

Jean Pierre LOZA

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

Date de première diffusion : 26 juin 2024

ABL Diagnostics

Une nouvelle ère

En se positionnant sur des marchés porteurs comme celui du génotypage et de la microbiologie, ABL Diagnostics offre une opportunité d'investissement attractive pour entrer dans le domaine du diagnostic à haute valeur ajoutée avec une société 100% intégrée.

Avec sa plateforme scientifiquement puissante...

...DeepChek®, une plateforme technologique, qui se décline dans des applications de microbiologie, ABL Diagnostics a développé un véritable panel de tests diagnostiques innovants ciblant de multiples infections. Ces tests sont utilisés en routine dans des multiples institutions de santé et de recherche. ABL Diagnostics a signé plusieurs accords stratégiques et de distribution pour le développement et la commercialisation dans de nombreux pays.

...associé à des tableaux de bord informatiques...

...un ensemble de solutions digitales d'agrégations et d'interprétation de données de mutations virales qui associe aussi bien des logiciels propriétaires (DeepChek®, ViroScore®) que des logiciels externes non-propriétaires permettant l'analyse des données issues des kits de tests de diagnostic ainsi que leur intégration dans le dossier patient.

...adressant un marché en croissance...

...car le marché du diagnostic in vitro et plus particulièrement le diagnostic moléculaire continue d'afficher un taux de croissance soutenu (%) durant les prochaines années. Sur ce marché concurrentiel, où les 7 premiers acteurs trustent 92% des recettes, ABL peut tirer parti de ses offres de produits de premier ordre dans des contextes de maladies ciblées/niches (par exemple, les maladies entériques ou respiratoires) pour augmenter sa part de marché. La croissance du chiffre d'affaires devrait être stimulée par l'expansion géographique (États-Unis, Europe et Asie), les nouveaux produits (pipeline de développement, nouvelles approbations) et l'expansion de la base installée (nouveaux sites à fort volume, nouvel instrument de génération).

...ABL Diagnostics développe et lance de nouveaux produits ...

...car il est important pour cette société innovante d'apporter des produits qui la différencie et la positionne comme un acteur de premier plan du diagnostic génétique. Nous en voulons pour preuve les librairies de préparation pour le SNG, qu'ABL commercialise en direction des structures désirent réaliser du séquençage à haut débit.

Un profil de risque attractif dans une société hautement innovante

La croissance récente de la société a été réalisée à un rythme soutenu (TCAC des ventes de 190% sur la période 2019-2023), nous pensons que son parcours de croissance ne fait que débiter. Sur un marché en recherche d'innovation, la combinaison des tests propriétaires de génotypage avec les capacités logicielles de la société, ainsi que l'excellente proposition de valeur font d'ABL Diagnostics, une réelle opportunité d'investissement.

Nous initions la couverture de la société avec une opinion d'Achat fort et un objectif de cours de 6,01 €, avec un potentiel d'upside important de 114,7%.

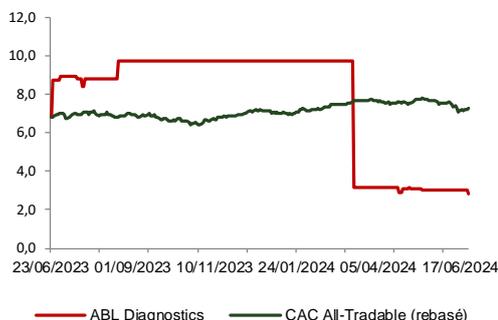
Opinion	1. Achat Fort
Cours (clôture au 25 juin 24)	2,80 €
Objectif de cours	6,01 € (+114,7%)

Market data

Code Reuters / Bloomberg	ABLD.PA / ABLD:FP
Capitalisation boursière	45,12 M€
Valeur d'entreprise	20,77 M€
Flottant	5,02 M (23,7%)
Nombre d'actions	16 114 656
Volume quotidien	416
Taux de rotation du capital (1 an)	0.13%
Plus Haut (52 sem.)	€9,70
Plus Bas (52 sem.)	€2,80

Performances

Absolue	1 mois	6 mois	12 mois
	-1,3%	-69,1%	-58,8%



Current shareholding structure

ABL SA : 99,27% ; ABL Dx (autocontôle) : 0% ; Autres actionnaires : 0,73% ;

Agenda

Key figures

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Ventes (M€)	8,75	5,61	6,30	8,52	12,74
Evolution (%)	39,5%	-35,8%	12,3%	35,2%	49,5%
EBITDA (M€)	2,68	0,50	0,98	2,01	2,57
EBIT (M€)	2,12	-0,66	-0,29	3,53	4,96
Marge sur EBIT (%)	24,2%	-11,7%	-4,6%	41,5%	38,9%
RN pdg (M€)	2,43	-0,38	-0,01	3,81	5,23
Marge Nette (%)	27,8%	-6,7%	-0,2%	44,7%	41,1%
BPA	0,05	-0,02	0,00	0,24	0,32

Ratios

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
VE / CA	10,4	16,3	14,8	11,3	7,6
VE / EBITDA	34,1	183,5	95,6	48,0	37,8
VE / EBIT	43,2	-139,1	-319,2	27,3	19,6
P / E	122,4	54,1	-120,1	-3949,5	11,8
Gearing (%)	14%	-9%	4%	6%	5%
Dette Nette / EBITDA	-17,3	-92,9	-49,5	-25,5	-20,3
ROCE (%)	0%	-1%	0%	39%	48%

In Extenso Finance et l'émetteur ont convenu qu'In Extenso Finance produira et diffusera une recherche en investissement sur ledit émetteur en tant que service à l'émetteur. Voir avertissements importants en fin de document. Pour plus d'informations sur In Extenso Finance et ses procédures internes, se référer au site Internet <https://finance.inextenso.fr/debt-equity-advisory>.

Présentation de la société

Une intégration élevée qui...

ABL Diagnostics (ABL Dx) est une société française de diagnostic moléculaire spécialisée dans les kits de tests de génotypage des maladies infectieuses. Pour ses tests propriétaires, ABL Diagnostics intègre l'ensemble du processus depuis la R&D jusqu'à la commercialisation en passant par le développement, la fabrication, le support, le réglementaire, le remboursement

... génère une proposition de valeur forte...

En adressant le marché des maladies infectieuses, ABL Diagnostics avec ses tests de génotypage utilisant l'ensemble de la panoplie aujourd'hui accessible (Sanger, SNG...) a une proposition de valeur forte qui devrait permettre à l'entreprise de croître plus rapidement que son marché de référence. Nos prévisions affichent une croissance des ventes de % entre 2024 et 2029. Cette croissance devrait être alimentée par la demande croissante d'informations génétiques aussi bien en infectiologie qu'en oncologie, le déplacement des populations, la plus grande adoption du SNG.

...grâce notamment au levier opérationnel...

Le business model adopté par ABL Diagnostics lui permet de ne fournir que des produits consommables et des logiciels, qui ont et devraient continuer à avoir des marges élevées. Par ailleurs, il n'est pas impossible que les activités s'accroissant, la société soit en mesure de réaliser des économies d'échelle ou de développer des produits à plus forte marge.

... et à sa distribution diversifiée...

Grâce à la combinaison de son modèle de vente directe et de vente indirecte par l'intermédiaire de distributeurs locaux indépendants, ABL Diagnostics est présent sur plus de marchés dans le monde. En outre, la proximité d'ABL avec ses clients lui permet de proposer des ventes « incitatives », (cf. librairies pour SNG).

...sur les marchés les plus avides de diagnostic moléculaire.

ABL Diagnostics cible en plus de son marché « domestique » européen, les marchés US (40% du DIV global) et la Chine, qui affiche un taux de croissance important pour les activités génomiques

Méthodes de valorisation

Nous avons utilisé plusieurs méthodes pour valoriser ABL Diagnostics. Tout d'abord en évaluant les projets les plus avancés commercialement, puis en réalisant une somme des parties. Ensuite, nous avons utilisé un DCF et des comparables boursiers.

VAN Ajustée au risque par projets (rNPV)

Notre valorisation par le modèle rNPV s'appuie pour le scénario de base, qui valorise l'ensemble de projets de la société à 6,94 €/action.

DCF de l'ensemble du portefeuille

L'actualisation des flux de trésorerie d'exploitation disponibles, avec un coût moyen pondéré des ressources de 11,4 % valorise le titre à 11,72 € par action.

Comparables boursiers

Après avoir composé deux échantillons, l'une de valeurs dite « Small Cap » et l'autre des capitalisations plus élevées mais toutes actives dans le domaine du DIV et du DIV moléculaire. L'approche par les multiples boursiers « SC » aboutit à une valorisation de 3,29 € par action. L'approche par les multiples boursiers « LC » aboutit à une valorisation de 2,09 € par action.

Objectif de cours

Il ressort donc de ces méthodes et pour un scénario de base, un objectif de cours de 6,01 € et une recommandation Achat Fort.

FFOM

Forces

- Des technologies originales, propriétaires et des produits innovants;
- Equipes de direction et scientifique stable et impliquées au capital ;
- Des partenariats de premier ordre (Qiagen, ThermoFisher, Interlux, Evolve...).

Faiblesses

- Limitation de la capacité d'auto-financement;
- Trésorerie : visibilité

Opportunités

- Marchés importants structurellement en croissance;
- Besoins médicaux réels dans les maladies infectieuses;
- Caractère différenciant des tests d'ABL Dx ;
- Barrières à l'entrée pour les traitements innovants du secteur;
- Développement rapide du SNG.

Menaces

- Techniques alternatives ;
- Concurrence très active dans le domaine du Dx moléculaire ;
- Politique de remboursement et aspects réglementaires contraignants.

Synthèse et Opinion

C'est une véritable opportunité que de se positionner aujourd'hui sur ABL Diagnostics, en premier lieu parce que la société dispose d'une plateforme de tests diagnostiques particulièrement pertinents pour le suivi, l'identification des résistances médicamenteuses des virus et bactéries associés aux pathologies infectieuses.

Les tests de génotypage d'ABL Diagnostics sont aujourd'hui utilisés en routine dans une soixantaine de pays à travers le monde, délivrant aux clients des solutions innovantes, rapides et plus économiques que les méthodes traditionnelles. En maîtrisant plusieurs technologies de séquençage, ABL Diagnostics est capable de s'adapter aux desiderata de ses clients.

Une agilité qui participe à la longévité de contrats signés par la société, puisque nous sommes au-delà d'une dizaine d'années. ABL bénéficie donc d'une excellente réputation confortée par une proposition de valeur particulièrement pertinente marquée par une forte capacité à innover.

C'est pourquoi nous pensons, que son profil de risque est favorable, car ABL Diagnostics, étant aujourd'hui une société intégrée, depuis la conception, la fabrication et la commercialisation de ses tests, peut donc répartir les facteurs de risque sur l'ensemble de la chaîne de création valeur.

En outre, la dépendance au SARS-Cov-2, qui a été le lot de l'ensemble du secteur, s'est atténué de manière importante puisque plus de 90% du mix-produit d'ABL Diagnostics n'intègre pas de produits Covid.

C'est pourquoi nous initions la couverture d'ABL Diagnostics avec une Opinion Achat Fort et un objectif de cours de 6,01 € par titre, soit un potentiel d'upside important de +114,7%.

1	THESE D'INVESTISSEMENT	4
2	UNE PLATEFORME AUX TECHNOLOGIES MAITRISEES.....	5
2.1	DETECTION ET QUANTIFICATION D'ACIDES NUCLEOTIDIQUES	5
2.2	GENOTYPAGE PAR SEQUENÇAGE SANGER : LA METHODE PIONNIERE	6
2.3	SEQUENÇAGE DE NOUVELLE GENERATION (SNG).....	7
3	UNE GAMME DE PRODUITS DESTINEE AUX MALADIES INFECTIEUSES.....	10
3.1	DEEPCHEK®, LA PLATEFORME CENTRALE	11
3.2	DEEPCHEK® VIH, L'APPROCHE INITIALE	12
3.3	DEEPCHEK® ET LA RECRUESCENCE DE LA TUBERCULOSE.....	13
3.4	DEEPCHEK® ET L'ALPHABET DES VIRUS HEPATIQUES (VHC, VHB, VHD).....	14
3.5	DEEPCHEK® ET LES VIRUS UBIQUITAIRES (CMV, HSV, HHV, EBV)	17
4	ABL ET SNG	18
4.1	RAPPEL RAPIDE SUR L'INTERET DU SNG EN MICROBIOLOGIE	18
4.2	SNG ET POSITIONNEMENT D'ABL	19
5	UTILITE CLINIQUE DES TESTS DEEPCHEK®.....	21
5.1	IDENTIFICATION DES VARIANTS.....	21
5.2	THERAPIE DE PRECISION.....	22
5.3	RESISTANCE THERAPEUTIQUE.....	22
6	LE REGLEMENTAIRE ET SON COROLLAIRE, LE REMBOURSEMENT	26
6.1	LE REGLEMENTAIRE.....	26
6.2	REMBOURSEMENT.....	27
7	TENDANCES FAVORABLES POUR L'INDUSTRIE DU DIAGNOSTIC.....	28
7.1	LE DIV EN FRANCE, EN EUROPE ET DANS LE MONDE.....	28
7.2	EPIDEMIOLOGIE ET MARCHES ADRESSABLES	31
8	UNE STRATEGIE DE COMMERCIALISATION GLOBALE	32
8.1	L'APRES-COVID : LA CROISSANCE POUR ABL.....	33
8.2	SCENARIOS DE COMMERCIALISATION ET MODELES DE VENTES.....	35
8.3	ELEMENTS FINANCIERS ET PERFORMANCE.....	39
9	VALORISATION	42
9.1	DETERMINATION DU TAUX D'ACTUALISATION.....	42
9.2	RNPV DES DIFFERENTES ACTIVITES.....	43
9.3	DCF DE LA SOCIETE.....	45
9.4	COMPARABLES	46
9.5	SYNTHESE	48
10	ANNEXES	49
10.1	HISTORIQUE D'ABL DIAGNOSTICS.....	49
10.2	ORGANISATION	49
10.3	GOUVERNANCE : MANAGEMENT ET COMITE.....	50
	SYNTHESE DES COMPTES.....	52
	COMPTE DE RESULTATS SIMPLIFIE	52
	BILAN – PRINCIPAUX AGREGATS.....	52
	TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE – PRINCIPAUX AGREGATS.....	52
	RATIOS FINANCIERS.....	53
11	AVERTISSEMENTS IMPORTANTS.....	54
	DEFINITION DES OPINIONS ET OBJECTIFS DE COURS DE IN EXTENSO FINANCEMENT ET MARCHE	54
	DETECTION DE CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS.....	54
	HISTORIQUE DES OPINIONS ET OBJECTIFS DE COURS RELATIFS A LA VALEUR AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS....	54
	REPARTITION DES OPINIONS.....	54
	AVERTISSEMENT COMPLEMENTAIRE.....	55

1 Thèse d'Investissement

ABL Diagnostics : un focus naturel sur les maladies infectieuses...

ABL Diagnostics (ABLD) est une société de diagnostic moléculaire, qui conçoit, développe et commercialise des kits de tests, des logiciels ainsi que de l'instrumentation de diagnostic. La société a délibérément choisi dès sa constitution de s'orienter vers les maladies infectieuses et plus particulièrement la détection du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). En développant une compétence reconnue dans la détection des séquences mutées ou non d'acides nucléotidiques (ARN et ADN) et validé par le marquage CE et la norme ISO 13485, ABLD propose donc une véritable plateforme DeepChek® pour le génotypage microbiologique. La société est en capacité de commercialiser ses tests de génotypage pour différentes familles de virus ou bactéries depuis le VIH aux pathogènes responsables des affections respiratoires (SARS-CoV-2, TB, VRS, grippe), des affections urologiques avec le BKV en passant par les virus de l'Hépatite B, C et D (VHB, VHC, VHD), les virus Herpès Simplex (VHS), le Cytomégalovirus (CMV), les affections bactériennes avec la mesure de l'ARN 16s. ABL Diagnostics adresse donc un spectre très large d'indications majeures en termes de santé publique.

...dans un continuum intégré...

Les kits de tests de diagnostic développés, fabriqués et commercialisés par ABL Diagnostics (ABLD) appartiennent au diagnostic moléculaire, un sous-ensemble du marché plus vaste du diagnostic *in vitro* (DIV). Le diagnostic moléculaire, à la croissance particulièrement rapide, adresse majoritairement l'identification et l'expression des nucléotides, constituants primaires des molécules d'ADN et d'ARN permettant de détecter un pathogène, un état biologique, un facteur de risque biologique ou encore la compatibilité d'un traitement. Ces kits de PCR ou de séquençage associés à des instruments et des logiciels d'interprétation des mutations virales pour les laboratoires accrédités, principalement pour les applications de microbiologie (liées au VIH, au SARS-CoV-2 / COVID-19, à la tuberculose, hépatites virales, etc.) ;

- Des tableaux de bord informatiques et applications d'agrégation de bases de données cliniques pour la recherche et la gestion clinique (TherapyEdge®, Octoplus®, etc.) ;
- Des applications logicielles cliniques pour les unités de soins de maladies infectieuses et notamment la gestion de la prise en charge de patients atteints de maladies infectieuses (Solution Nadis®) ;

...grâce au diagnostic moléculaire...

