANDE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
ITALIE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	En vigueur
LUXEMBOURG	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
MEXIQUE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
PAYS-BAS	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
ROYAUME-UNI	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	En vigueur
SUEDE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
SUISSE	22/09/2011	11802132.8	31/07/2013	2619325	01/06/2016	2619325	Abandonné
INDE	22/09/2011	2528/DELNP/2013	31/10/2014	2528/DELNP/2013			Abandonné
ISRAEL	22/09/2011	225269	30/05/2013	225269	01/02/2017	225269	En vigueur
ISRAEL	22/09/2011	248334	30/11/2016	248334			Abandonné

Famille 5 : le portefeuille Diagnostic d'infections virales par détection d'ADN viral génomique et infectieux par Peignage Moléculaire - « HSV » (propriété de Genomic Vision)

Le portefeuille « HSV » vise à protéger un procédé de détection *in-vitro* de la présence d'un génome viral ou d'un fragment de celui-ci dans une cellule infectée par mise en œuvre du Peignage Moléculaire en utilisant comme réactif spécifique des sondes issues de l'ADN viral marquées chimiquement qui s'associent à l'ADN présent dans la cellule. Pour les pathologies virales dont les infections dues au virus HPV, une des difficultés du choix et de la stratégie thérapeutique est de pouvoir s'assurer de l'absence de génomes viraux résiduels infectieux ou de séquences virales intégrées au niveau cellulaire du patient. L'application du Peignage Moléculaire permet de repérer des génomes complets infectieux et des fragments d'ADN de l'HPV intégrés dans le génome des cellules des patients. Ces travaux ont donné lieu à une protection complémentaire par dépôt de demandes de brevets depuis 2017 (Portefeuille Brevets Famille 12) et en 2018 (Famille 14).

Ce portefeuille est composé de demandes de brevets déposés et de brevets délivrés dans les pays suivants :

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
Série B09419 - DIAGNOSIS OF VIRAL INFECTIONS BY DETECTION OF INFECTIONS FORMS USING MOLECULAR COMBINING									
USA			61/327397	23/04/2010				23/04/2011	Pour information

PCT	US 61/327397	23/04/2010	PCT/IB2011/001048	19/04/2011	WO2011/132078	27/10/11		23/10/2012	Engagé
BRESIL	US 61/327397	23/04/2010	BR1120120271512	19/04/2011					Abandonné
CANADA	US 61/327397	23/04/2010	2796294	19/04/2011				19/04/2031	En vigueur
CHINE	US 61/327397	23/04/2010	201180026609.0	19/04/2011	CN103069010A	24/04/13	24/02/2016	19/04/2031	Abandonnée
CHINE	US 61/327397	23/04/2010	201610052789.4	19/04/2011	CN105734170A	06/07/16		19/04/2031	Abandonnée
EUROPE	US 61/327397	23/04/2010	11738473.5	19/04/2011	2561104	27/02/13	04/11/2015	19/04/2031	Validé
EUROPE	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	Validé
ALLEMAGNE	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	Abandonné
BELGIQUE	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	En vigueur
ESPAGNE	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	En vigueur
FRANCE	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	Abandonné
ROYAUME-UNI	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	Abandonné
SUISSE	US 61/327397	23/04/2010	15192470.1	19/04/2011	3000900	30/03/16	28/02/2018	19/04/2031	En vigueur
ALLEMAGNE	US 61/327397	23/04/2010	11738473.5	19/04/2011	2561104	27/02/13	04/11/2015	19/04/2031	En vigueur
FRANCE	US 61/327397	23/04/2010	11738473.5	19/04/2011	2561104	27/02/13	04/11/2015	19/04/2031	En vigueur
ROYAUME-UNI	US 61/327397	23/04/2010	11738473.5	19/04/2011	2561104	27/02/13	04/11/2015	19/04/2031	En vigueur
ISRAEL	US 61/327397	23/04/2010	222545	19/04/2011	222545	31/12/12	01/07/2017	19/04/2031	En vigueur
ISRAEL	US 61/327397	23/04/2010	250727	19/04/2011	250727	30/04/17		19/04/2031	Abandonné
JAPON	US 61/327397	23/04/2010	2013-505566	19/04/2011				19/04/2031	Abandonné
JAPON	US 61/327397	23/04/2010	2017-093506	19/04/2011	2017-184745	12/10/17		19/04/2031	Abandonné
MEXIQUE	US 61/327397	23/04/2010	MX/a/2012/012352	19/04/2011	MX/a/2012/012352	16/06/13	23/03/2017	19/04/2031	En vigueur
INDE	US 61/327397	23/04/2010	9160/DELNP/2012	19/04/2011	9160/DELNP/2012	19/02/16		19/04/2031	Abandonné
USA	US 61/327397	23/04/2010	13/092210	22/04/2011				22/04/2031	Pour information
USA	US 61/327397	23/04/2010	14/638432	04/03/2015	US-2016-0047006-A1	18/02/16		22/04/2031	En vigueur
USA	US 61/327397	23/04/2010	16/165408	19/10/2018	US-2019-0345570	14/11/19		22/04/2031	En vigueur