Flux de trésorerie futurs ou cible de fusion-acquisition ? Les technologies d'ABL ont fait leurs preuves, génèrent des revenus et offrent aux clients des laboratoires des tests syndromiques rentables et efficaces dans un marché qui recherche exactement cela. Les solutions de tests syndromiques sont très susceptibles de supplanter les méthodes conventionnelles lorsque les remboursements le permettent (en particulier aux États-Unis). L'histoire récente montre que les grands fournisseurs internationaux de diagnostics sont très friands de tests syndromiques multiplex et de PCR spécialisées, ce qui peut faire d'ABL une cible évidente, si le marché local n'en reconnaît pas la valeur.

...sur des marchés importants aux besoins médicaux insatisfaits...

De prime abord, il convient de distinguer entre les marchés du diagnostic *in vitro* et moléculaire et les marchés des indications cliniques qui affichent des besoins médicaux importants. Ainsi l'incidence des maladies infectieuses est importante et en croissance. Si le marché global du diagnostic *in vitro* a bénéficié de la crise sanitaire et de la pandémie de Covid-19 pour afficher des taux de croissance importants, les sociétés qui ont développé leurs capacités d'innovation en interne capitalisent sur ces nouveaux produits et souffrent beaucoup moins du ralentissement pandémique.

... sur lesquels ABL Diagnostics représente une réelle opportunité.

Nous pensons qu'ABL Diagnostics représente une réelle opportunité d'investissement, pour qui veut entrer sur le domaine du diagnostic moléculaire et donc du DIV.

2 Une plateforme aux technologies maîtrisées

ABL Diagnostics maîtrise un ensemble de technologies de détection, de quantification d'acides nucléiques ainsi que d'études des variations du contenu génétique (génotypage, séquençage), qui permet d'obtenir des diagnostics de maladies infectieuses. En effet, l'usage des méthodes moléculaires n'est plus seulement l'apanage des laboratoires spécialisés ou des centres de référence, mais joue un rôle grandissant dans le diagnostic des infections communes. L'intérêt de ces méthodes est surtout évident pour la détection de pathogènes, dont la culture est difficile (cf. virus, bactéries, champignons). Le diagnostic de laboratoire des maladies infectieuses est basé aujourd'hui sur deux approches :

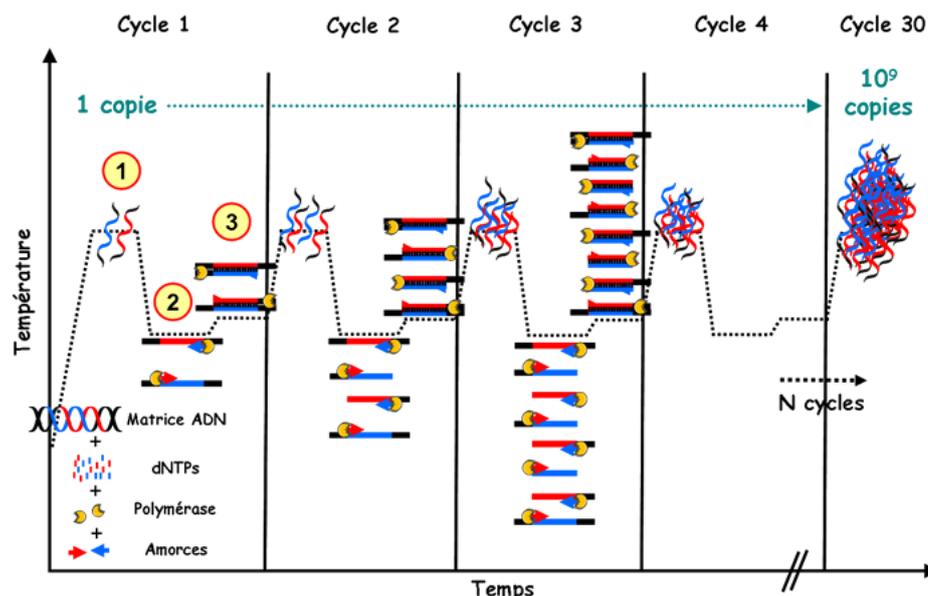
1. détecter le microbe lui-même (directement par microscopie ou après culture) ou l'une de ses structures moléculaires (protéines ou acides nucléiques) ;
2. mesurer la réponse immunitaire humorale (anticorps spécifiques) ou cellulaire (stimulation lymphocytaire).

Si le séquençage de l'ADN offre la possibilité de détecter « en aveugle » sans connaissance préalable de la localisation des variants recherchés (polymorphismes SNP...), le génotypage permet d'identifier des modifications à des positions connues, sur une partie ou la totalité du génome. Selon l'objectif du projet de génotypage plusieurs technologies sont disponibles. Parmi lesquelles, les études d'association pangénomique, Genome Wide Association Study (GWAS), ainsi que les études de réplication qui nécessitent d'interroger, sur des grandes cohortes, le polymorphisme de plusieurs millions de variants repartis sur toute la longueur du génome. Les technologies à très haut débit (Illumina, Agilent, Affymetrix...) sont utilisées pour ce genre de projets.

Il est aussi possible de déterminer, avec la même approche, le degré de méthylation de transformation (méthylation de l'ADN, de modification des histones) des îlots CpG, qui modulent les fonctions biologiques. D'autres méthodes physiques ont été développées utilisant notamment la technologie MALDI-TOF ou Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight, qui est appropriée pour les études de réplication/validation des régions candidates issues d'un GWAS (plusieurs dizaines de variants) ou la chimie Taqman basée sur la discrimination allélique par amplification, utilisée pour le « fine mapping » (génotypage de quelques variants).

2.1 Détection et quantification d'acides nucléotidiques

Le terme « diagnostic moléculaire » fait référence aux méthodes et techniques de détection et d'analyse du génome d'un organisme au sein desquelles on trouve des méthodes de laboratoire historiques comme l'électrophorèse en gel ou « Southern Blot ¹ ». Mais l'avènement de technologies plus récentes telles que l'Amplification en Chaîne par Polymérase (ACP ou PCR)², durant les années 80, permit de grandes avancées (cf. premières étapes du séquençage). Depuis la PCR et sa capacité à amplifier l'ADN et l'ARN, est devenue une méthode centrale et essentielle au laboratoire de microbiologie, notamment grâce à son automatisation.



Source : <https://ed414-openlab.unistra.fr/les-tp/adn-et-genetique-2009-2012/pour-preparer-le-tp/la-pcr-quest-ce-que-cest/>

Selon le principe décrit dans le schéma ci-dessus, cette technique d'amplification, alternant phases (30 à 40) de réaction enzymatique (dénaturation, hybridation et élongation) contrôlées par des paliers de température, permet d'obtenir jusqu'à un milliard de copies de l'échantillon initial, complexe et peu abondant. Dans le milieu réactionnel, on trouve l'échantillon initial d'ADN purifié, des amorces (fragments courts d'ADN capables de s'hybrider de façon spécifique, sur l'un des deux brins d'ADN), du substrat en l'occurrence des

¹ Southern, EM. Detection of specific sequence among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol.* 1975 ; 98 :503-17

² Saiki, RK, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985;230:1350-4.

désoxyribonucléotides-Tri-Phosphates (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), de l'enzyme Taq Polymérase sensible à la chaleur (qui peut synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir du brin matrice ne partant de l'amorce) et enfin un milieu réactionnel riche en magnésium : le tout se trouvant réuni au sein d'une thermocycleur (un appareil avec un bloc chauffant, où sont insérés les tubes contenant notre mélange pour la réaction de PCR et où la température peut varier très rapidement et très précisément de 0°C à 100°C). Point essentiel, les amorces sont choisies de manière à encadrer la séquence à amplifier, car elles constituent le point de départ de la polymérase. L'astuce de K. Mullis, l'inventeur de la méthode en 1983, fut d'utiliser les produits de chaque étape de synthèse comme matrices pour les étapes suivantes, sans les séparer de la matrice originale. Ainsi l'amplification devient-elle exponentielle, au lieu d'être linéaire. Quelques années plus tard, il recevait le prix Nobel.

Depuis, plusieurs évolutions de la technologie de base de PCR ont eu lieu, conduisant tout d'abord à la PCR quantitative (qPCR) ou encore à la PCR digitale (dPCR). La qPCR est particulièrement utile pour la réalisation d'expériences d'expression génique, la détection de SNP, le génotypage ou la discrimination allélique, ainsi que pour la validation des données de biopuces. Cette technologie dite aussi « PCR en temps réel (Real-Time PCR, RT-PCR) consiste en la détection et la quantification d'une fluorescence dont l'émission est proportionnelle à la quantité de nouvelles molécules générées durant la réaction de PCR³. Par ailleurs, cette méthode offre aussi la possibilité d'utiliser une gamme étendue d'intercalants fluorescents (SYBR Green) aux sondes spécifiques à la cible (TaqMan, balises moléculaires, etc.). Cependant, bien que le coût/échantillon soit flexible et adapté aux critères de la réaction (volume réactionnel, débit, détection), des limites existent à l'utilisation de la qPCR, notamment en termes d'exactitude et de sensibilité pour des applications comme la variation du nombre de copies ou la détection d'événements rares.

L'avènement de la PCR numérique (dPCR), qui date pourtant des années 80, a longtemps été freiné par la qPCR, mais les évolutions technologiques en instrumentation et en procédures chimiques ont permis une accélération du développement de cette « PCR en dilution limitée ». En effet, dans la dPCR, la réaction d'amplification est divisée en milliers de volumes de réaction microscopiques, est une alternative qui se développe rapidement et qui est potentiellement plus exacte⁴ et plus précise⁵. En supprimant le besoin d'une courbe d'étalonnage et une moindre sensibilité aux inhibiteurs en raison de la lecture finale de la fluorescence, la dPCR suscite de plus en plus d'intérêt de la part de la communauté scientifique, notamment pour étudier les mutations des gènes du cancer, contrôler l'efficacité des immunothérapies, détecter les pathogènes, analyser les OGM, évaluer les fréquences d'édition génique et effectuer des tests prénataux de dépistage des maladies génétiques, étendant ainsi son champ d'application.

L'une des avancées les plus intéressantes est certainement l'utilisation de la technologie CRISPR (Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats). Cet outil d'ingénierie du génome, qui a pour objectif de produire des ruptures ciblées de l'ADN double brin, peut aujourd'hui être utilisé notamment sur des loci sont utiles pour la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses bactériennes comme la tuberculose. En effet, il possible de réaliser un typage du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, notamment dans le cadre de la technique de spoligotypage » de la tuberculose, mise au point en 1997 par Kamerbeek et al.⁶. Cette technique de génotypage permet d'évaluer la diversité des loci CRISPR dans le complexe *M. tuberculosis* (MTBC) et demeure l'une des principales techniques de génotypage utilisées pour l'épidémiologie moléculaire de la tuberculose.

2.2 Génotypage par séquençage Sanger : la méthode pionnière

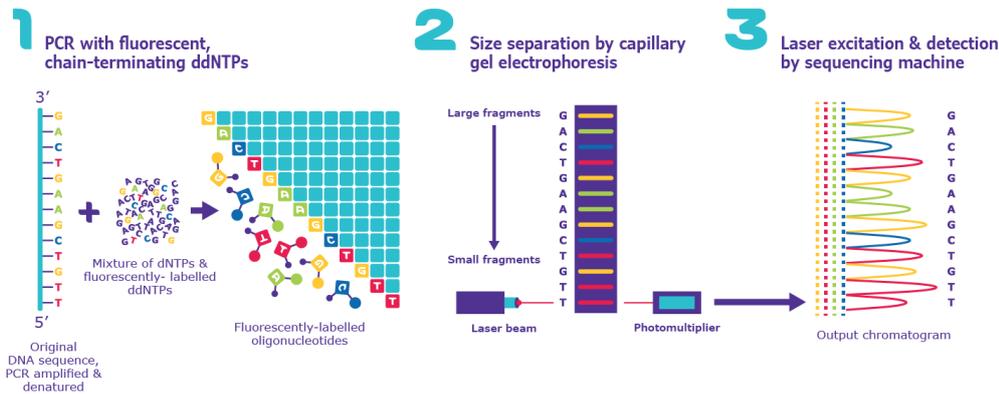
Le génotypage a suscité beaucoup d'intérêt et a participé au développement, voire à une certaine forme de « banalisation » de l'analyse du génome. Cette méthode a pour objectif d'identifier des modifications génétiques (mutations) à des positions connues sur tout ou partie du génome. Pour cela, plusieurs technologies sont disponibles (voir plus haut). L'une des premières fut certainement la méthode de Sanger. Mise au point dans les années 70 (1977) pour déterminer la séquence de nucléotides de l'ADN, la méthode de Sanger ou séquençage par terminaison de chaîne, est la première méthode de séquençage. Elle a valu le prix Nobel à son découvreur, Frederick Sanger. Si au tout début, il était manuel, le séquençage de Sanger a été très rapidement automatisé grâce à l'émergence des séquenceurs. Les trois grandes étapes de la méthode de Sanger sont 1) Séquence d'ADN par terminaison de chaîne, 2) Séparation par taille par électrophorèse sur gel, 3) Analyse du gel et détermination de la séquence. Le séquençage Sanger est une méthode moléculaire qui détermine l'ordre unique et spécifique des bases d'ADN en comparant la séquence du patient à une séquence de référence. Cette technique permet le séquençage d'un seul gène à la fois (single gene sequencing) et peut être effectuée dans une région ciblée ou sur le gène entier. La méthode sert à identifier les mutations ponctuelles ainsi que les petites insertions, duplications et délétions. La sensibilité de cette méthode est inférieure à celle du NGS avec un seuil de détection d'environ 20% à 30%. Les grandes délétions et duplications ainsi que les réarrangements chromosomiques ne sont pas détectés par cette technique.

³ Poitras E & Houde A. La PCR en temps réel : principes et applications. *Rev Biol Biotech.* 2002 ; 2 :2-11.

⁴ Whale AS, et al. Comparison of microfluidic digital PCR and conventional quantitative PCR for measuring copy number variation. *Nucleic Acids Res.* 2012 ; 40: e82.

⁵

⁶ Cowan LS, Diem L, Brake MC, Crawford JT. Transfer of a *Mycobacterium tuberculosis* genotyping method, Spoligotyping, from a reverse line-blot hybridization, membrane-based assay to the Luminex multianalyte profiling system. *J Clin Microbiol.* 2004 ; 42:474-477.



Source : <https://www.sigmaldrich.com/FR/fr/technical-documents/protocol/genomics/sequencing/sanger-sequencing>.

1. Séquence d'ADN par terminaison de chaîne

Dans la méthode Sanger, la PCR utilisée est dite à terminaison de chaîne. La différence primordiale tient aux oligonucléotides qui sont des didésoxyribonucléotides (ddNTP) en lieu et place des nucléotides modifiés (dNTP). Si dans la PCR standard, l'élongation catalysée par l'ADN polymérase pourrait être sans fin tant que l'on alimente la réaction avec des dNTP, tandis que pour la PCR à terminaison de chaîne, une faible proportion de ddNTP sont présents avec les dNTP classiques et lorsque l'ADN polymérase incorpore aléatoirement un ddNTP, l'élongation s'arrête, car les ddNTP ne possèdent pas le groupement 3'-OH nécessaire à la formation d'une liaison phosphodiester. Une PCR à terminaison de chaîne produit des millions voire des milliards de copies d'oligonucléotides de la séquence d'ADN d'intérêt terminées, après une longueur aléatoire (n), par des 5'-ddNTP. Dans le séquençage manuel de Sanger, quatre réactions de PCR sont mises en place, chacune ne recevant qu'un seul type de ddNTP (ddATP, ddTTP, ddGTP ou ddCTP). Dans le séquençage automatisé de Sanger, tous les ddNTP sont mélangés dans une seule et même réaction, et chacun des quatre dNTP comporte un marqueur fluorescent unique.

2. Séparation par taille par électrophorèse sur gel

Ensuite, les oligonucléotides ayant des longueurs de chaîne différentes sont séparés selon leur taille par électrophorèse sur gel. Dans l'électrophorèse sur gel, les échantillons d'ADN sont déposés à une extrémité d'une matrice de gel et un courant électrique est appliqué ; l'ADN étant chargé négativement, les oligonucléotides sont attirés vers l'électrode positive située à l'autre extrémité du gel. Sachant que tous les fragments d'ADN ont la même charge par unité de masse, la vitesse à laquelle les oligonucléotides se déplacent est uniquement déterminée par leur taille. Plus un fragment est petit, moins il subit de frottements en se déplaçant dans le gel et plus sa vitesse de migration est rapide, plus il ira loin sur le gel. Ainsi, les oligonucléotides sont disposés du plus petit au plus grand lorsqu'on lit le gel de bas en haut. Dans le séquençage manuel de Sanger, les oligonucléotides de chacune des quatre réactions de PCR sont déposés sur quatre pistes différentes d'un gel. Cela permet d'identifier les oligonucléotides correspondant à chaque ddNTP. Dans le séquençage automatisé de Sanger, tous les oligonucléotides sont analysés en une seule et même électrophorèse capillaire sur gel dans le séquenceur.