L'office européen des brevets a délivré le 4 novembre 2016 un brevet qui a été publié sous le n° EP 2 561 104. Ce brevet européen a été validé en Allemagne, en France et au Royaume Uni. Une demande de brevet européen divisionnaire (39 pays désignés) a été déposée et publiée le 9 décembre 2016 sous le n° 15192470.1 et a fait l'objet d'une décision de délivrance et de publication en 2018 (EP 3000 900 et désignation de 6 pays) pour protéger les applications HPV pour compléter le portefeuille EP 2 561 104.

A noter les délivrances, en décembre 2016 et janvier 2017, des brevets en Israël et au Mexique avec des revendications protégeant un test HSV et HPV.

Le brevet et la demande de brevet en Chine ont été abandonnés en 2020.

La Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 6 : le portefeuille Procédés de détection, visualisation et cartographie physique à haute résolution de réarrangement génomiques dans des gènes et loci BRCA1 et BRCA2 du cancer du sein

et de l'ovaire à l'aide d'un code morse génomique en conjonction avec un Peignage Moléculaire - « BRCA » (propriété de Genomic Vision)

Le portefeuille « BRCA » vise à protéger un procédé de détection et de visualisation de haute résolution de réarrangements génomiques dans les régions BRCA1 et BRCA2 du génome humain utilisant des sondes spécifiques d'au moins 200 nucléotides ayant trois marqueurs différents ce qui augmente la sensibilité de lecture de la réaction de Peignage Moléculaire. Les techniques actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence les personnes porteuses de grandes altérations génétiques (réarrangements génétiques) qui se distinguent des mutations ponctuelles dans les régions BRCA1 et BRCA2. Or 2 à 4 % des personnes ayant un cancer du sein sont reliées à une situation familiale où les mutations ponctuelles ne sont pas en cause.

Ce portefeuille a fait l'objet d'une évaluation en fonction des objectifs marketing de la Société en 2019 et de l'existence de tests déjà sur le marché. La demande de brevet déposée aux Etats-Unis a été abandonnée le 17/08/2020.

B10076 - Methods for the detection, visualization and high resolution physical mapping of genomic rearrangements in breast and ovarian cancer genes and loci BRCA1 and BRCA2 using genomic morse code in conjunction with molecular combing							
Pays	Date de dépôt	N° de dépôt	Date de Publication	N° de Publication	Date de Délivrance	N° de Délivrance	Etat
USA	31/10/2011	61553906					Pour information
EUROPE	30/10/2012	12816101.5	10/09/2014	2773771	05/09/2018	2773771	Abandonné
FRANCE	30/10/2012	12816101.5	10/09/2014	2773771	05/09/2018	2773771	Pour information
PCT	30/10/2012	PCT/IB2012/002422	10/05/2013	WO2013/064895			Engagé
JAPON	30/10/2012	2014-537742	08/12/2014	2014-532403			Abandonné
USA	31/10/2012	13/665404					Abandonné
USA	30/10/2014	14/528616	16/07/2015	US-2015-0197816-A1			Abandonné
USA	01/06/2018	15/995954	29/11/2018	US-2018-0340235-A1			Abandonné

Cette invention ne fait plus l'objet d'un développement industriel à Genomic Vision.

Famille 7 : le portefeuille Procédé d'identification ou de détection de réarrangements génomiques dans un échantillon biologique - « HNPCC » (propriété de Genomic Vision)

Le portefeuille « HNPCC » vise à protéger un procédé de détection de séquences génomiques mutées mettant en œuvre des ensembles de sondes spécifiques. Ce procédé est appliqué à la détection de prédisposition génétique à certains cancers (par exemple le cancer colorectal ou le cancer du sein). Le portefeuille « HNPCC » concerne également des coffrets de diagnostic comportant des compositions de sondes spécifiques (longueur particulière).

Ce portefeuille est composé d'un brevet délivré aux Etats Unis sous le n°9 133 514. Les autres pays ont été abandonnés pour limiter les coûts de Propriété Industrielle qui n'étaient pas en harmonie avec les perspectives commerciales.

La Société ne peut garantir que le brevet délivré à la Société ne sera pas contesté ou invalidé.