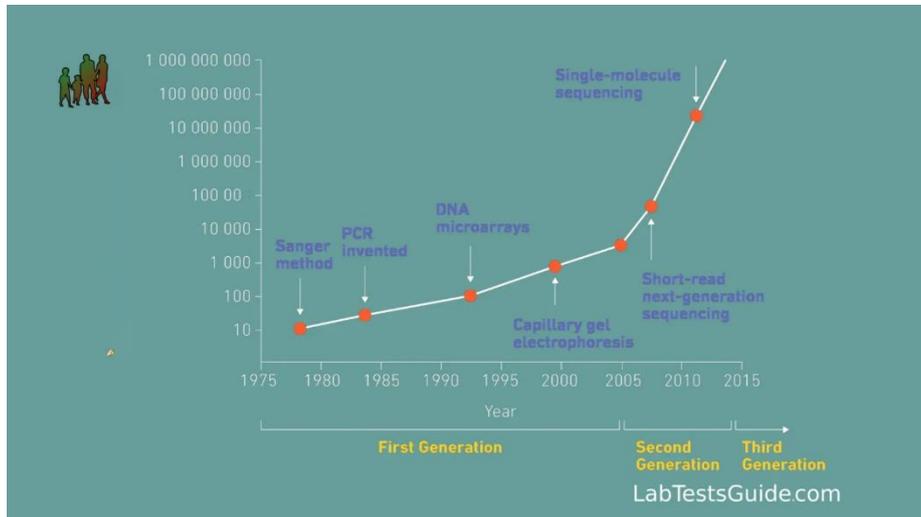
3. Analyse du gel et détermination de la séquence

La dernière étape consiste simplement à lire le gel pour identifier la séquence d'ADN de départ. Étant donné que l'ADN polymérase ne synthétise l'ADN que dans le sens 5'→3' à partir d'une amorce fournie, chaque ddNTP terminal correspond à un nucléotide spécifique de la séquence de départ (par exemple, le fragment le plus court doit se terminer au niveau du premier nucléotide à partir de l'extrémité 5', le deuxième fragment le plus court au niveau du deuxième nucléotide à partir de l'extrémité 5', et ainsi de suite). En lisant le gel de la plus petite à la plus grosse bande, il est donc possible de déterminer la séquence 5'→3' du brin d'ADN d'origine. En mode manuel, l'utilisateur lit simultanément les quatre pistes du gel de bas en haut, en se servant de la piste pour identifier le ddNTP terminal de chaque bande. Par exemple, si la bande inférieure se trouve dans la colonne correspondant au ddGTP, cela signifie que le plus petit fragment de PCR se termine par un ddGTP, et donc, que le premier nucléotide à partir de l'extrémité 5' de la séquence de départ contient une base guanine (G). En mode automatisé, un ordinateur lit chaque bande du capillaire dans l'ordre, en se servant de la fluorescence pour déterminer l'identité de chaque ddNTP terminal. En quelques mots, un laser excite les marqueurs fluorescents de chaque bande et un ordinateur détecte la lumière émise. Étant donné que chacun des quatre ddNTP comporte un marqueur fluorescent différent, la lumière émise peut être directement associée à l'identité du ddNTP terminal. Le résultat obtenu est un chromatogramme faisant apparaître le pic de fluorescence de chaque nucléotide le long de l'ADN matrice.

2.3 Séquençage de Nouvelle Génération (SNG)

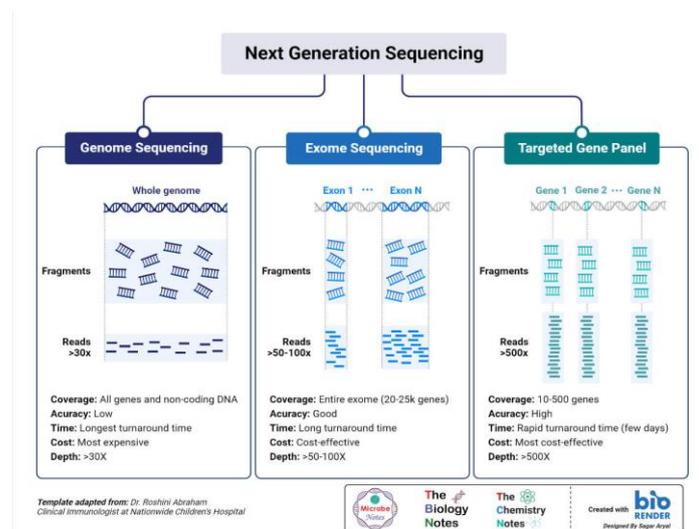
Le séquençage à haut débit ou dit de Nouvelle Génération (SNG) est une méthodologie moléculaire qui permet le séquençage rapide de grande quantité d'ADN ou d'ARN (des milliers à des millions) simultanément en déterminant

l'ordre unique et spécifique des bases d'acides nucléiques. Cet outil permet donc le séquençage de plusieurs gènes et de plusieurs individus simultanément, en comparant la séquence du patient à une séquence de référence. Elle résulte de la convergence des technologies, qui a permis l'émergence de nouveaux types de machines capables de réaliser plusieurs millions de réactions de séquence en parallèle, puis d'analyser les résultats et de traiter les informations obtenues. Ces automates sont appelés des séquenceurs à très haut débit ou des séquenceurs de nouvelle génération. Avec l'émergence de ces nouvelles technologies de séquençage massif, souvent regroupées sous l'acronyme NGS pour *Next Generation Sequencing*, les capacités ont été exponentielles. Aujourd'hui, une seule machine peut séquencer 1 Térabase (Tb) en moins d'un jour, et les développements technologiques annoncés sont plus vertigineux encore. Initialement, le débit des analyses manuelles était d'environ 5 jours pour 800 paires de bases (pb) et nécessitait l'utilisation de nucléotides radioactifs.



Source : <https://www.labtestsguide.com/next-generation-sequencing-ngs>

L'une des plus grandes avancées scientifiques des dernières décennies fut sans contexte la publication de la séquence du génome humain en 2001⁷. Malgré son incomplétude lors de la publication, les technologies de séquençage mises en place pour réaliser cette performance, ont poursuivi leur développement permettant de passer de méthodes lentes et laborieuses à des technologies toujours plus rapides. Avec le développement des séquenceurs automatiques capillaires, une convergence s'est opérée entre trois domaines jusqu'alors cloisonnés : les techniques microfluidiques (circulation de liquides dans des capillaires d'une taille de l'ordre du micromètre), les nanotechnologies (possibilité de fabriquer des objets de la taille d'un milliardième de mètre), et enfin les progrès de l'informatique, qui suivent la loi de Moore (doublement des capacités de traitement de l'information tous les 18 mois).



Source : <https://microbenotes.com/next-generation-sequencing-ngs/#pyrosequencing>

Ces techniques ont permis une véritable accélération de la procédure de séquençage comme on peut le voir sur la figure ci-dessus. Une accélération non seulement temporelle (réalisation plus rapide du processus) mais aussi en termes de quantité de bases séquencées, puisqu'en une dizaine d'années, les capacités sont passées d'une centaine de bases à plus de 10 millions de bases. L'objectif était de réduire les coûts du séquençage du matériel génétique au-delà de ce qui est possible avec les méthodes précédentes (principalement Sanger).

⁷ (Lander ES et al., 2001)

Les SNG ont permis de surmonter les limites des méthodes conventionnelles de séquençage de l'ADN et ont été utilisées dans un large éventail d'applications de biologie moléculaire. Avec ces technologies récentes et encore en pleine évolution on appréhende une variété de fragments génétiques de plus en plus importants en termes de tailles depuis le global « Whole Genome Sequencing » (séquençage de génome entier) aux gènes particuliers en passant par le WES « Whole Exome Sequencing » (séquençage d'exons). C'est certainement cette multiplicité d'approches qui fait l'une des forces du SNG. On distingue plusieurs générations de SNG :

- Première génération : séquençage par capillaire dit « Sanger » ;
- Deuxième génération : pyroséquençage, séquençage par chimie terminale réversible, séquençage par ligature ;
- Troisième génération : séquençage fluorescent d'une seule molécule, séquençage en temps réel d'une seule molécule, séquençage par semi-conducteur, séquençage par nanopore ;
- Quatrième génération : analyse génomique directement dans la cellule.

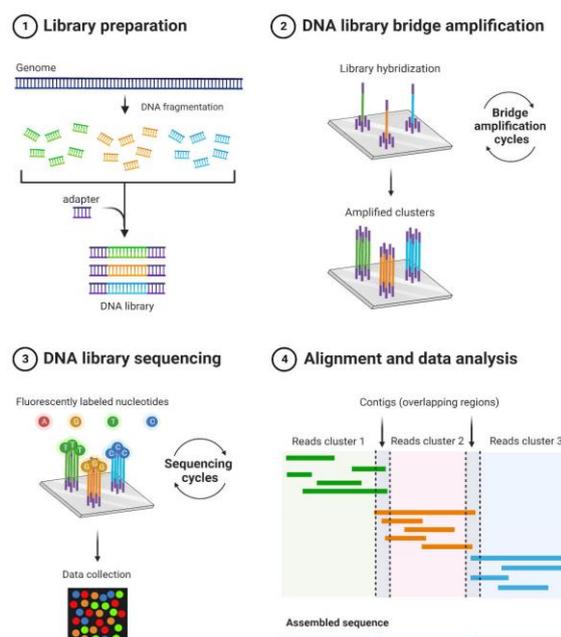
Nous sommes aujourd'hui encore dans la deuxième génération de SNG, qui poursuit son développement autour de trois grandes stratégies de séquençage :

- L'une à lecture courte sur des séquences appariées de 150 pb (paires de base) avec des taux faibles d'erreur (0,1 à 0,5%), principalement la technologie Illumina (Solexa) ;
- Une autre à lecture plus longue entre 10 et 100 kb (soit entre 10 000 et 100 000 pb) sur des monomolécules uniques développée par Pacific Biosciences ou encore Oxford Nanopore Technologies, cependant les taux d'erreurs sont plus élevés (10 à 15%) ;
- Une lecture dite liée, utilisant la technologie de 10X Genomics, qui génère des lectures courtes d'Illumina codées à partir de molécules plus longues (par exemple, 50 kb), sorte de mix entre la lecture courte de type Illumina et des tags.

Toutefois, pour des raisons de coûts, de commodité d'utilisation ainsi que de précision, la méthode Illumina est aujourd'hui la plus utilisée à travers le monde pour les études de génomique par SNG. En outre, le SNG offre la possibilité de travailler indifféremment sur l'ADN et sur l'ARN. Sur ADN, la méthode sert à identifier les mutations ponctuelles ainsi que les petites insertions, duplications et délétions. Le SNG est particulièrement utile quand plusieurs gènes d'intérêt doivent être testés, ce qui est le cas dans les hémopathies malignes myéloïdes. La méthode montre une grande sensibilité avec un seuil de détection de 5% pour les mutations hotspot et 10% pour les autres mutations au diagnostic. Dans un contexte de suivi, un seuil de détection inférieur peut être appliqué (jusqu'à 1-2%). La méthode n'est toutefois pas quantitative et ne permet pas la détection des modifications de grande taille. La méthode sur ARN sert à identifier les gènes de fusion obtenus lorsqu'une séquence est fusionnée avec d'autres séquences du même gène ou d'un gène différent. La méthode n'est toutefois pas quantitative.

2.3.1 Méthode d'Illumina

Mise au point par Solexa, cette technologie de séquençage basée sur des terminateurs à colorant. Dans cette méthode, il est nécessaire, lors de la phase de préparation, d'obtenir de petits fragments d'ADN notamment en le dénaturant afin d'obtenir une fragmentation optimale.



Source : <https://microbenotes.com/next-generation-sequencing-ngs/#next-generation-sequencing-types>

Ensuite ces fragments sont ligaturés à certains endroits par des petits oligonucléotides (6 à 8 bases). Ces adaptateurs font double emploi pour la construction de la librairie avec pour chaque échantillon, sa paire d'adaptateur et pour l'hybridation sur la flowcell Illumina® via une petite séquence complémentaire. Après cette étape, où les molécules d'ADN sont d'abord attachées à ce support et amplifiées par PCR. C'est ce que l'on appelle l'amplification en pont. Contrairement au pyroséquençage, l'ADN ne peut être étendu que d'un nucléotide à la fois. Le cycle dénaturation-amplification-lavage est répété de nombreuses fois avec le « clone » synthétisé, qui restera fixé sur la lame (flowcell) alors que la seconde partie « originale » non fixée sera lavée hors de la plaque. Toute cette procédure va se répéter de nombreuses fois, c'est l'étape de génération de clusters ou « clustering ». A l'issue du processus ne demeurent sur la lame que les brins sens et le séquençage peut débuter après la fixation d'une amorce aux oligonucléotides. Le séquençage s'effectue avec une polymérase et de nucléotides spécifiques marqués par un fluorochrome et possédant un effet terminateur de chaîne. C'est le déroulement d'un cycle qui va se répéter pour chaque base. Ces nucléotides sont ensuite excités par un laser qui émettra un signal fluorescent et sera capté puis intégré informatiquement. Pour un cluster, tous les brins identiques vont se lire en même temps. Pour chaque échantillon, nous disposerons de milliers de lectures (ou « reads ») Ce nombre de lectures signe la profondeur du séquençage. Plus on a de lectures et plus le séquençage sera sensible.

2.3.2 La technologie Ion torrent® : Life technologies (Thermo Fisher Scientific)

Introduite au cours des années 2010, le séquençage Ion Torrent correspond à un niveau de convergence et d'intégration des technologies supérieur aux méthodes précédentes. Elle cherchait à répondre à d'autres problématiques comme une détection qui ne soit ni radioactive, ni lumineuse, le plus simple étant de détecter la synthèse directement, par l'intermédiaire d'un capteur à transistor, sans utiliser de nucléotides marqués. Il s'agit donc d'un séquençage par synthèse et d'une détection des changements chimiques au cours de la réaction de synthèse par une méthode électrochimique. Si l'amplification clonale est également réalisée au cours d'une PCR en émulsion à l'aide de particules sphériques ioniques, la différenciation majeure se situe dans la méthode de détection. En effet, la matrice de séquençage est chargée sur une puce Ion Torrent composée de circuits semi-conducteurs au fond de chaque puits. Lors de la synthèse des polynucléotides on constate à l'instar des autres méthodes, la libération de pyrophosphate par le nucléotide incorporé, détectable par le détecteur ad-hoc. Ensuite, il y a libération d'un ion hydrogène du groupe 3' OH du site d'incorporation sur le brin en croissance entraînerait une modification du pH du milieu lui aussi détectable. Ainsi lors de chaque polymérisation de nucléotides, il sera possible de détecter l'incorporation du nucléotide, soit par l'émission du pyrophosphate, soit le changement de pH. La détection du H⁺ par transistor est une technologie mieux établie (cf. les pH-mètres à semi-conducteurs largement utilisés). Si cette technique est rapide et présente un bon rapport qualité/prix, elle est encore relativement peu utilisée à cause de difficultés dans le séquençage des homopolymères et de la faiblesse des outils bio-informatiques.

2.3.3 SNG de 3^{ème} génération

Le principe du SNG de troisième génération correspond au séquençage d'une molécule d'ADN sans étape de pré-amplification, contrairement aux technologies de première et seconde génération (type 454 Roche et Life Technologie, Ion Proton de PGM Ion Torrent, HiSeq™ d'Illumina). Toutefois, ces méthodes conservent l'incorporation de nucléotides, de manière cyclique. Les technologies « Single Molecule Sequencing » ou SMS sont regroupées en trois catégories :

- Technologie de séquençage en temps réel impliquant la synthèse du brin d'ADN complémentaire via une ADN polymérase ;
- Techniques de séquençage par détection de base successives d'une molécule d'ADN à travers des nanopores ;
- Technologies de séquençage basés sur de techniques de microscopie.

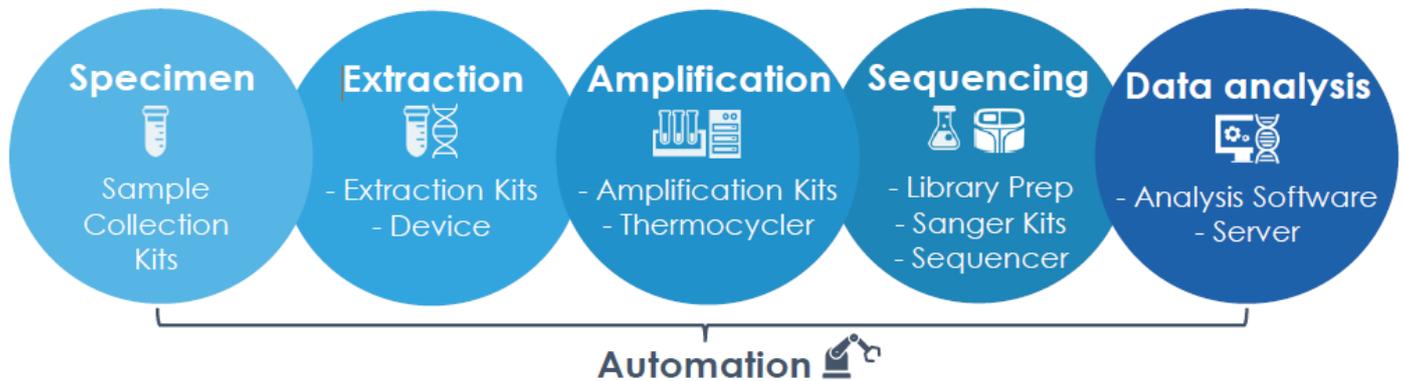
L'apport des dernières techniques de nanofabrication, de chimie de surface et d'optique a permis à Pacific Biosciences de concevoir et de développer une nouvelle plateforme SMRT « Single Molecule Real Time Sequencing » ou technique de molécule unique en temps réel. Une méthode que l'on retrouve chez Helicos Biosciences sous le vocable de « tSMS » pour « true Single Molecule Sequencing », bien que son coût et la nécessité de cycles d'arrêt pourrait la rattacher à la seconde génération.

3 Une gamme de produits destinée aux maladies infectieuses

ABL Diagnostics a développé une gamme de produits pour la détection en routine d'un certain nombre de virus induisant des pathologies infectieuses chroniques graves et invalidantes. En effet, grâce à ses technologies ABL maîtrise les grandes techniques permettant aussi bien la détection, l'identification des principaux virus et bactéries, mais de plus la société peut déterminer et suivre leurs mutations, responsables de phénomène d'échappement ou de résistance thérapeutique. ABL a donc mis en place une solution complète pour le génotypage en microbiologie.

3.1 DeepChek®, la plateforme centrale

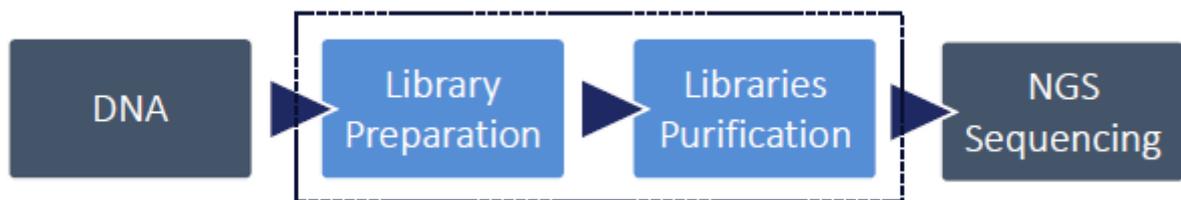
DeepChek® est donc la solution complète de génotypage développée par ABL, que l'on peut schématiquement diviser en cinq étapes principales depuis la collecte des échantillons à l'analyse des données en passant par l'extraction du matériel oligonucléotidique, l'amplification des échantillons et le séquençage proprement dit.



Source : Présentation Corporate de la société

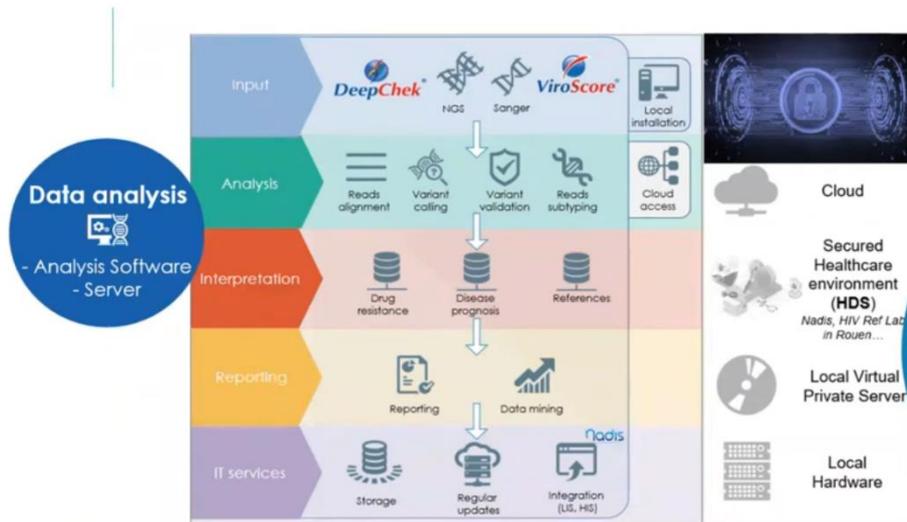
L'ensemble de ce « workflow » peut être automatisé depuis l'utilisation de robots de pipetage en passant l'extraction de molécules d'acides nucléiques (ARN, ADN), l'amplification des amorces et de tags, le séquençage bien sûr ainsi que l'analyse des données produites brutes et améliorées.

1. La collecte des échantillons est une étape essentielle dans le processus, car il est nécessaire d'adapter l'outil de collecte au milieu de localisation du pathogène. Les types d'échantillons biologiques sont donc multiples (sérum, plasma, sang, crachats).
2. L'extraction de matériel biologique peut indifféremment se réaliser de manière manuelle ou automatique dans un premier temps à partir de l'outil de prélèvement ensuite pour le lyse de cellules et la récupération, si possible avec un rendement élevé, du matériel oligonucléotidique (ARN ou ADN) de manière acceptable pour la suite du processus.
3. La partie amplification est majoritairement réalisée par PCR qui est le moyen d'accroître le plus simplement le matériel génomique. En outre cette amplification devra être adaptée à l'étape suivante de séquençage (Sanger, SNG...) ainsi qu'au volume des tests à réaliser
4. Le séquençage proposé par ABL peut être réalisé selon deux modalités distinctes. La première est la méthode de Sanger pour laquelle la société a développé ses propres kits de réactifs utilisables sur de multiples machines ou plateformes. ABL a mis en place un process intégré pour la deuxième technique, celle du SNG qui se traduit par la construction rapide de bibliothèques, grâce notamment à un kit complet de préparation de bibliothèques par voie enzymatique dans des quantités d'entrée (100 pg - 500 ng) adaptées à toutes les plateformes Illumina et qui sera appliqué aux autres plateformes (MGI, NanoPore, Ion Torrent). Compatible avec les génomes de différentes espèces



Source : Présentation Corporate de la société

5. L'analyse des données par l'intermédiaire de logiciels propriétaires DeepChek®, MicrobioChek™ et ViroScore®. Ces logiciels développés en technologie Web avec accès Cloud et un hébergement HDS (Hébergeur de Données de Santé) permettent en partant de données brutes de séquençage d'aboutir à un rapport de génotypage généré par les virologues à destination des cliniciens. Cette procédure d'analyse, qui va, à partir des données brutes stockées dans le fichier .FASTQ pour le NGS ou des chromatogrammes générés par la méthode de Sanger, aligner les séquences (reads), déterminer les variants avec leurs mutations (SNP) pour ensuite les valider ainsi que le sous-typage. Un ensemble d'informations est stocké, avant d'être interprété cliniquement (résistance, pronostic, échappement vaccinal...) et comparé à des références grâce notamment aux séries d'algorithmes intégrés continuellement mis à jour (Stanford, ANRS...) en fonction du type d'analyse.

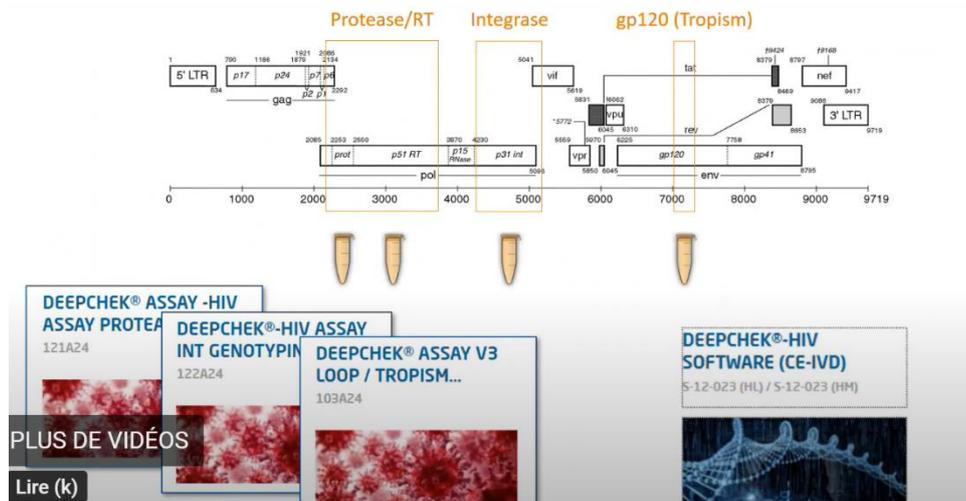


Source : Présentation Corporate de la société

L'exploitation de données est réalisée sous la forme de rapports en différents formats à destination des cliniciens, ou pour la recherche ou les publications. En outre, la plateforme complète (DeepChek®, MicrobioChek™ et/ou ViroScore®) peut s'intégrer dans le réseau local de l'utilisateur (LIS ou HIS) ou dans le logiciel NADIS® de traitement des données clinique développé et commercialisé par ABL Diagnostics (remontée des informations relatives à la virologie ou à la bactériologie dans le dossier patient). Cette composante logicielle permet en outre de fidéliser les virologues et de s'approprier l'outil sur le long terme. ABL propose également différents services dont l'import de données historiques dans la base de données intégrée aux différents logiciels ce qui permet d'optimiser la satisfaction client et de cibler une transition efficace depuis n'importe quel logiciel ou méthodologie tierce.

3.2 DeepChek® VIH, l'approche initiale

Les kits de diagnostic d'ABL pour le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) se déclinent en trois approches distinctes qui correspondent à l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1. Celle-ci est influencée par l'organisation génomique du virus, sa diversité génétique ainsi que son cycle réplcatif. Avant toute chose, quelques mots sur le VIH. Le VIH-1, qui fut isolé en 1983 par l'équipe de des Prs Barré-Sinoussi et Montagnier⁸ est l'agent pathogène du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Le VIH-2 fut découvert trois ans plus tard par l'équipe du Pr. Clavel⁹. Ils appartiennent tous deux à la famille des *Retroviridae* et au genre *Lentivirus*. Des virus caractérisés par la présence d'une transcriptase inverse (TI) qui permet la rétrotranscription de leur génome sous forme ARN en ADN simple brin. Bien qu'ayant la même organisation génomique et la même structure, la proximité génétique entre VIH-1 et VIH-2 n'est que 49%¹⁰. De fait, leurs protéines ont des poids moléculaires différents, de même que l'histoire naturelle de l'infection est elle aussi différente.



Source : Lugehetmann & Heim Webinar Presentation Session II

⁸ Barré-Sinoussi F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Sci* 1983 ; (220):868-71.

⁹ Clavel F. et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Sci* 1986 ; (233):343-6.

¹⁰ Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Delaporte C. La diversité génétique du VIH1. *Virologie*. 2000 Oct. ; 20;4(5):371-81.

Cette molécule d'ARN de 9,6 kilobases présente à ses extrémités deux régions non codantes aux séquences répétées (long terminal repeat ou LTR), qui interviennent dans l'intégration du virus et sa transcription. On retrouve aussi trois gènes de structures : *gag*, *pol*, *env*.

- *gag* code pour les protéines de structures comme les protéines de la matrice (p17), de la capsid (p24) et de la nucléocapsid (p6-p7) ;
- *pol* code pour la protéase (p12), la rétro-transcriptase (p51 et p66) et l'intégrase (p32) ;
- *env* code pour les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 et gp41).

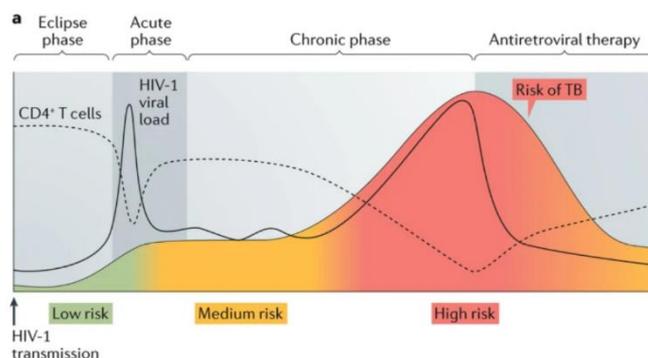
Il existe aussi toute une série de gènes qui participe à la régulation de la machinerie du virus, complexifiant son organisation génétique, comme les gènes *tat* pour *transactivator of transcription* et *rev* (*regulator of viral expression*), qui participent à la régulation de la transcription. Les gènes *vif* (*viral infectivity factor*), *nef* (*negative expression factor*), *vpr* (*viral protein r*) et *vpu* (*viral protein u*) codent pour des protéines accessoires indispensables à la réplication *in vivo* du virus¹¹.

Sur la figure ci-dessus, ABL a donc développé cinq kits principaux de diagnostic et un logiciel spécifique :

- DeepChek® Assay PROTEASE / REVERSE TRANSCRIPTASE Genotyping and Drug Resistance V1 et DeepChek® Assay INTEGRASE Genotyping and Drug Resistance V1 ciblent majoritairement les gènes d'interaction (protéase, RT, et intégrase) qui permettent au génome viral de se reproduire et de s'intégrer au génome des lymphocytes humains. En effet, la RT de VIH-1 possède trois fonctions enzymatiques distinctes :
 - o une fonction ADN polymérase ARN dépendante transformant l'ARN génomique en ADN simple brin ;
 - o une activité RNase pour la destruction de l'ARN ayant servi de modèle ;
 - o une autre activité ADN polymérase ADN dépendante pour synthétiser un ADN double brin (qui à terme s'intègre dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée grâce à l'intégrase virale¹²).
- DeepChek® Assay HIV-1 Full PR/RT/INT Drug Resistance, une version optimisée ciblant les trois gènes principaux de résistance (protéase, reverse transcriptase et intégrase) en une réaction de PCR unique ce qui garantit une utilisation simplifiée de la méthodologie et une accessibilité à tous les laboratoires de virologie ;
- DeepChek® Assay HIV Tropism qui cible l'interaction capitale entre le récepteur CD4 humain et la gp120 virale pour l'entrée du virus dans le lymphocyte T ou toute cellule présentatrice d'antigènes (monocytes, cellules dendritiques, cellules de Langherans ou microgliales).
- DeepChek® Assay Whole Genome HIV-1 Genotyping, qui est la seule solution de diagnostic *in vitro* pour génotyper le virus VIH-1 grâce à un séquençage génome complet.
- DeepChek® HIV Software

3.3 DeepChek® et la recrudescence de la tuberculose

Depuis plusieurs années, on constate une recrudescence des contaminations et des formes actives de tuberculose. Du fait de sa présence au sein de la population générale et des phénomènes de co-infection par *Mycobacterium tuberculosis*, la tuberculose est devenue la principale cause de décès chez les personnes infectées par le VIH-1. De multiples travaux scientifiques ont montré que l'infection par le VIH-1 modifie l'évolution de l'infection par *M. tuberculosis* et augmente considérablement le risque de tuberculose active. Il est également clair que la tuberculose augmente les niveaux de réplication, de propagation et de diversité génétique du VIH-1. Par conséquent, la co-infection présente des avantages réciproques pour les deux agents pathogènes. En effet, si le VIH-1 infecte les cellules T CD4+ et les macrophages, tandis que le *Mycobacterium tuberculosis* touche principalement les macrophages, qui ont besoin des cellules T CD4+ pour augmenter l'élimination intracellulaire des pathogènes microbiens. On pense donc que l'appauvrissement des lymphocytes T CD4+ associé à l'infection par le VIH-1 joue un rôle majeur dans le risque accru de tuberculose chez les personnes infectées par le VIH-1. Ainsi le risque de tuberculose est multiplié par 2 à 5 en cas d'infection précoce par le VIH-1 et par plus de 20 en cas d'infection avancée par le VIH-1. Malgré la thérapie antirétrovirale (ART), le risque de tuberculose reste important (x4 environ) chez les patients infectés par le VIH-1.



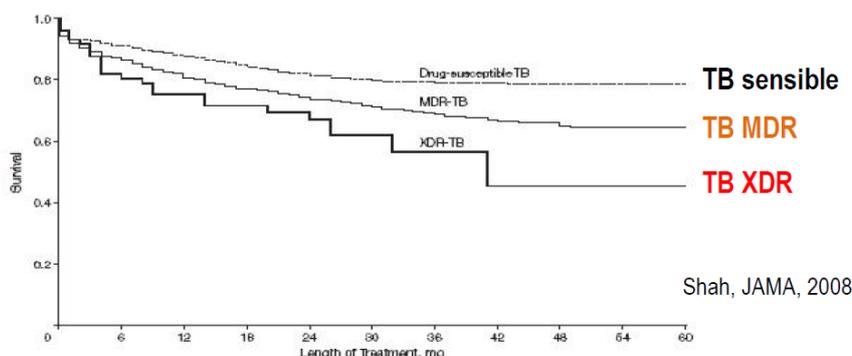
Source : Nature Reviews Microbiology,

¹¹ Charpentier C, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Mal Infect.* 2011 Jan; 8(4):1-12.

¹² Engelman A, et al. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Mar ;16;10(4):279-90.

L'évolution du VIH-1 et de la tuberculose se caractérise par une inflammation chronique due à l'incapacité d'éliminer l'un ou l'autre pathogène. La nature chronique de ces réponses peut compromettre la protection de l'hôte en favorisant un phénotype immunorégulateur caractérisé par des réponses atténuées des cellules T. Une infection par le VIH-1 à un stade avancé est associée à une immunopathologie réduite de la co-infection par la tuberculose, mais l'introduction d'un traitement antirétroviral peut exacerber l'immunopathologie de la tuberculose, donnant lieu à un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Ce syndrome reflète le rétablissement des réponses immunitaires innées inflammatoires à *M. tuberculosis*, qui peuvent être exacerbées par la recirculation des cellules T réactives à *M. tuberculosis* et l'échec du contrôle homéostatique normal des réponses inflammatoires. La réponse pro-inflammatoire à *M. tuberculosis* peut exacerber la progression de la maladie VIH-1/SIDA en augmentant la propagation du virus par le biais d'une transcription accrue et d'une transmission cellule-cellule. On estime que deux milliards de personnes, soit un quart de la population mondiale, ont été infectées par la tuberculose¹³. Au sein de ce complexe, les deux contributeurs majeurs sont *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) et *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*). *M. tuberculosis* est la principale cause de tuberculose chez l'homme et se transmet par les aérosols qu'une personne infectée émet en toussant, en éternuant, en crachant ou même en parlant¹⁴. *M. bovis* est responsable de la tuberculose bovine et possède le plus grand nombre d'hôtes au sein du complexe, dont son principal, le bétail. La propagation de ces mycobacterium est principalement respiratoire, toutefois, l'ingestion d'aliments et d'eau infectés peut également entraîner une infection¹⁵. *M. bovis*, étant également capable de provoquer la tuberculose chez l'homme, ce qui est connu comme une zoonose négligée. Il est donc essentiel de la détecter et de la diagnostiquer dans les populations humaines. L'identification des espèces du MTC repose actuellement sur quelques caractères phénotypiques et la détection de polymorphismes spécifiques d'espèce dans certains gènes.