B10077 - Method for identifying or detecting genomic rearrangements in a biological sample							
Pays	Date de dépôt	N° de dépôt	Date de Publication	N° de Publication	Date de Délivrance	N° de Délivrance	Etat
USA	31/10/2011	61553889					Pour information
PCT	30/10/2012	PCT/IB2012/002423	10/05/2013	WO2013/064896			Engagé
EUROPE	30/10/2012	12815761.7	10/09/2014	2773770			Abandonné
JAPON	30/10/2012	2014-537743	25/12/2014	2014-535050			Abandonné
USA	31/10/2012	13/665440	09/01/2014	US-2014-0011194-A1	15/09/2015	9133514	En vigueur
USA	03/08/2015	14816397	04/02/2016	US-2016-0032405-A1			Abandonné
USA	18/12/2017	15/845543	12/04/2018	US-2018-0100202-A1			Abandonné

Famille 8 : Méthode pour la détection d'amplifications de séquences dans le locus BRCA1
« AMPLIFICATION BRCA » (propriété de Genomic Vision)

La demande de brevet internationale PCT a été validée aux Etats-Unis. La demande de brevet américain porte le n° 2016/0040249 et a été publiée le 11 février 2016. Elle a été délivrée le 30 juillet 2018 (Brevet US 10 036 071). Aucun coût supplémentaire n'est envisagé pour les 2 prochaines années.

B10119 - Methods for the detection of sequence amplification in the BRCA1 locus							
Pays	Date de dépôt	N° de dépôt	Date de Publication	N° de Publication	Date de Délivrance	N° de Délivrance	Etat
USA	15/03/2013	61/794731					Expiré
PCT	14/03/2014	PCT/IB2014/000495	18/09/2014	WO 2014/140788			Engagé
USA	15/09/2015	14/776956	11/02/2016	US-2016-0040249-A1	31/07/2018	10036071	En vigueur

La Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 9 : Méthode pour la détection de points de cassure dans des séquences génomiques réarrangées « BREAKPOINTS » (propriété de Genomic Vision)

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
Série B10122 - METHODS FOR THE DETECTION OF BREAKPOINTS IN REARRANGED GENOMIC SEQUENCES									
USA			61/793944	15/03/2013				15/03/2014	Expiré
PCT	US 61/793944	15/03/2013	PCT/IB2014/000496	14/03/2014	WO2014/140789	18/09/14		15/09/2015	Engagé
CHINE	US 61/793944	15/03/2013	201480022777.6	14/03/2014	CN105339506A	17/02/16		14/03/2034	Abandonné
USA	US 61/793944	15/03/2013	14/776971	15/09/2015	US-2016-0040220	11/02/16		14/03/2034	Abandonné
EUROPE	US 61/793944	15/03/2013	14728616.5	14/03/2014	2971111	20/01/16	02/05/2018	14/03/2034	Validé
ALLEMAGNE	US 61/793944	15/03/2013	14728616.5	14/03/2014	2971111	20/01/16	02/05/2018	14/03/2034	En vigueur
BELGIQUE	US 61/793944	15/03/2013	14728616.5	14/03/2014	2971111	20/01/16	02/05/2018	14/03/2034	En vigueur
FRANCE	US 61/793944	15/03/2013	14728616.5	14/03/2014	2971111	20/01/16	02/05/2018	14/03/2034	En vigueur
ROYAUME-UNI	US 61/793944	15/03/2013	14728616.5	14/03/2014	2971111	20/01/16	02/05/2018	14/03/2034	En vigueur
SUISSE	US 61/793944	15/03/2013	14728616.5	14/03/2014	2971111	20/01/16	02/05/2018	14/03/2034	Abandonné
ISRAEL	US 61/793944	15/03/2013	241484	14/03/2014			01/09/2020	14/03/2034	En vigueur
JAPON	US 61/793944	15/03/2013	2015-562367	14/03/2014	P2016-509861A	04/04/16	07/12/2018	14/03/2034	En vigueur

Le portefeuille Brevets comprend un brevet européen délivré sous le N°2 971 111 (validé dans 5 pays France, Belgique, Allemagne, Royaume-Uni et Suisse), des brevets délivrés au Japon le 9 janvier 2019 sous le n°JP 6448469B et en Israël (n° 241484) le 01/09/2020).

La Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 10 : Méthode de contrôle des événements de gene editing avec des nucléases modifiées, par le peignage moléculaire « Gene Editing » (propriété de Genomic Vision)

Une déclaration d'invention a été ouverte en septembre 2016 par des salariés de la Société pour informer la Direction de la Société de l'obtention de résultats brevetables relatifs à l'application du peignage

moléculaire pour contrôler les résultats des modifications génétiques intervenues à certains loci du génome après mise en œuvre de nucléases spécifiques.