L'utilisation de techniques moléculaires avancées telles que l'analyse des unités répétitives entrecoupées de mycobactéries - répétitions en tandem à nombre variable (MIRU-VNTR), le typage par oligonucléotides espaceurs (Spoligotyping), l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) et le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour le typage des souches permet de suivre la progression de la tuberculose, en comparer les profils de divers isolats¹⁶. Cependant associé à la recrudescence des infections, on assiste à un accroissement de la prévalence des tuberculoses pharmaco-résistantes. Parmi les observations, on constate que seuls 6 traitements antituberculeux sur 10 utilisant des médicaments de première intention ont réussi à guérir l'infection dans les pays européens. S'il est correctement planifié et effectué, le traitement de la tuberculose devrait réussir chez environ 9 patients sur 10 infectés par des souches qui répondent aux antibiotiques rifampicine et isoniazide. Par ailleurs, seuls 48 % des patients atteints à la fois de tuberculose et de VIH dans la Région et 54 % dans l'UE/EEE qui ont commencé le traitement de la tuberculose en 2021 avaient été guéris. La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins : - *isoniazide* - *rifampicine*. L'ultrarésistance (XDR) est définie par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que - *fluoroquinolones* - un des aminosides de réserve (*amikacine*, *kanamycine*, *capréomycine*).



Source : Shah, JAMA 2008

3.4 DeepChek® et l'alphabet des virus hépatiques (VHC, VHB, VHD)

Fort de la compétence développée sur le VIH, ABL Diagnostics s'est intéressé aux virus responsables des hépatites virales. En effet, ces pathologies en phase de croissance à travers le monde sont caractérisées par de virus aux multiples génotypes, ainsi que des phénomènes de co-infection pour certains d'entre eux (VHB-VHD), exigent des diagnostics toujours plus précis et précoces. En outre, l'avènement des nouvelles molécules antivirales, après le *sosfosbuvir* en 2012, nécessite une bonne compréhension des génotypes de virus.

¹³ Behr MA, et al. Latent tuberculosis: Two centuries of confusion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021;204(2):142-148.

¹⁴ Kaufmann SH, Schaible UE. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends Microbiol.* 2005;13(10):469-475. doi: 10.1016/j.tim.2005.08.003.

¹⁵ Jenkins AO, et al. Molecular epidemiology of human and animal tuberculosis in Ibadan, Southwestern Nigeria. *Vet. Microbiol.* 2011;151(1):139-147. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.02.037.

¹⁶ Tornheim JA, et al. Building the framework for standardized clinical laboratory reporting of next-generation sequencing data for resistance-associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Clin. Infect. Dis.* 2019;69:1631-1633.

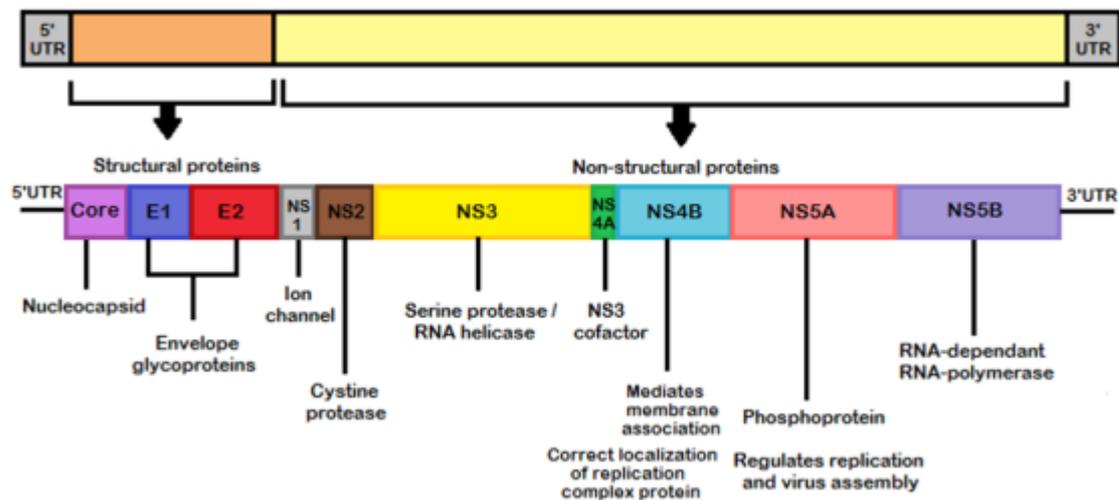
3.4.1 VHC

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae* ou *Flavivirus*, une famille de virus à ARN infectant majoritairement les mammifères dans laquelle on retrouve le virus de la fièvre jaune, du Nil occidental, de la dengue et Zika. Le VHC, qui est constante évolution moléculaire, présente de multiples génotypes (environ 7) qui doivent donc être caractérisés préalablement à tout geste thérapeutique pertinent. Petit rappel, sur l'organisation génomique du VHC, qui se présente comme un simple brin d'ARN à cadre de lecteur ouvert linéaire flanqué à chaque extrémité d'une région non codante. Lors de la transcription, l'ARN donne un précurseur polypeptidique unique géant qui est ensuite clivé par des protéases cellulaires pour les parties core, E1, E2 (protéines de structures de l'enveloppe)¹⁷ et par des protéases virales pour la partie non-structurale (NS1, NS2, NS3 NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).

L'importante variabilité génétique que l'on constate chez le VHC est liée à :

- Une ARN polymérase virale qui commet des erreurs sans la capacité de les corriger entraînant une accumulation des mutations sur le génome au cours de la réplication;
- Des pressions de sélection exercées notamment par les réponses immunitaires de l'hôte ;
- Des contraintes sur le génome liées à la nécessité de conserver les structures et les fonctions génomiques et protéiques vitales pour le virus.

Les données récentes évoquent sept génotypes différents pour le VHC avec une divergence génomique d'environ 30 à 35% et plusieurs sous-types aux séquences nucléotidiques variant de 20 à 25% entre deux sous-types¹⁸. Ainsi en France, le génotype 1 du VHC (1a et 1b) est le plus fréquent (61%), suivi par le génotype 3 (19%), les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares.



Source : Amin et al. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* (2023) 19(5):359-370.

L'hépatite virale de type C est la plus fréquente, avec l'hépatite de type B, suivie par la type A, la type D et enfin l'hépatite de type E. Les virus A et E sont fréquemment présents dans les matières fécales des personnes atteintes avec une contamination souvent orale (eaux, aliments, mains souillées) dans des zones où l'hygiène l'évacuation des eaux usées ou les pratiques de désinfection laissent à désirer.

3.4.2 VHB

Le Virus de l'Hépatite B (VHB) est lui aussi caractérisé par un fort polymorphisme génétique, qui influence l'évolution naturelle de la maladie et les phénomènes de résistances thérapeutiques souvent associés. Ce virus de la famille des *Hepadnaviridae*, dont la particule infectante est de forme sphérique d'un diamètre de 42-47nm représente un véritable problème de santé publique au niveau mondial¹⁹, puisqu'en 2016, près de deux milliards de personnes auraient été contaminées par le VHB dont 400 millions de porteurs chroniques²⁰. Ce virus enveloppé contient à l'intérieur d'une capsidie une molécule d'ADN dont l'organisation génomique est décrite dans la figure ci-dessous. Les quatre cadres de lecture ouverts (ORFs, open reading frames) représentés ici par différentes couleurs permettent la synthèse de 7 protéines. Ils sont délimités en vert pour les gènes relatifs à la structure de la capsidie du virus (préc, core) codant pour les protéines de la capsidie ou antigène HBc (AgHBc) et de la protéine HBe (AgHBe) sécrétée dans la circulation sanguine. En bleu, le cadre S avec les gènes (preS1, preS2 et S) qui code les 3 protéines d'enveloppe : L (*large*), M (*medium*) et S (*small*) ainsi que pour l'antigène HBs (AgHBs). Le cadre P (jaune), qui représente 80% du génome viral de VHB, code pour l'ADN polymérase, responsable de la réplication

¹⁷ Les virus des hépatites [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.microbesedu.org/etudiant/hepatites.html>

¹⁸ Fougere-Leurent C, Thibault V, Bellissant E. Mécanismes d'action des AAD pour le traitement de l'hépatite C. *La Lettre du Pharmacologue*, 2016, Vol. 30, p.6-7.

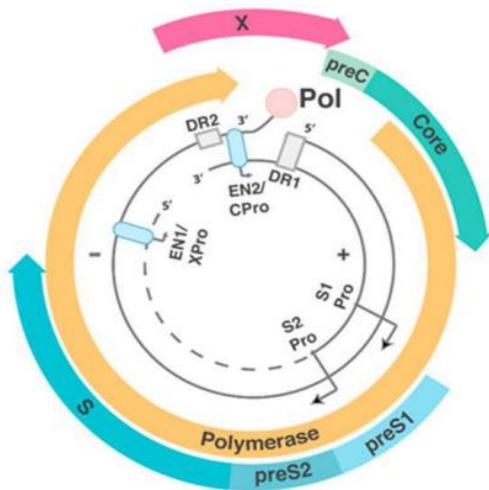
¹⁹ Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002; 2(7):395-403.

²⁰ De Franchis R, et al. EASL international consensus conference on hepatitis B. 13-14 September 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version) *J Hepatol*. 2003;39(Suppl 1):S3-25.

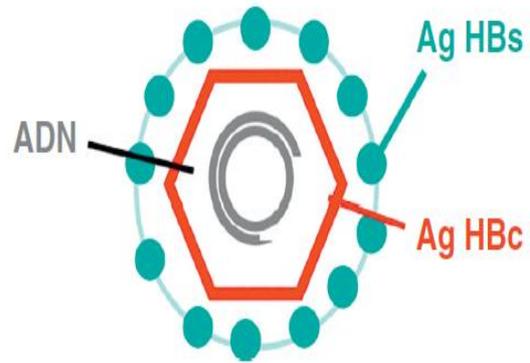
26 juin 2024

ABL Diagnostics

du virus. De plus, l'ADN polymérase possède aussi une activité de transcriptase inverse (TR) et de RNase. Le dernier cadre de lecture en rouge X code pour la protéine X ou antigène HBx (AgHBx). On trouve aussi un certain nombre de protéines cellulaires (kinase, heat shock).



Source : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf



Source : Structure de la particule virale https://aemip.fr/?page_id=3750

La variabilité du HBV a été initialement mise en évidence selon les propriétés antigéniques des différents antigènes notamment AgHBs (protéine de l'enveloppe). Ce qui a permis une première classification basée sur les caractéristiques sérologiques (sérotypes) de l'AgHBs et des autres antigènes (AgHBe, AgHBc, AgHBx). Mais avec l'avancée des technologies et du séquençage, le suivi de la variabilité s'est déplacé vers l'étude des génomes entiers. Aussi de multiples équipes scientifiques ont étudié le polymorphisme génétique du VHB, afin de comprendre les facteurs viraux influençant l'évolution de la maladie.

Les récents travaux ont montré qu'il existait dix génotypes différents à travers le monde, désignés par des lettres de A à J et répartis selon des zones géographiques différentes²¹ comme on peut le voir sur la figure suivante, qui indique les génotypes ainsi que leurs sous-types et leur représentation au sein d'un échantillon de la population asiatique. En outre on sait que les génotypes influent sur l'évolution de la maladie et sur l'efficacité du traitement²².

Genotype	Subtype	Geographic location
A	A1	Sub-Saharan Africa
	A2	Northern Europe
	A3	Western Africa
B	B1	Japan
	B2-B5	Taiwan, China, Indonesia, Vietnam, Philippines
	B6	Alaska, Northern Canada, Greenland
C	C1-C3	Taiwan, China, Japan, Korea, Southeast Asia
	C4	Australia
	C5	Philippines, Vietnam
D	D1-D5	Africa, Europe, Mediterranean basin, India
E		Restricted to West Africa
F	F1-F4	Central and South America
G		France, Germany, United States
H		Central America
I		Laos, Vietnam
J		Japan

Country	Prevalence (%) of HBV genotype				
	A	B	C	D	Others
China	2	41	53	1	1
Hong Kong	0	33	63	0	4
Japan	2	12	85	0	1
Korea	0	0	100	0	0
Philippines	51	22	27	0	0
Solomon	0	0	55	45	0
Taiwan	3	71	22	0	4
Thailand	1	12	87	0	0
Vietnam	22	12	30	24	12

Source : Kao, JH - Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus ; Kor. J Int Med. 2011.

3.4.3 VHD

Identifié en 1977 par Rizetto et son équipe²³, dans des biopsies hépatiques, le virus de l'hépatite D, est un virus à ARN défectif. Etant initialement découvert chez des malades atteints d'hépatite chronique B, les équipes ont montré que la répllication du VHD nécessite la présence de l'antigène de surface HBs (AgHBs) de l'hépatite B. Une

²¹ Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis.* 2013;33(2):97-102.

²² Wagner A, et al. Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2004;19(6):330-342.

²³ Rizetto M, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg. *Gut.* 1977; 18: 997- 1003.

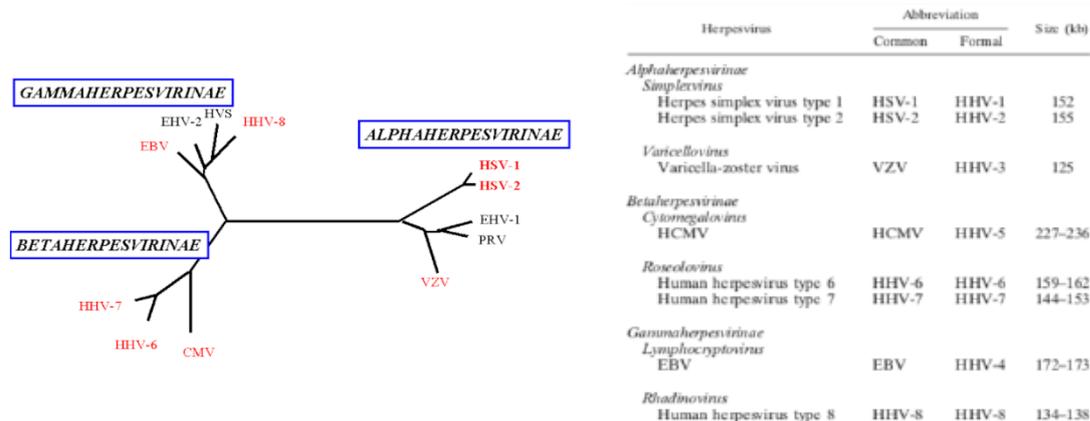
situation qui explique les phénomènes de co-infection souvent observés. Avec un génome ARN de seulement 1,68 kb, ce serait le plus petit génome des virus de mammifère connu²⁴. Il se réplique via un ARN (anti-génome) intermédiaire complémentaire ainsi qu'un ARN messager. Dans le cycle de réplication du VHD au sein de la cellule hépatique infectée, l'ARN génomique est répliqué en ARN anti-génomique complémentaire de l'ARN génomique et codant pour l'antigène HD (AgHD)²⁵. Il existe une autre région dite « viroïde-like » que l'on retrouve là aussi bien sur l'ARN viral génomique que sur l'ARN anti-génomique qui code pour une activité ribozyme autolytique impliquée dans la réplication virale. Initialement classé en trois génotypes, le génotypage du VHD a récemment bénéficié des avancées scientifiques, qui l'ont fait évoluer en un plus grand nombre de classes, chacune liée à une répartition géographique et clinique différente. Tous ces génotypes (huit) qui ont été caractérisés présentent une grande variabilité de séquence, jusqu'à 35% de différence, indication potentielle d'une origine différente selon les génotypes. Le génotype 1 associé à des infections virales est considéré comme ubiquitaire²⁶. Le génotype 2, principalement retrouvé en Asie de l'Est (Japon, Taiwan et Russie)²⁷ est de pathogénie modérée de même que le génotype 4 (IIb), qui est lui aussi restreint au Japon et à Taiwan. Le génotype 3 observé en Amérique du Sud est considéré comme le génotype le plus agressif et induit chez les patients de sévères hépatites fulminantes²⁸. Enfin les génotypes 5 à 8 ont été isolés en Afrique²⁹. De manière intéressante il a été montré que certains génotypes d'HDV étaient plus facilement associés à un génotype d'HBV particulier.

3.5 DeepChek® et les virus ubiquitaires (CMV, HSV, HHV, EBV)

Les *Herpesviridae* humains dont font partie, le cytomégalovirus (CMV), l'herpès simplex, le virus d'Epstein-Barr et le virus varicelle-zona sont une famille de virus à ADN caractérisée par une forte persistance (nombreuses années), de manière latente, dans l'organisme, après le primo-infection. Les réservoirs de ces virus sont les cellules sanguines ou nerveuses. L'histoire naturelle de ces infections est souvent marquée par des réinfections endogènes ou réactivations symptomatiques ou non, qui touchent pour les plus fréquentes et les plus graves, les sujets présentant un déficit immunitaire (des cellules T à la suite d'une transplantation ou d'une infection au VIH).