Une demande de brevet a été déposée aux Etats-Unis pour sécuriser les droits de la Société sous le N° US 15/813974. Une demande de brevet internationale PCT a été déposée par la Société en novembre 2017 dans laquelle des éléments complémentaires ont été ajoutés. La validation de ce PCT a été effectuée en mai 2019 en fonction des intérêts commerciaux de la Société. Les pays désignés sont les Etats-Unis, la Chine et l'Europe, où les examens de brevetabilité sont en cours.

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Date d'expiration	Etat
Série B12887 - Monitoring editing events by molecular combing								
USA	US 62/422341	15/11/2016	17366643	07/02/2021	US-2021- 0340576-A1	11/04/ 2021	15/11/2037	En vigueur
PCT	US 62/422341	15/11/2016	PCT/IB20 17/001571	15/11/2017	WO2018/091 971	24/05/ 18	15/05/2019	Engagé
CHINE	US 62/422341	15/11/2016	20178008 2666.8	15/11/2017	1101681102	29/08/ 2019	15/11/2037	En vigueur
EUROPE	US 62/422341	15/11/2016	17829012. 8	15/11/2017	3541955	25/09/ 2019	15/11/2037	En vigueur
ISRAEL	US 62/422341	15/11/2016	266565	15/11/2017				Abando nné
SINGAPO UR	US 62/422341	15/11/2016	11201904 077Y	15/11/2017				Abando nné

Cependant, la Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 11 : Méthode de création d'un jeu de séquences polynucléotidiques pour l'analyse d'évènements spécifiques dans une région génétique d'intérêt (« METHOD FOR DESIGNING A SET OF POLYNUCLEOTIDE SEQUENCES FOR ANALYSIS OF SPECIFIC EVENTS IN A GENETIC REGION OF INTEREST »)
(propriété de Genomic Vision)

Une déclaration d'invention a été ouverte en novembre 2016, par des salariés de la Société relative à des méthodes de création de combinaisons de séquences polynucléotidiques portant des marqueurs colorés différents et permettant d'identifier de grands réarrangements génétiques. Une demande de brevet a été déposée aux USA en 2017 et une demande de brevet internationale PCT a été déposée par la Société en novembre 2017 dans laquelle des éléments complémentaires ont été ajoutés. La validation a été effectuée en mai 2019 en fonction des intérêts commerciaux et stratégiques de la Société. Les pays désignés sont la Chine, l'Europe, Israël et Singapour. Les examens de brevetabilité sont en cours dans ces pays.

B12908 - METHOD FOR DESIGNING A SET OF POLYNUCLEOTIDE SEQUENCES FOR ANALYSIS OF SPECIFIC EVENTS IN A GENETIC REGION OF INTER

Pays	Date de dépôt	N° de dépôt	Date de Publication	N° de Publication	Date de Délivrance	N° de Délivrance	Etat
USA	29/11/2016	62/427580					Pour information
PCT	29/11/2017	PCT/IB2017/001600	07/06/2018	WO/2018/100431			Engagé
USA	29/11/2017	15/826035	31/05/2018	US-2018-0150597-A1			Abandonné
CHINE	29/11/2017	201780084459.6	03/09/2019	110199031			En vigueur
EUROPE	29/11/2017	17832796.1	09/10/2019	3548637			En vigueur
ISRAEL	29/11/2017	266968	31/07/2019	266968			En vigueur
SINGAPOUR	29/11/2017	11201904747S					En vigueur

Cependant, la Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 12 : Procédé d'identification d'un biomarqueur spécifique de la malignité d'une infection à HPV chez des sujets ou patients. « Integration HPV » (propriété de Genomic Vision)

Une demande de brevet a été déposée aux Etats-Unis sous le n° 62504295 (“Association between integration of high-risk hpv genomes detected by molecular combing and the severity and/or clinical outcome of cervical lesions”) en Mai 2017 pour sécuriser les droits de la Société. Une demande de brevet internationale PCT a été déposée en mai 2018, des travaux complémentaires étant en cours dans le cadre d'une étude clinique regroupant des patientes atteintes d'infection à papillomavirus humain avec des stades plus ou moins avancés d'un cancer cervical. Ce dépôt a permis de sécuriser les droits de la Société et de protéger ses investissements engagés dans l'essai clinique.

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
Série B13272 - ASSOCIATION BETWEEN INTEGRATION OF HIGH-RISK HPV GENOMES DETECTED BY MOLECULAR COMBING AND THE SEVERITY AND/OR CLINICAL OUTCOME OF CERVICAL LESIONS									
USA			62/504295	10/05/2017				10/05/2018	Pour information
USA	US 62/504295	10/05/2017	15/976758	10/05/2018				10/05/2038	En Vigueur
PCT	US 62/504295	10/05/2017	PCT/IB2018/ 000594	11/05/2018	WO2018/207 022	15/11/18		10/11/2019	Engagé
EUROPE	US 62/504295	10/05/2017	18734611.9	11/05/2018	EP3622090	18/03/2020		11/05/2038	En Vigueur

La demande de brevet internationale PCT a été déposée par la Société en mai 2018 dans laquelle des éléments complémentaires ont été ajoutés. La validation a été effectuée aux Etats-Unis en 2018 et en Europe en mai 2018 en fonction des intérêts commerciaux et stratégiques de la Société. Les examens de brevetabilité sont en cours aux Etats-Unis et en Europe (39 pays désignés).

Des programmes de développement et de recherches cliniques sont encore en cours sur ce thème et feront si nécessaire, l'objet de protection supplémentaire en fonction de l'intérêt de la Société.

La Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 13 : Détection, Mesure et analyse des signaux de répllication ADN « Use of replication signals » (propriété de Genomic Vision)

Une demande de brevet a été déposée aux Etats-Unis le 15 octobre 2018 et publiée sous le N° 2019 011 4388 le 18 Avril 2019 sous priorité de la demande de brevet US provisional n° 62573019 (“METHOD OF DETECTION, MEASUREMENT AND ANALYSIS OF MOLECULAR COMBINING DNA

REPLICATION SIGNALS AND USE FOR DIAGNOSTIC AND MONITORING THERAPEUTIC AND GENE THERAPY”) en octobre 2017 pour sécuriser les droits de la Société. La demande de brevet international PCT a été déposée en octobre 2018 et a fait l’objet en 2019, d’une décision de protection aux USA en fonction des intérêts commerciaux et stratégiques de la Société.

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
Série B13583 - METHOD OF DETECTION, MEASURE AND ANALYSIS OF MOLECULAR COMBINING DNA REPLICATION SIGNALS AND USE FOR DIAGNOSTIC AND MONITORING THERAPEUTIC AND GENE THERAPY									
USA			62/573019	16/10/2017				16/10/2018	Pour information
USA	US62/573019	16/10/2017	16/160003	15/10/2018	US-2019-0114388-A1	18/04/2019			En vigueur
PCT	US 62/573019	16/10/2017	PCT/IB2018/001315	15/10/2018	2019077412	25/04/2019			Abandonné

Cependant, la Société ne peut garantir que ces demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 14 : Association entre l’intégration de génomes d’HPV ou d’HIV et/ou la gravité de l’évolution clinique de maladies telles que des lésions cervicales associées à HPV ou à la pathologie du SIDA (propriété de Genomic Vision).

Cette invention représente les résultats de plusieurs années de recherche financés en interne et à l’extérieur de la Société.

Une demande de brevet a été déposée aux Etats Unis sous le n° 62/773 831 (« Association between integration of viral as HPV or HIV genomes and the severity and clinical outcome of disorders as HPV associated cervical lesions or AIDS pathology ») le 30 Novembre 2018 pour sécuriser les droits de la Société. Ces nouveaux résultats de l’étude clinique menée par la Société en collaboration avec des Centres de recherche clinique, complètent ceux déjà protégés dans la Famille 12.

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
Série: B14181 – ASSOCIATION BETWEEN INTEGRATION OF VIRAL AS HPV OR HIV GENOMES AND THE SEVERITY AND/OR CLINICAL OUTCOME OF DISORDERS AS HPV ASSOCIATED CERVICAL LESIONS OR AIDS PATHOLOGY							
USA			62/773,831	30/11/2018			Pour information
PCT	62/773,831	30/11/2018	PCT/IB2019/001313	29/11/2019			Engagé
CHINE	62/773,831	30/11/2018	201980087689.7	29/11/2019			En Vigueur
USA	62/773,831	30/11/2018	17/298,395	29/11/2019			En Vigueur
EUROPE	62/773,831	30/11/2018	17/298 395	29/11/2019			En Vigueur

La Société a pris la décision en novembre 2019 de faire déposer une demande de brevet internationale PCT en vue d’obtenir une protection dans des pays où un marché de diagnostic et de théragnostic s’appuyant sur le suivi thérapeutique des malades, est implanté. Les pays à protéger ont fait l’objet d’une décision de la Société en mai 2021 en fonction des intérêts commerciaux et stratégiques de la Société. Il s’agit des USA, de la Chine et de l’Europe.