La famille des *Herpesviridae*, qui compte plus d'une centaine d'espèces se répartie en trois sous-familles :

- les *Alphaherpesvirinae* au sein desquels se trouve les genres Simplexvirus (HSV-1 et -2) responsables de l'herpès et Varicellovirus (VZV) responsable de la varicelle et du zona ; ces virus infectent les cellules épithéliales et peuvent rester latents dans les ganglions nerveux sensitifs,
- les *Bêtaherpesvirinae* avec les genres Cytomegalovirus (HCMV) et Roseolovirus (HHV-6), responsable de l'exanthème subit (roséole infantile) ; ces virus sont souvent responsables d'infections asymptomatiques et qui peuvent demeurer à l'état latent dans le sang, le tissu lymphoïde, les glandes sécrétoires et le rein.
- les *Gammaherpesvirinae* composées des genres Lymphocryptovirus (virus d'Epstein-Barr, EBV), agent de mononucléose infectieuse et Rhadinovirus (HHV-8), qui restent latents dans les lymphocytes et certaines cellules épithéliales. Ils sont principalement associés à des affections malignes du tissu lymphoïde.



Source : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/du-tai-grenoble-2022-23-cmv-r-germi-et-o-epaulard.pdf>; Thèse Fleur Dupuy.

L'herpès virus humain 8 (HHV-8) pourrait intervenir dans la pathogénie de la maladie de Kaposi et la maladie de Castleman. Quant à l'herpès virus humain 7 (HHV-7), son rôle pathogène est encore mal défini. La prévalence du HHV-5 (CMV) est élevée : de 30 % à 100 % des personnes sont infectées par le CMV selon les régions du globe considérées. Il s'agit habituellement d'une infection mineure. Par contre, la gravité des infections au CMV au cours

²⁴ Wang, K. S. et al. Structure, sequence, and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature* 1986 ; 323, 508-514.

²⁵ Alfaiate D, et al. Delta virus: from biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res* 2015; 122 :112-29.

²⁶ Le Gal, F. et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerging Infect. Dis.* 2006; 12, 1447-1450.

²⁷ Wu, J. C., et al. Characterization and phylogenetic analysis of a novel hepatitis D virus strain discovered by restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Gen. Virol.* 1998; 79 (Pt 5), 1105-1113.

²⁸ Casey, J. L. et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J. Infect. Dis.* 1996;174, 920-926.

²⁹ Ibid. 19

du sida, après transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques, et au cours de toute maladie nécessitant ou entraînant une immunosuppression cellulaire importante (lymphome, corticothérapie prolongée) justifie l'utilisation de traitements antiviraux, curatifs et préventifs³⁰.

4 ABL et SNG

L'émergence du SNG ou séquençage à haut débit en microbiologie clinique est essentielle pour les nouvelles approches diagnostiques et pronostiques dans le domaine des maladies infectieuses. Traditionnellement, le diagnostic microbiologique incluait un large éventail de méthodes dépendantes ou non de la culture. Mais aujourd'hui pour détecter, identifier et caractériser des microorganismes, des étapes cruciales pour la prise en charge optimale du patient. Les laboratoires ont accès à de multiples techniques de mise en évidence directe des microorganismes responsables, comme la mise en culture d'un échantillon biologique, la détection d'antigènes spécifiques ou la biologie moléculaire (PCR simplex ou multiplex, séquençage Sanger, séquençage à haut débit) et d'autre part les techniques indirectes comme la sérologie infectieuse. Cet arsenal diagnostique est d'autant plus intéressant que l'on voit émerger de nouvelles infections, favorisées par les voyages internationaux et le réchauffement climatique, pour lesquelles le recours à des méthodes de diagnostic innovantes, est souvent un prérequis. On distinguera parmi les stratégies utilisées en microbiologie clinique, la métagénomique « shotgun », qui est la seule technique permettant aujourd'hui une détection panpathogénique et sans a priori, c'est-à-dire de l'ensemble des microorganismes potentiellement responsables d'une maladie infectieuse, incluant ceux encore inconnus.

4.1 Rappel rapide sur l'intérêt du SNG en microbiologie

La grande majorité des maladies infectieuses se présente sous la forme de syndromes la plupart du temps faiblement corrélés à la nature des agents pathogènes responsables. Aussi le diagnostic microbiologique, revêt une importance capitale pour choisir le traitement antimicrobien le mieux adapté au microorganisme responsable. Mais il existe aussi un volet surveillance qu'il convient d'intégrer au diagnostic microbiologique.

Si la culture reste le « gold standard » pour le diagnostic étiologique des infections bactériennes et fongiques, elle affiche clairement ses limites dans les infections virales. L'apport des tests moléculaires tels que la PCR, rapides et spécifiques, mais souvent présupposent une connaissance a priori des microorganismes suspectés d'être la cause de l'infection, qu'ils soient de nature bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. D'où la mise en place de PCR multiplex dites « syndromiques ». Ces approches reposent, pour chaque syndrome infectieux (respiratoire, neuroméningé, intestinal etc...), sur la recherche simultanée des principaux microorganismes pathogènes incriminés à partir d'un échantillon unique. Bien que rapides et performantes, ces approches sont limitées par le nombre des pathogènes ciblés, et ne permettent pas la mise en évidence d'un microorganisme variant, rare ou émergent.

Le développement du séquençage de nouvelle génération (SNG) en microbiologie ouvre la voie à de nouvelles approches dans le domaine du diagnostic en maladies infectieuses comme le résume le Pr. Rodriguez dans la figure suivante. Il y souligne les deux stratégies adoptées pour le SNG en microbiologie.



Source : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2023/seminaire-mars-2023/t12-lundi-27.03/conf-3-apport-et-limites-c-rodriquez.pdf>

La première approche est le SNG ciblé ou « target NGS », qui permet de répondre à des questions relativement fermées du type « le virus de mon patient est-il résistant ? ». Pour cela, elle amplifie et séquence une ou plusieurs régions précises d'un (ou plusieurs) génome(s) donné(s), apportant des informations essentielles pour par exemple l'identification microbienne (gène codant pour l'ARNr 16S) ou la recherche de résistances (gène(s)

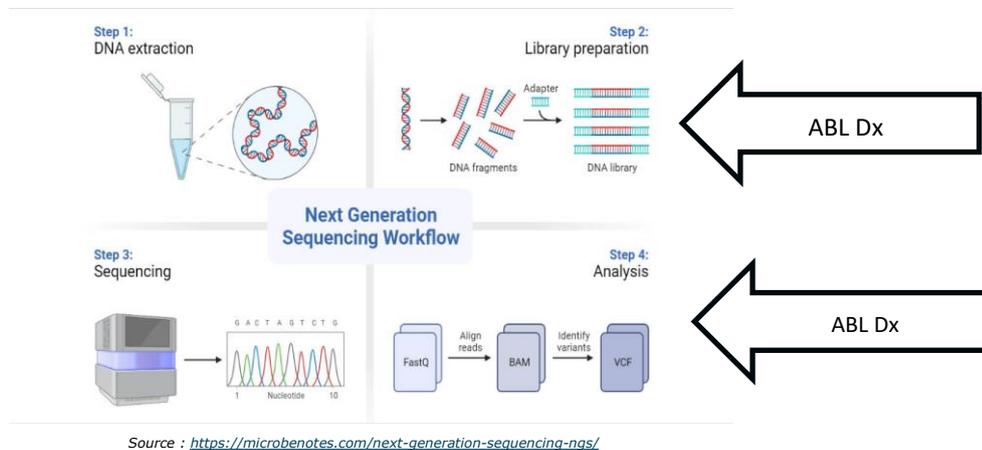
³⁰ Alain S, Cotin S, Hantz S. Résistance du cytomégalo virus aux antiviraux. *Virologie* 2009;13(4):215-22.

associé(s) à des mutations de résistance virales), mais aussi également pour le séquençage de génomes complets de petite taille comme ceux des virus (Ex. : génome complet du SARS-CoV-2).

La deuxième stratégie consiste en une approche non-ciblée ou « shotgun NGS ». Plus globale dans sa mise en œuvre, elle repose sur une fragmentation aléatoire des acides nucléiques présents dans un échantillon, suivie par un séquençage de l'ensemble du matériel. Elle est utilisée soit pour le séquençage complet de grands génomes comme ceux des bactéries ou des champignons à partir d'une culture (aussi appelé séquençage de souche), soit pour la métagénomique shotgun (SMg). Cette dernière approche repose sur le séquençage et l'analyse de l'ensemble du matériel génétique microbien (ADN + ARN) obtenu à partir d'un échantillon biologique et permet l'identification du ou des microorganismes qu'il contient à des fins de diagnostic microbiologique. Lorsque la quantité de séquences obtenue est suffisante, elle peut aussi permettre de reconstituer les génomes complets et de caractériser ainsi les microorganismes présents dans l'échantillon de départ, qu'ils soient connus ou non encore décrits. En effet, cette approche « à large spectre » sans a priori est capable de caractériser de nouveaux microorganismes, et devient alors incontournable dans le contexte d'émergence de nouvelles maladies infectieuses³¹. Disposer de nouveaux outils de diagnostic microbiologique panpathogène et sans a priori pourrait donc permettre d'augmenter les capacités diagnostiques à la disposition du clinicien et améliorer la prise en charge de ces infections.

4.2 SNG et positionnement d'ABL

ABL Diagnostics a su se développer sur l'ensemble de la chaîne de valeurs des diagnostics de routine, notamment grâce à ses tests innovants ciblant certaines des pathologies infectieuses les plus importantes ainsi qu'à ses



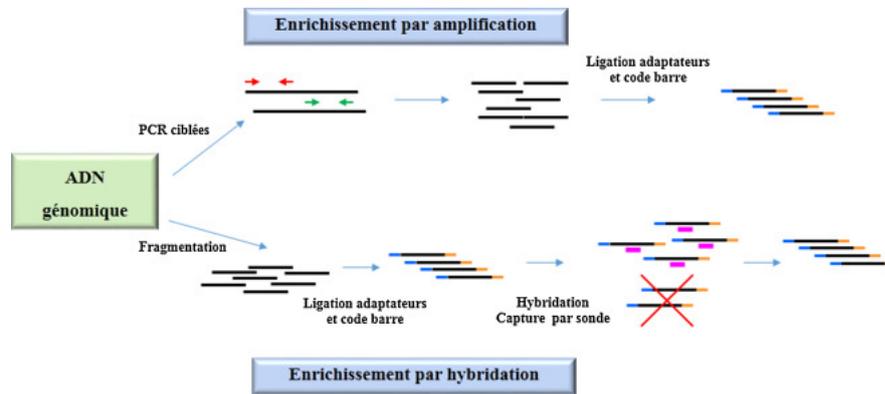
Source : <https://microbenotes.com/next-generation-sequencing-ngs/>

logiciels complémentaires. Cette approche est renforcée dans le domaine du SNG, pour lequel les kits de tests d'ABL ne dépendant d'aucun fournisseur (« vendor-agnostic »), peuvent être utilisés sur un grand nombre de machines de séquençage de l'ADN notamment celles proposées par les plus grands fournisseurs (Illumina, ThermoFisher Scientific, MGISeq, Oxford Nanopore, PacBio, Element Biosciences). ABL peut donc cibler un plus grand nombre de laboratoires. Par ailleurs, lors de l'enchaînement des tâches permettant de réaliser un séquençage, qui comprend quatre étapes principales (cf. figure ci-dessous) : 1) préparation de l'échantillon préanalyse ; 2) préparation de la librairie ; 3) le séquençage proprement-dit ; 4) l'analyse des données, ABL s'efforce d'être présent sur l'étape 2 de préparation de kits de préparation de librairies ainsi que sur la fourniture de logiciels pour l'étape d'analyse des données

4.2.1 Préparation de librairies

Un positionnement particulièrement pertinent, pour la société, qui en produisant des kits de préparation de librairie pour séquençage SNG, se trouve placée à une étape essentielle pour la détermination de la séquence. En effet, le SNG exige une préparation optimale et soignée du matériel génétique en amont de la réaction de séquençage, gage de résultats satisfaisants. Dans la grande majorité des cas, l'extraction des acides nucléiques ne dépend pas d'ABL. Cependant, il s'agit dans un premier temps de produire des millions de fragments d'ADN (des copies des zones d'intérêt que l'on souhaite analyser). Cette collection de fragments d'ADN ciblés et amplifiés est appelée « librairie » (anglicisme pour *library*). Les kits de constitution de librairie utilisent deux techniques d'enrichissement de l'ADN génomique. L'une est basée sur la PCR-multiple, c'est-à-dire l'amplification de plusieurs fragments dans le même tube, tandis que l'autre s'appuie sur la capture d'ADN. Après avoir générer des fragments de 200 à 250 paires de bases d'ADN génomique par digestion enzymatique ou par sonication (traitement aux ultrasons), ceux-ci après association aux adaptateurs et aux codes-barres d'ADN synthétique, sont hybridés avec des sondes spécifiques des régions d'intérêt (boîtes roses sur la figure ci-dessous) : c'est le phénomène de capture. Les fragments « non capturés » sont éliminés.

³¹ M. Marani, et al. Intensity, and frequency of extreme novel epidemics *Proc Natl Acad Sci*, 2021 ; 118 (35)

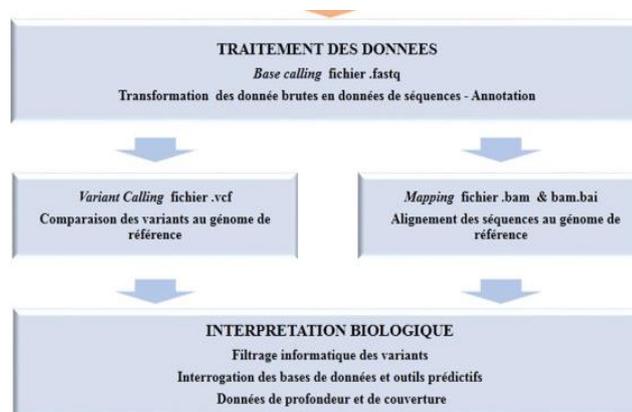


Source : le séquençage d'ADN à haut débit en pratique clinique. Lacoste et al. Archi Pédiatrie 2017.

A la fin de cette étape, on dispose d'une librairie constituée des régions d'ADN enrichies que l'on souhaite étudier, associées à une petite séquence d'ADN synthétique, équivalent à un code barre, identifiant l'échantillon d'origine et permettant ainsi par la suite de séquencer plusieurs patients en même temps, on parle alors de multiplexage. Avant tout séquençage, une amplification clonale de chaque fragment « tagué » est nécessaire. Elle permet de multiplier de manière importante le nombre des copies de chaque molécule d'ADN de la librairie (fragments bleu-noir-orange de notre figure ci-dessus). Cette amplification est réalisée selon les plateformes sur support solide, on parle alors de « flow cells » ou en émulsions sur billes isolées. L'utilisation des flow cells offre la possibilité de réaliser le séquençage directement sur le support alors qu'avec les billes, un transfert sur des puces (chips) s'impose.

4.2.2 Analyse : possibilités du logiciel DeepChek®

Pour de l'étape 4 du séquençage, à savoir le traitement informatique des données issues du SNG, des algorithmes bio-informatiques spécifiques ont été créés et mis en place pour gérer les données brutes, principalement les lectures courtes SNG, le génotypage ou sous-typage, l'assemblage de génomes *de novo*, la détection des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) ou mutations sur acides aminés, l'analyse Chip Seq et RNA-Seq ont été développés^{32, 33}.



Source : le séquençage d'ADN à haut débit en pratique clinique. Lacoste et al. Archi Pédiatrie 2017.

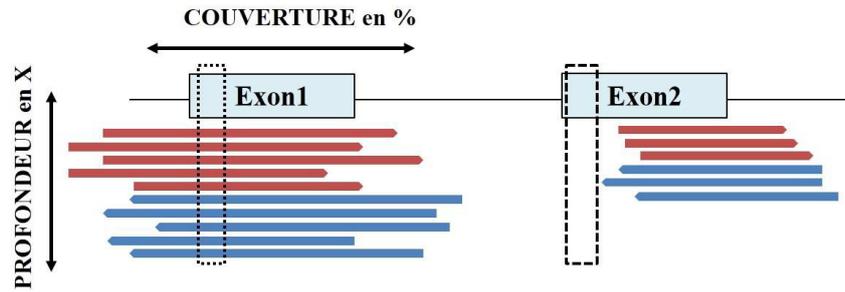
Tout d'abord, il est nécessaire de transformer les données brutes en données de séquences durant un processus appelé « base calling » ou identifications des bases, qui consiste à attribuer à une information physique (pics de chromatogrammes, variation de courant électrique, variation d'intensité lumineuse, fluorescence) des séquences et des bases nucléotidiques. Cependant, une série de filtres s'appuyant sur des scores de qualité de données doit intervenir afin de conserver les meilleurs fragments séquencés (les reads). L'ensemble des reads, après démultiplexage, est regroupé dans un fichier Fastq. Le démultiplexage a pour effet d'attribuer à chaque patients ses séquences. Ensuite, les séquences obtenues sont alignées et annotées, sur le génome de référence, grâce notamment à des algorithmes d'alignement comme BWA (BurrowWheelerAligner)³⁴, qui intègre une transformation mathématique de type Burrows-Wheeler. Les résultats obtenus après alignement se retrouvent sous un format SAM qui sera ensuite converti en fichier .BAM, qui est essentiel pour calculer les données de profondeur et de couverture des zones d'intérêt. Quelques mots rapides sur ces deux critères essentiels pour évaluer la qualité du SNG et des résultats obtenus. Tout d'abord, la profondeur de séquençage, qui correspond au nombre de lectures (reads) indépendantes pour chaque base ciblée, exprimée en nombre de fois (x). Ainsi une

³² Hatem, A. et al. Benchmarking short sequence mapping tools. *BMC Bioinformatics*, 2013, 14, 184

³³ Rucha M. et al. Computational analysis of next generation sequencing data and its applications in clinical oncology. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2018.05.003>

³⁴ Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinforma Oxf Engl*. 2009 ; 25(14):1754-60.

profondeur de 20x, telle que recommandée par l'European Society of Human Genetic (ESHG)³⁵ signifie que la région d'intérêt a été séquencée 20 fois de manière indépendante. De même, la couverture, exprimée en %, correspond au pourcentage des fragments ou de bases effectivement séquencés par rapport au nombre total de fragments ou de bases à séquencer initialement. Des résultats qui dépendent en grande partie des techniques d'enrichissement utilisées³⁶. Pour du diagnostic clinique de routine, le curseur devrait se situer à 100% de couverture avec une profondeur minimum de 20x.