Cependant, la Société ne peut garantir que les demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Famille 15 : Physical characterization of telomeres (propriété de Genomic Vision).

La Société a déposé une demande de brevet US provisional le 25 novembre 2020 qui a été complétée en novembre 2021. Le procédé mis au point et développé par les chercheurs de la Société met en œuvre pour certains aspects de l'intelligence artificielle et peut mesurer et contrôler la longueur des télomères des chromosomes ainsi que les altérations génétiques présentes dans certaines pathologies chez l'homme. Cette technologie s'applique à de nombreux diagnostics pour lesquels à ce jour les outils disponibles sur le marché sont insuffisants.

Une demande de brevet a été déposée ainsi qu'une demande de brevet internationale (PCT) en novembre 2021.

Pays	Numéro de priorité	Date de priorité	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
Série B14671 – PHYSICAL CHARACTERIZATION OF TELOMERES							
USA			63/118314	25/11/2020			Pour information
USA	63/118314	25/11/2020	17/534082	23/11/2021			En vigueur
PCT	63/118314	25/11/2020	PCT/FR2021/052074	23/11/2021			En vigueur

Une diffusion de la disponibilité de cette innovation a déjà été faite par la Direction Sales and Marketing de la Société et des dépôts de marques ont aussi été effectués

La Société devra en mai 2023 déterminer la liste des pays précis à protéger en fonction des objectifs commerciaux et des stratégies industrielles à mettre en place.

Cependant, la Société ne peut garantir que les demandes de brevets, ainsi déposées, seront délivrées et que les brevets éventuellement issus de celles-ci et délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

NOTE sur Le Procédé de détection de biomarqueurs associés à la duplication du gène SMN1 en cis pour le dépistage des porteurs SMA « SMA combing ». (Propriété de Genomic Vision) -Ancienne Famille 14

Une demande de brevet a été déposée aux Etats-Unis sous le n° 15783714 (« METHOD FOR MAPPING SPINAL MUSCULAR ATROPHY (“SMA”) LOCUS AND OTHER COMPLEX GENOMIC REGIONS USING MOLECULAR COMBING “) le 13 Octobre 2017 pour sécuriser les droits de la Société et de l'un de ses licenciés. Cette demande de brevet a été publiée le 18 avril 2019 sous le n°US2019 0112640. La procédure d'examen à l'Office américain des brevets a été abandonnée en 2020, le programme de transfert à l'exploitation ayant été écarté par le partenaire de la Société.

II/ Sur les brevets et demandes de brevets dont la Société est licenciée exclusif

La Société a signé le 17 mai 2004 une licence exclusive d'exploitation de six familles de brevets relatifs à des travaux menés par l'un des fondateurs de la Société, ancien chercheur à l'Institut Pasteur. Les six portefeuilles brevets en question, détenus par l'Institut Pasteur (pour certains en copropriété avec le CNRS) antérieurs à 2004, ont fait ainsi l'objet d'une licence exclusive au profit de la Société (voir la section 20.2.1 du présent Document d'Enregistrement Universel pour un descriptif complet du contrat de licence entre la Société et l'Institut Pasteur). Les contrats de licence signés par la Société pour bénéficier de droits exclusifs d'exploitation, prévoient une rémunération dont le montant est déterminé en pourcentage des recettes nettes perçues par Genomic Vision mettant en œuvre la technologie licenciée. Tous les portefeuilles Brevets (propriété de l'Institut Pasteur) licenciés à la Société dans le cadre du contrat de licence de 2004, ont atteint la date de fin de validité de la protection des inventions relatives à la technologie du Peignage Moléculaire.

5.5.3 Nature et couverture des brevets

Pour les raisons invoquées ci-dessus, depuis plusieurs années, la Société a commencé à anticiper ce changement de configuration juridique et technologique et constitue des portefeuilles de procédés ou produits nouveaux ayant des applications fortes en diagnostic et en théragnostic ainsi qu'en termes de sécurité génétique. Ce dernier axe présente notamment un intérêt pour la thérapie génique et les produits génétiquement modifiés.

La constitution d'un nouvel ensemble de portefeuilles Brevets récents de durée de validité s'étalant sur une longue période en termes de protection allant jusqu'à 2040 pour les plus récents dépôts de titres, permet de mettre en place une approche diagnostique créative à partir de nouveaux biomarqueurs. Cette situation apporte une flexibilité dans la gestion des procédures, des coûts et dans l'utilisation stratégique qui en sera faite par le management de la Société en fonction des objectifs.

La production d'innovations conduisant à une protection par dépôt de demande de brevet prioritaire est continue. La durée nécessaire pour qu'un projet scientifique soit suffisamment avancé et que les résultats puissent être considérés comme « robustes » avant toute décision de protection par brevet, peut varier selon le type d'invention.