Source : le séquençage d'ADN à haut débit en pratique clinique. Lacoste et al. Archi Pédiatrie 2017.

Les données de cartographie (mapping) dans le fichier .BAM donnent donc une bonne idée de la qualité du séquençage grâce aux données de profondeur et de couverture des régions d'intérêt. Ensuite, la détermination de tous les variants du patient par rapport au génome de référence possible avec les données du fichier .VCF. A l'issue de ce processus, l'étape d'interprétation biologique peut s'avérer la plus complexe et délicate dans le but de rapprocher des séquences génotypiques à des constatations phénotypiques. La recherche de variants peut être ensuite réalisée avec un logiciel, permettant d'annoter les SNPs ainsi que les petites insertions et délétions référencées. Il est aussi possible de réaliser une prédiction fonctionnelle des variants non synonymes et des sites d'épissage identifiés : l'ensemble de ces informations se retrouvant dans le fichier VCF. Les variants peuvent être classés en fonction de leur fréquence estimée dans la population générale et de leur pathogénicité théorique pour sélectionner celui ou ceux potentiellement responsables de la pathologie. L'interprétation nécessite une connaissance de la pathologie, du gène et des fonctions de ses produits, basée sur l'expertise humaine et sur l'utilisation d'outils de prédiction bio-informatiques et de bases de données, mais aussi des données de la littérature. En effet, la quantité de données issues du SNG outrepassait largement les outils mis en place dans le cadre des premières méthodes de séquençage (cf. Sanger), tout comme les séquenceurs de troisième génération ont eux aussi suscité l'émergence de nouveaux algorithmes adaptés de lectures plus longues et donc à des taux d'erreurs plus importants³⁷.

5 Utilité clinique des tests DeepChek®

L'utilité clinique des tests de diagnostic et de génotypage, avec l'avènement de la biologie moléculaire est devenue une évidence, notamment en infectiologie, notamment avec l'analyse fonctionnelle des variants, l'une des parties essentielles de l'analyse génétique des pathologies. En effet, le génome des microbes est sujet à de nombreuses mutations consécutives à des « opérations » de maintenance du matériel génétique (réplication, transcription, intégration...), qui augmente le taux d'erreur et de modification. Si la grande majorité des variants est non fonctionnelle et neutre, sans effet sur le phénotype, certains ont un impact sur la fonction et/ou la structure des protéines et peuvent causer des maladies. Il est donc primordial de mettre en place des filtres de sélection des variants permettant de prioriser les variants les plus probablement associés aux traits phénotypiques observés.

5.1 Identification des variants

Ce filtre permettra de différencier les variants répondant aux thérapies de ceux qui y sont insensibles. Les premiers sont rares et ont un fort impact sur les régions codant les gènes tandis que les seconds sont plus communs dans la population et se situent souvent dans les régions non codantes. Différents critères permettent de classer les variants, en incluant la fréquence dans la population, la prévalence chez les individus affectés, les données de ségrégation, les études fonctionnelles, le type de variant, les similarités avec des variants connus, et les prédictions informatiques.

Les souches virales sont classées en génotypes et en sous-types en fonction du pourcentage d'homologie nucléotidique sur l'ensemble du génome. Ainsi dans le cas du VHB, les souches ayant une divergence inférieure à 8% sont du même génotype et celles ayant une divergence inférieure à 4% sont du même sous-type³⁸. Beaucoup utilisé lors de la crise sanitaire du Covid-19, la mise en évidence des variants (sous-type de virus différant du virus de référence par une ou plusieurs mutations). La recherche et l'identification des variants sont aujourd'hui essentielles pour identifier les mutations de résistance ou encore de sensibilité au traitement. En effet, le profil

³⁵ Matthijs G, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jan;24(1):2-5.

³⁶ Mertes F, et al. Targeted enrichment of genomic DNA regions for next-generation sequencing. *Brief Funct. Genomics.* 2011 Nov;10(6):374-86.

³⁷ Shanika L., et al. Opportunities and challenges in long-read sequencing data analysis. *Genome Biology,* 2020, 21:30

³⁸ Kramvis A, et al. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol.* 2008;80(1):27- 46.

génomique du virus permet la mise en place du bon protocole de soins. Cette identification des variants peut aussi s'inscrire dans les actions de dépistage notamment dans les cas de conduite à risque aussi bien pour les infections à VIH que pour les hépatites virales.

Ainsi à l'exemple de ce qui se passe avec le VIH, qualifié de virus hyper-mutant avec des mutations issues des erreurs de rétrotranscription, puisque la transcriptase inverse commet une erreur toutes les 10 000 pdb dans un génome de 10 000 pdb, soit une mutation à chaque cycle ! En outre, la production virale journalière est de 10^{11} virions produits et autant de mutations dans près de 10^9 nouvelles cellules infectées. De plus, on constate aussi des mutations dans le cellule infectée sur les protéines APOBEC et *vif* : APOBEC est une protéine cellulaire modifiant le génome viral en y introduisant des erreurs afin de le rendre inopérant et *vif* est donc une protéine virale responsable des niveaux d'expression d'APOBEC (en régulant le nombre d'erreurs introduites). Un autre phénomène est à prendre en considération ce sont les recombinaisons de matériel génétique entre virus différents.

5.2 Thérapie de précision

Le génotypage intervient dans le cadre de la médecine personnalisée ou de précision, qui consiste en une nouvelle approche de l'acte thérapeutique basée sur une meilleure compréhension des caractéristiques biologiques, génétiques et aujourd'hui épigénétiques du patient. Le génotypage permet un profilage génétique du patient ou des pathogènes impliqués (cellules cancéreuses, bactéries, virus, champignons...) dans la maladie. Le génotypage ou la recherche des variations génétiques humaines, virales ou bactériennes permet de générer des catalogues regroupant les différents variants. Si la recherche de variants en virologie/bactériologie demeure l'une des premières applications du génotypage, les avancées de la génomique, notamment sur les variations génétiques humaines, ont permis de d'obtenir un aperçu des maladies communes et rares, a accéléré le rythme du développement des médicaments et a jeté les bases de l'avenir de la médecine de précision. Le génotypage permet aussi l'étude des relations complexes entre génotype et phénotype dans des études axées sur les polymorphismes mononucléotidiques (SNP), les polymorphismes d'insertion ou de suppression et les variantes du nombre de copies (VNC).

Les tests de génotypage proposés par ABL Diagnostics participent du développement de la médecine de précision notamment en intégrant les multiples dimensions des données cliniques et moléculaires de santé et du bien-être des individus (cf. logiciels DeepChek® solution NADIS®). En outre, on assiste à une amélioration des méthodes d'extraction et de découverte des phénotypes cliniques à partir des dossiers médicaux électroniques³⁹. Déconvoluer l'information du génotype à l'état pathologique passe souvent par des phénotypes intermédiaires.

La médecine personnalisée vise à permettre une représentation dynamique et quantitative des « coordonnées GPS » de la santé d'un patient, estimées à partir de multiples modalités de données personnelles sur la santé. La médecine s'éloigne progressivement du modèle traditionnel de soins réactifs aux malades pour s'orienter vers le bien-être et les systèmes de soins de santé à apprentissage permanent visent à empêcher les individus de perturber leur biologie individuelle vers des états pathologiques.

5.3 Résistance thérapeutique

C'est la grande variabilité génétique du VIH, qui suscité l'apparition très fréquente de mutations sur le génome viral, notamment au niveau des gènes ciblés par les antirétroviraux⁴⁰. Si la réplication virale se déroule en présence d'antirétroviraux, elle conduit souvent au développement de la résistance antivirale. Les mutants résistants, qui préexistaient à l'instauration de la thérapeutique, sont rapidement sélectionnés et tendent à devenir la population virale prédominante⁴¹. Ainsi la rapidité de la mise en avant des mutations dépendra fortement des antirétroviraux utilisés. Ainsi, pour une barrière génétique faible, une seule mutation suffira à conférer au virus un niveau élevé de résistance, en revanche pour d'autres ayant une barrière génétique élevée, c'est l'accumulation des mutations qui générera la résistance. Une résistance, qui peut s'avérer croisée à plusieurs molécules au sein de la même classe thérapeutique. La meilleure prévention de l'apparition de résistance consiste à obtenir de manière rapide et durable une charge virale plasmatique indétectable.

5.3.1 Le VIH, le virus ultra mutant

La variabilité génétique du VIH-1, caractéristique majeure des virus à ARN, est due notamment à une réplication virale intense⁴², à un taux élevé de recombinaison⁴³ ainsi qu'à un taux élevé d'erreur de le RT (reverse transcriptase) virale qui ne possède pas de système de correction des erreurs. Le VIH-1 est actuellement subdivisé en quatre groupes : le groupe M ou Majoritaire et trois autres groupes minoritaires : O pour Outlier, N pour non-M, non-O et le groupe P. Le groupe M est lui-même subdivisé en neuf sous-groupes de A à K et 55 formes recombinantes, des CRF ou Circulating Recombinant Forms dont le nombre ne cesse d'augmenter. Il y a de 20 à

³⁹ Newton KM, et al. Validation of electronic medical record-based phenotyping algorithms: results and lessons learned from the eMERGE network. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2013;20:e147-154.

⁴⁰ Abram ME, et al. Nature, Position, and Frequency of Mutations Made in a Single Cycle of HIV-1 Replication. *J Virol*. 2010 ;84(19):9864.

⁴¹ Tang MW, Shafer RW. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs*. 2012 ;72(9):e1.

⁴² Ibid. 36

⁴³ Levy DN, et al. From the Cover: Dynamics of HIV-1 recombination in its natural target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 ; 23;101(12):4204.

30% de différence nucléotidique dans le gène *env* entre les sous-groupes et 14% pour le gène *gag*. De même à l'intérieur d'un sous-groupe, une variabilité existe de l'ordre de 5 à 20%.

Ainsi, en France, le sous-type B qui est le plus représenté. En revanche pour les sous-types non-B, c'est le gène de la protéase qui présente une variabilité et peut donc présenter des substitutions sur certaines cibles clés considérées comme mutations de résistance chez le sous-type B. Concernant l'étravirine et la rilpivirine, c'est environ 10% des sous-types non-B qui présente au moins une mutation⁴⁴. De même pour le sous-type C, des profils de mutations ont été identifiés induisant une résistance de haut niveau aux INNTI. C'est le cas de la mutation V106M. De plus, on constate une émergence de phénotypes résistant au tenofovir chez ce sous-type⁴⁵.

C'est pourquoi les travaux du groupe d'expert du Pr Morlat ont permis d'émettre des recommandations pour la prescription d'un test génotypique de résistance:

- Lors du diagnostic de l'infection à VIH ou lors du dernier prélèvement disponible avant de débuter le traitement. L'identification précise du sous-type de VIH-1 devra accompagner le premier résultat de génotypage.
- En cas d'échec virologique, en s'assurant que le patient est toujours sous ARV au moment du prélèvement.

La détermination du tropisme et l'analyse du gène de l'intégrase ne devant être réalisées que si un traitement par les molécules cibles est envisagé.

Classe des antirétroviraux	Mécanisme de résistance	Mutations	Molécules touchées
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Excision de l'analogue nucléosidique par les mutations appelées TAMs : Favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E	Résistance progressive à l'ensemble des INTI à des niveaux divers
	La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels	M184V	Lamivudine (3TC), Emtricitabine (FTC)
		K65R/N/E L74V	Ténofovir disopropryl fumarate (TDF), l'abacavir, didanosine Abacavir, Didanosine
Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Mutation empêchant le blocage de la transcriptase inverse par fixation au niveau d'une poche hydrophobe proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation entraîne une résistance de haut niveau à l'INNTI et des résistances croisées	K103N	INNTI + Efavirenz, Névirapine
		Y181C E138K	INNTI + Efavirenz, Névirapine, Rilpivirine
		M184I	Association Rilpivirine, Lamivudine, Emtricitabine : Renforcement de la résistance (37)
Inhibiteurs de Protéase	Mutations situées au niveau du site actif de l'enzyme ou à distance de celui-ci. Phénomène graduel avec accumulation progressive. Mutation au niveau des sites de clivage du gène <i>gag</i> : Résistance in vitro (38)	I50L	Atazanavir, pas de résistance croisée
		A431V, V362I (gag)	Impact sur de nouvelles molécules en cours de développement : BMS-955176 (39)
		K20I, K70R et L89M	Impact de la réponse virologique sur les VIH-1 non B
Les inhibiteurs de fusion	Mutations du domaine HR1 de la gp41	AA 36 à 45	enfuvirtide
Antagoniste CCR5	Mécanisme d'échappement viral avec émergence de sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement ou émergence de virus R5 (40)	Analyse génotypique en cours d'études	Maraviroc
Inhibiteurs d'intégrase	Sélection par les 3 profils de mutations majeures	N155H, Y143C/H/R, Q148K/R/H	Raltégravir, Elvitégravir : présentent une résistance croisée quasi absolue (41)

Source : Séquençage du VIH : apport du NGS en routine et comparaison avec la méthode Sanger Thomas Lhossein

La résistance du VIH aux différentes molécules thérapeutiques est aujourd'hui évaluée selon deux approches distinctes : les tests phénotypiques et les tests génotypiques. Les tests phénotypiques basés sur l'utilisation de virus recombinant obtenus à partir d'échantillon d'ARN plasmatique du patient permettent d'obtenir un antivirogramme⁴⁶. Ce test très proche conceptuellement l'antibiogramme, permet de déterminer la concentration de l'antiviral inhibant 50% et 90% de la multiplication virale (CI₅₀ et CI₉₀). Les tests génotypiques cœur de métier d'ABL permettent d'identifier par séquençage, les mutations présentes dans les gènes d'intérêt (cf. : plus haut). La méthode de référence demeure la technique de Sanger, qui avec une profondeur de 20% détecte la présence de mutations majoritaires (20% et plus de présence). En revanche, le SNG avec des capacités de l'ordre de 0,1 à 1%, offre des capacités de détection accrues notamment pour des populations virales minoritaires.

⁴⁴ Lambert-Niclot S, et al. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naïve patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(6):1237-42.

⁴⁵ Lukashov VV, Goudsmit J. HIV heterogeneity and disease progression in AIDS: a model of continuous virus adaptation. *AIDS Lond Engl.* 1998;12 Suppl A:S43-52.

⁴⁶ Wang K, et al. Antivirogram or PhenoSense: A comparison of their reproducibility and an analysis of their correlation. *Antivir Ther.* 2004;9:703-12.

Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessus qui reprend l'impact du sous type du VIH-1 sur la résistance des antirétroviraux, un grand nombre de mutations (3^{ème} colonne) retentit sur un grand nombre de fonctions virales induisant des modifications phénotypiques se traduisant par des résistances.

L'étude des résistances (ou test génotypique) par séquençage est, aujourd'hui, une étape clé dans la stratégie thérapeutique du VIH. Elle est indiquée dans plusieurs situations cliniques nécessitant la recherche de mutations sur les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase, voire de la glycoprotéine 120. Les recommandations sont identiques entre un adulte et un enfant : 1) lors de la primo-infection ou avant l'initiation au traitement. (AII) ; 2) lors d'un échec virologique (2CV > 50 copies/ml) (AII) 3) en cas de prophylaxie post-exposition (BIII). Une conférence de consensus récente réunissant l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales), le CNS (Conseil national du sida et des hépatites virales) et un groupe d'expert Français dirigé par le Pr Morlat a publié un rapport expliquant les différentes mutations retrouvées pouvant interférer dans les traitements. Les différentes classes de d'antirétroviraux (ARV) :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase réverse (INTI) [AZT, Retrovir® ; D4T, Zerit® ; *abacavir*, Ziagen®, la *didanosine* (ddl, Videx®), la *lamivudine* (3TC, Epivir®).
- les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase réverse (INNTI) : la *névirapine* (NVP, Viramune®), l'*éfavirenz* (EFV, Sustiva®), l'*étravirine* (ETR, Intelence®) et la *rilpivirine* (RVP, Edurant®).
- Les inhibiteurs de protéase (IP) : le *saquinavir* (SQV, Invirase®), l'*indinavir* (IDV, Crixivan®), le *nelfinavir* (NFV, Viracept®).
- les inhibiteurs d'intégrase (II) : le *raltégravir* (RAL, Isentress®) et l'*elvitégravir* (EVG, Vitekta®) et le *dolutégravir* (DTG, Tivicay®) est un inhibiteur de deuxième génération.
- Les inhibiteurs de fusion.
- Les anti-CCR5.

On constate de plus en plus de limitations dans l'étude de l'ARN viral uniquement. En effet, la quantification de l'ADN proviral est un marqueur incontournable pour développer des stratégies d'allègement. Cela permet de mesurer la virémie résiduelle dans les réservoirs de l'hôte qui sont nombreux : toutes cellules ou tissus hébergeant les formes intégrées du VIH dont les principaux sont les lymphocytes T CD4+, les monocytes/macrophages puis le tissu lymphoïde secondaire⁴⁷. Un taux d'ADN-VIH faible est associé au succès virologique lors de stratégie de bithérapie, notamment lors de l'utilisation de 2 INNTI⁴⁸.