Les demandes de brevets qui sont en cours d'examen couvrent majoritairement des améliorations apportées par la Société ou des applications liées à un produit. Le fait que la délivrance d'un brevet puisse éventuellement être refusée n'empêchera pas la Société de commercialiser le produit objet du brevet en cause qui, cependant, ne bénéficiera pas de la protection et du monopole octroyés par un brevet délivré et sous réserve de droits de tiers antérieurs.

5.5.4 Brevets actuellement exploités

La Société commercialise depuis 2013 un test de diagnostic de la FSHD en France (avec un marquage CE). Ce test met en œuvre plusieurs portefeuilles brevets (procédé de peignage, appareillage et détection de mutations dans le gène D4Z4 présentes dans la pathologie de FSHD) dont un brevet est détenu par la Société dans plusieurs pays (Famille 3).

La Société a engagé plusieurs relations contractuelles avec des groupes industriels (Prestations de service) utilisant la technologie des Familles Brevets n°1, 7 et 11 sans divulgation du Savoir Faire ou des logiciels de la Société.

La Société ne peut garantir que les Familles de brevets concernés sont libres à l'égard de droit de tiers.

5.5.5 Territoires protégés

Les demandes de brevets de la Société, à de rares exceptions près, sont systématiquement déposées à l'étranger, via la procédure PCT. Les territoires retenus sont de manière prioritaire choisis parmi les Etats-Unis, l'Europe et la Chine. Des pays tels que le Canada et Israël sont aussi fréquemment visés dans les dépôts de brevets de la Société lorsque le marché le justifie.

L'effort financier apporté par la Société à la protection des innovations issues de ses recherches, est à souligner. L'investissement déjà réalisé apporte un support à la politique commerciale de la Société et il serait souhaitable de le maintenir tout en le concentrant sur les territoires considérés par la Société comme ayant des marchés pour des produits de haute technologie tels que ceux de la Société.

Les tableaux de brevets ci-dessus fournissent les détails des protections et procédures pour chaque portefeuille dans les différents pays où ils ont été déposés par la Société seule dans la plupart des cas depuis plusieurs années.

5.5.6 Autres éléments de propriété intellectuelle

5.5.6.1 Les logiciels

La Société possède les droits exclusifs d'utilisation du logiciel développé par l'un des fondateurs qui était chercheur à l'Institut Pasteur. Ce logiciel concerne le traitement des images des molécules ayant été alignées par le procédé de Peignage Moléculaire. Le contrat de licence conclu entre la Société et l'Institut Pasteur est décrit à la section 20.2.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Elle a également, de manière indépendante, créé de nouveaux logiciels d'analyse d'images qui font l'objet d'une protection par droit d'auteur et dans certains cas par dépôts de demandes de brevets en fonction de la législation applicable.

Ces logiciels modernisent et accélèrent le traitement des images ce qui permet d'envisager à court terme, une automatisation de lecture des résultats.

Des procédés améliorant la qualité du tri et de la lecture des images de peignage d'ADN, ont été protégées par dépôt d'une demande de brevets (Famille 13). Ces procédés permettent comme indiqué supra de développer des applications dans divers domaines dont la régulation de l'expression génétique d'intérêt.

A titre d'exemple, on peut citer :

- les améliorations dans l'imagerie (code morse génomique pour la visualisation à haute résolution et la détection d'objets curvilinéaires) ; et
- les algorithmes de traitement d'images (logiciels).

Une étude juridique est ouverte depuis la fin de l'année 2019 afin de clarifier les liens éventuels entre les activités d'un ancien salarié de la Société et les logiciels développés par la Société antérieurement au départ de celui-ci.

5.5.6.2 Les marques, noms de domaines et savoir-faire

La Société est titulaire des marques verbales françaises :

- (i) Genomic Vision n°3189357 déposée en classes 1, 5, 9 et 42 le 17 octobre 2002 ;
- (ii) HeliXscan n°4004951 déposée en classes 1, 9 et 42 le 15 mai 2013 ;
- (iii) CombHeliX n°3957865 déposée en classes 1, 5, 9 et 42 le 2 novembre 2012
- (iv) Genomic Vision (logo en couleur) n°4061607 déposée en classes 1, 5, 9 et 42 le 16 janvier 2014.
- (v) FIBERVISION n°15/4191222 déposée en classes 1, 5, 9,10 et 42 le 23 juin 2015
- (vi) FIBERCATCH n°154213045 déposée en classe 9 et 10 le 28 septembre 2015
- (vii) FIBERSTRETCH n° 154213034 déposée en classe 9 et 10 le 28 septembre 2015
- (viii) FIBERPREP n°154213017 déposée en classe 1 et 5 le 28 septembre 2015
- (ix) FIBERPROBES n°154213020 déposée en classe 1 et 5 le 28 septembre 2015
- (x) FIBERCOMB n°15/4213943 déposée en classe 9 et 10 le 30 septembre 2015
- (xi) FIBERSTUDIO n°154213072 déposée en classe 9 et 10 le 28 septembre 2015
- (xii) FIBERSTUDIO n°154213026 déposée en classe 9 et 42 le 28 septembre 2015

Les marques déposées en 2015 ont fait l'objet d'une décision de délivrance d'enregistrements en France par l'Institut National de la Propriété Industrielle en janvier 2016.

- (xiii) REPLICOME n° 174330365 déposée à l'INPI, le 18 janvier 2017 en classes 1, 5, 9, 10 et 42 et enregistrée le 12 Mai 2017 en France.
- (xiv) REPLICOMICS n° 174330366 déposée à l'INPI, le 18 janvier 2017 en classes 1, 5, 9, 10 et 42 et enregistrée le 12 mai 2017 en France.
- (xv) REPLICOMB n° 174330382 déposée à l'INPI, le 18 janvier 2017 en classes 1, 5, 9, 10 et 42 et enregistrée le 12 mai 2017 en France.
- (xvi) FIBERSMART n°214802501 déposée le 23 septembre 2021 en France dans les classes 6, 9, 42 et 44.
- (xvii) TELOSIZER n°214802509 déposée le 23 septembre 2021 en France dans les classes 5, 10, 42 et 44.

La Société est titulaire du nom de domaine www.genomicvision.com.

Le traitement des supports nécessaires pour effectuer les opérations de Peignage Moléculaire a fait l'objet d'une rédaction détaillée des protocoles à suivre pour obtenir des produits de qualité reproductible, élément essentiel pour une commercialisation de coffrets de diagnostic spécifique ou de mise en évidence des biomarqueurs caractérisés par la Société.

Les protocoles spécifiques et pertinents mis au point dans les laboratoires de la Société, peuvent constituer des éléments de dossiers de savoir-faire et sont inscrits dans les cahiers de laboratoires gérés de manière rigoureuse et archivés par la Société.

5.6 Investissements

5.6.1 Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Investissements (normes IFRS, en K€)	Exercice 2020	Exercice 2019
	12 mois	12 mois
Immobilisations incorporelles	0	0
Immobilisations corporelles	1 496	531
Immobilisation financières	0	0
Total investissements	1 496	531

Les frais de recherche et développement encourus en 2020 et 2019 ne sont pas capitalisés mais comptabilisés directement en charges et n'apparaissent donc pas dans le tableau ci-dessus (voir section 7.1.2.2.2 « Charges opérationnelles courantes » pour une description détaillée de ces frais).

Les investissements en immobilisations corporelles sont principalement constitués d'installations techniques, matériels et outillages de laboratoires, et de frais d'agencements, de mobilier, de matériel de bureau et d'informatique. Leur détail par nature est présenté dans la note 2 de l'annexe aux états financiers établis en normes IFRS insérés au chapitre 18.1.1 du présent Document d'Enregistrement Universel. Pour l'exercice 2020, les 1 496 K€ comprennent 1 322 K€ liés à l'application de la norme IFRS 16, sur les baux immobiliers.

Il n'y a pas eu de nouveau investissement significatif réalisé en 2021 jusqu'à la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel.

Les investissements financiers sont principalement constitués du dépôt de garantie des locaux. Leur détail par nature est présenté dans la note 3 de l'annexe aux états financiers établis en normes IFRS insérés au chapitre 18.1.2 du présent Document d'Enregistrement Universel.

5.6.2 Principaux investissements en cours

Comme indiqué dans les méthodes comptables et dans le respect de la norme IAS38, la Société n'active pas ses dépenses liées aux travaux de recherche et développement sur les tests en partenariat et sur les études sur les projets exploratoires. Ses études cliniques de corrélation en lien avec le HPV sont décrites au paragraphe 5.1.3.1 « *Diagnostics In Vitro* ».

5.6.3 Principaux investissements futurs

A l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, la Société n'a pas pris d'engagement ferme d'investissement à la date du présent Document d'Enregistrement Universel. Dans le futur, les investissements anticipés ne seront pas individuellement significatifs et se restreindront à des équipements techniques permettant de continuer nos activités.

5.6.4 Question environnementale pouvant influencer l'utilisation des immobilisations corporelles

La Société n'a pas connaissance de question environnementale pouvant influencer l'utilisation de ses immobilisations corporelles.