Un des problèmes qui peut se poser dans l'allègement thérapeutique, c'est que même avec un ADN proviral au plus bas, il n'est pas possible de prédire une efficacité dans la stratégie⁴⁹. Cependant l'ADN viral demeure tout de même un marqueur quantitatif et informatif sur l'état infectieux du patient et peut être pertinent chez des patients en échec virologique. Néanmoins, le génotypage systématique n'est pas recommandé à cause du risque de détecter des mutations non pertinentes ainsi que de ne pas retrouver des mutations de résistance lors de génotypage antérieur. Il manque en effet de standardisation dans les différentes méthodes de génotypage. Il existe différents algorithmes d'interprétation de la résistance du VIH-1 comme Stanford, utilisé par les anglophones et l'ANRS v31 en France. La liste exhaustive des mutations d'intérêts est présente sur le site de l'ANRS⁵⁰.

5.3.2 Mycobacterium : Un complexe très résistant

Le complexe *mycobacterium* peut devenir résistant aux antimicrobiens utilisés pour soigner et guérir la tuberculose. C'est la sélection des mutants résistants au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire a été reconnue comme une cause majeure d'échec dès les premières utilisations de la streptomycine dès les années 50. Toutefois, le même phénomène a lieu avec les nouvelles générations d'antituberculeux, notamment lorsqu'utilisé en monothérapie : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), ofloxacine. Cette résistance « acquise » aux antibiotiques est presque toujours la conséquence de mutations dans des gènes chromosomiques. Acquise car il existe naturellement et spontanément, en raison de la variabilité génétique, au sein d'une population sauvage de *mycobacterium*, un certain nombre de bactéries mutantes résistantes à chacun des antituberculeux dans des proportions variant de 1/10⁵ mutant résistant à l'INH à 1/10⁷ pour la RMP et l'ofloxacine.

Ainsi au sein d'un échantillon tuberculeux contenant 10⁸ bacilles, il y a, avant traitement, au moins 1 000 bacilles résistants à l'INH et 10 résistants à la RMP. Pour qu'il y ait des doubles mutants résistants à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, il faudrait la survenue d'un tel événement est rare voire impossible (probabilité d'une mutation indépendante multiplié par la probabilité de l'autre mutation tout aussi indépendante : 1/10⁵ × 1/10⁷ = 1/10¹²). L'association des deux antibiotiques empêche la sélection des mutants résistants à chacun d'entre eux⁵¹. Malgré la rareté des phénomènes on a vu émergé de nouvelles résistances médicamenteuses. Les résistances primaires ayant acquis au moins une résistance à l'une des standards de traitement (INH, RMP) sont considérées comme multirésistantes (MDR). Plus récemment, des résistances secondaires touchant les souches MDR, qui se sont avérées résistantes aux antibiotiques de seconde ligne les plus efficaces comme les fluoroquinolones et l'un des aminosides de réserve (amikacine, kanamycine, capréomycine). Ces résistances sont donc considérées comme des souches ultrarésistantes (XDR).

⁴⁷ Avettand-Fènoël V, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev*2016;29(4):859-80.

⁴⁸ Prazuck T, et al. Long-term HIV-1 virologic control in patients on a dual NRTI regimen. *HIV Clin Trials*. 2013;14(3):120-6.

⁴⁹ Chun T-W, et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. *AIDS Lond Engl*. 2010;24(18):2803-8.

⁵⁰ HIV French Resistance - HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.hivfrenchresistance.org/>

⁵¹ Veziris, N & Robert, J. Resistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. *Med Sci*. 2010; 26:(11):976-980.

La résistance acquise touche le plus souvent l'isoniazide pour près de 30% des cas mondiaux et près de 50% des cas en Europe de l'Est. Cependant on constate que le nombre de MDR/XDR demeure constant avec en 2022⁵², près de 410 000 cas contre 440 000 cas en 2008 comptabilisé par l'OMS⁵³.

5.3.3 Une multiplicité de virus hépatiques

Les virus hépatiques sont un corpus important des virus induisant des pathologies hépatiques gravissimes, à évolution chronique. Cette famille de virus au tropisme hépatique exclusif ou prédominant, qui conduit à des lésions hépatiques et des hépatites virales. Cependant dans certains épisodes aigus, les principaux diagnostics à poser sont ceux des VHA et VHB. Toutefois les VHC et VHE peuvent être évoqués en seconde intention. Cette richesse virale avec au moins cinq virus distincts et autant de variants font que les virus hépatiques se retrouvent au sein de la population générale de manière très diffuse, puisque l'OMS estime qu'il y aurait près de 2 milliards de personnes infectées par le VHB et près de 250 millions de porteurs chroniques de l'AgHBs.

5.3.4 Une diversité de cibles organique pour les herpesvirus

L'émergence de souches de CMV résistantes est une préoccupation particulièrement importante chez les personnes immunosupprimées ou immunodéprimées⁵⁴. Cette résistance survient généralement lors d'une exposition prolongée de quelques semaines à quelques mois et se caractérise par le maintien de la charge virale ou de la maladie malgré la pharmacothérapie⁵⁵. Elle concerne près de 5 % des receveurs d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques, et représente un facteur d'évolution défavorable après greffe. Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous.

Organ	Infection	Disease
Kidney	8%–32%	8%
Heart	9%–35%	25%
Liver	22%–29%	29%
Lung or heart/lung	39%–41%	39%
Pancreas or kidney/pancreas	50%	50%

Adapted with permission from McDevitt LM. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:S3–S9.

Source : [Prise en charge des infections à HSV, VZV et CMV \(infectiologie.com\)](#)

Les principaux antiviraux utilisés contre le CMV sont le *ganciclovir*, son promédicament, le *valganciclovir* (VGCV), le *cidofovir* (CDV) et le *foscarnet* [Hamilton, 2012]. La réponse au traitement permet en général d'obtenir une charge virale indétectable en trois semaines⁵⁶. La non-réponse peut s'expliquer par des facteurs virologiques (résistance) et pharmacologiques (sous-dosage de l'antiviral ou mauvaise pénétration au site de l'infection) ou peut être causée par l'immunosuppression. La recherche de mutations de résistance aux antiviraux déjà reçus par le patient permet de distinguer les non-répondeurs ou les répondeurs lents (à fort risque de rechute) des véritables résistances virologiques, et d'adapter le traitement antiviral. Les mutations du gène UL97 (protéine kinase) ou du gène UL54 (polymérase) confèrent les principales résistances aux précédents antiviraux. Les mutations du gène UL97 sont liées à la résistance au GCV et au VGCV croisée avec l'aciclovir et son promédicament le *valaciclovir*. Les mutations du gène UL54 plus tardives peuvent conduire à une résistance croisée au GCV et au CDV, à une résistance au FOS ou à une résistance croisée aux trois antiviraux.

5.3.5 L'oncologie

L'étude du génome humain et des gènes ont profondément modifié et certainement révolutionné la cancérologie. En effet, la cartographie « exhaustive » des gènes a permis grâce à une meilleure compréhension des localisations et des mécanismes de régulation, d'approcher au plus près les mécanismes de cancérisation. Ces techniques permettent d'agir à plusieurs niveaux :

- La classification des cancers;
- L'utilisation des gènes comme biomarqueurs le diagnostic;
- La prévision et la surveillance des réactions à l'égard des traitements;
- L'adaptation en fonction des mutations génétiques aux traitements;
- La mise au point de nouveaux médicaments ciblant des changements génétiques spécifiques

Aussi la pertinence du diagnostic génotypique, qui recherche les mutations génétiques au sein du génome, n'est plus à démontrer en cancérologie, car ces transformations ponctuelles au sein de gènes (SNP) jouent un rôle essentiel sur la survie, notamment cette notion de point chaud (« Hotspot »). Cette recherche de mutations

⁵² [1.3 Drug-resistant TB \(who.int\)](#)

⁵³ World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response 2010, Genève, 71.

⁵⁴ Drew, L W. Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinician. *Clin Infect Dis.* 2010 ;50(5):733-6.

⁵⁵ Kotton, C N. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6: 711–721.

⁵⁶ Alain 2009

somatiques dans des points chauds d'un certain nombre de gènes tels que ceux que l'on peut trouver répertoriés dans la base de données Catalogue of Somatic Mutation on Cancer (COSMIC). Il s'agit de la ressource la plus détaillée et la plus complète pour explorer l'effet des mutations somatiques dans le cancer humain. La dernière version, COSMIC v100 (mai 2024), qui vient d'ajouter 307 772 nouveaux variants portant le nombre total à plus de 24 millions dont 120 033 nouvelles mutations codantes à travers 1,4 million d'échantillons de tumeurs, curées à partir de plus de 26 000 publications. En plus des mutations codantes, COSMIC couvre tous les mécanismes génétiques par lesquels les mutations somatiques favorisent le cancer, y compris les mutations non codantes, les fusions de gènes, les variants de nombre de copies et les mutations de résistance aux médicaments. COSMIC est principalement géré manuellement, ce qui garantit la qualité, l'exactitude et la saisie de données descriptives.

6 Le réglementaire et son corollaire, le remboursement

L'aspect réglementaire, tout comme le remboursement, jouent un rôle essentiel dans l'utilisation et l'intégration des nouveaux produits de diagnostic. ABL Diagnostics cible aussi bien son marché domestique que d'autres marchés comme les Etats-Unis, ou la Chine. Pour chacun de ces marchés, le processus réglementaire est unique permettant la mise en place du remboursement

6.1 Le réglementaire

Les lignes encadrant les positions réglementaires que se soit en Europe ou aux Etats-Unis sont en train de bouger. Avec la mise en place d'une nouvelle directive européenne IVDR en remplacement de l'IVDD, avec la remise à plat au sein de la FDA des statuts de LDT et des CLIA, jusqu'alors pierres angulaires du développement de tests innovants aux USA.

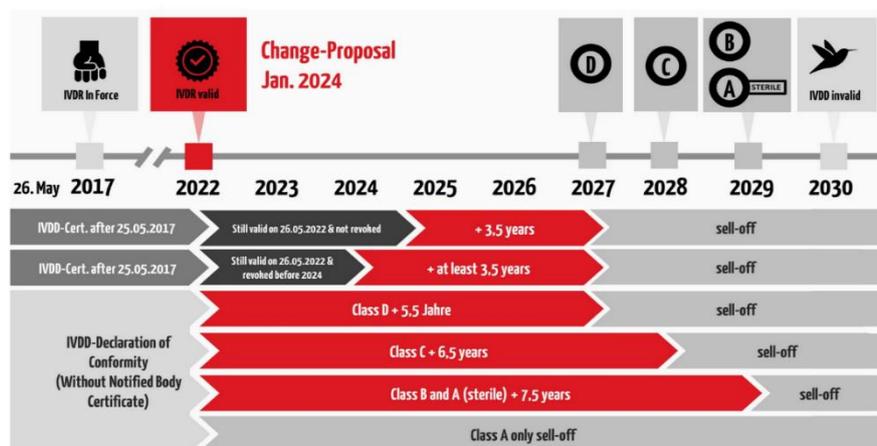
6.1.1 La situation européenne

ABL Diagnostics, est fabricant légal des réactifs, tout en assurant la conception, le développement, la production, le stockage, la commercialisation, le support et la maintenance de ceux-ci. Il est donc tout naturel que le site marseillais, où toutes ces activités se déroulent, ait été certifié ISO 13485 depuis octobre 2022. Cette norme internationalement reconnue, établit les exigences relatives à un système de management de la qualité propre au secteur des dispositifs médicaux : étape souvent préalable au marquage CE. La société souhaite obtenir la norme ISO 13485 pour la partie logicielle sur son luxembourgeois.

ABL Diagnostics est soumise à la nouvelle réglementation européenne IVDR (Régulation (EU) 2017/746. La société possède plusieurs tests et logiciels qui ont déjà reçu le marquage CE. Les principales différences entre l'IVDD et l'IVDR sont une preuve plus importante du bénéfice clinique par rapport au risque, une évaluation de la conformité plus complexe et des exigences plus élevées en matière de traçabilité. En outre, on devrait assister à une participation accrue des organismes notifiés. La directive IVDR met aussi en place une nouvelle classification des dispositifs de DIV en 4 classes de risque :

- Classe A : risques faibles pour les patients et la santé publique
- Classe B : risque individuel modéré et/ou risque faible pour la santé publique
- Classe C : risque individuel élevé et/ou risque modéré pour la santé publique
- Classe D : risque individuel élevé et risque élevé pour la santé publique.

L'IVDR propose aussi une clarification des obligations des opérateurs économiques (fabricants, représentants autorisés, importateurs et distributeurs) ainsi qu'une transparence accrue grâce aux informations rendues publiques dans une nouvelle base de données européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED). Ainsi la question clé qui demeure est la transition de l'UE de la directive sur les DIV (IVDD) au règlement sur les DIV (IVDR). L'IVDR est entré en vigueur en mai 2017 avec une période de transition de cinq ans. Mais depuis plusieurs changements sont intervenus dont le plus récent en janvier 2024. En effet, la Commission Européenne a publié une proposition de modification de l'IVDR prolongeant les périodes de transition. Si la date du 26 mai 2022 demeure la date d'application de ce nouveau règlement européen, l'extension des délais offre aux fabricants et aux organismes notifiés plus de temps pour faire passer les produits DIV à travers l'évaluation de la conformité de



La figure précédente s'efforce de résumer les réglementations relatives aux périodes transitoires dans le cadre de l'IVDR, qui ne s'appliquent qu'aux produits existants déjà sur le marché, déclarés conformes avant le 26 mai 2022 et qui appartiennent aux classes D, C, B ou A (stérile) selon l'IVDR. Comme on peut le voir la durée des nouveaux délais dépend de la future classe de risque de l'IDIV et du fait qu'un organisme notifié a déjà été impliqué dans le cadre de l'IDIV.

ABL Diagnostics qui a 8 tests candidats à l'IVDR dont 3 en classe C (règle 3(k) : relatif aux tests génétiques) et 5 en classe A (règle 5 : Produits à usage général en laboratoire, milieux de culture) ne devrait donc pas bénéficier de cette prorogation de délais pour ses produits en classe A, mais par contre pour ses produits en classe C, la société a jusqu'au 31 décembre 2028.

6.1.2 La situation américaine

L'un des objectifs d'ABL Diagnostics est certainement d'aborder le marché américain et de s'y développer. Mais pour cela, la société devra obtenir un statut compatible avec la commercialisation de ses tests sur le marché des tests développés en laboratoire (LDT). Toutefois, bien que ce marché soit moins réglementé, il obéit à des étapes réglementaires de plus en plus contraignantes. En effet, le 29 avril 2024, la Food and Drug Administration (FDA) a publié sa règle finale confirmant la position de l'Agence selon laquelle les tests développés en laboratoire (LDT) sont des produits de diagnostic in vitro (DIV) réglementés en tant que dispositifs médicaux en vertu de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (FDCA). Cette transformation de la règle initiale de la FDA pour le LDT devrait avoir aussi une influence sur les algorithmes développés avec ces LDTs, qui jusqu'à aujourd'hui étaient considérés différemment des SaMD (Software-as-Medical Device). Cette règle finale, pourrait conduire ABL Diagnostic à capitaliser sur sa certification ISO 13485 pour faire une demande 510(k) ce qui devrait prendre environ six mois. En outre, si un produit est considéré comme ayant une position unique sur le marché, ABL Diagnostics a déclaré qu'elle pourrait évaluer une procédure PMA. Sinon ABL Diagnostics devra aller chercher une certification MDSAP pour son système de gestion de la qualité, ce qui facilite l'enregistrement de ses produits aux États-Unis, au Canada, au Brésil et dans d'autres pays (Japon, Australie).

6.2 Remboursement

L'intégration des tests génomiques (génotypage, SNG) dans la pratique clinique constitue une opportunité d'améliorer la vie des patients, notamment car elle offre la possibilité d'optimiser l'efficacité des médicaments et/ou minimiser le risque d'effets indésirables. Afin de garantir l'égalité d'accès du plus grand nombre de patients, à ces propositions innovantes et individualisées, leurs coûts devraient être remboursés par les systèmes de santé nationaux respectifs. Pour cela il est nécessaire d'évaluer au mieux ces tests aussi bien en termes d'efficacité clinique et de coût économique total. C'est pour cela, que les organismes payeurs évaluent les nouveaux produits diagnostiques selon trois facteurs :

- La validité analytique : la précision et la fiabilité du test lorsqu'il s'agit de séquencer des variants spécifiques, par exemple le gène de la maladie d'Alzheimer ;
- La validité clinique : le degré de corrélation avec un résultat clinique ;
- L'utilité clinique : la question de savoir si le test permet de mieux comprendre et d'améliorer le rapport coût-efficacité.

L'environnement de remboursement des méthodes basées sur le séquençage (Sanger, SNG) a longtemps été incertain, même si les payeurs de soins de santé y voyaient un moyen intéressant d'améliorer la compréhension des maladies génétiques, les réponses aux traitements et les pronostics des maladies. Toutefois, ces dernières années, notamment grâce à la crise sanitaire, qui a « banalisé » le recours à ces méthodes, les niveaux de remboursement et de couverture ont augmenté, tout comme, le nombre de tests NGS au cours des dix dernières années. Globalement, nous constatons que la technologie de séquençage est en plein essor, de sorte que de plus en plus de tests entrent dans la nomenclature et donnent droit au remboursement.

A l'exemple de ce qui a été réalisé lors de l'épidémie de Covid-19, le remboursement des tests de détection COVID a évolué de manière continue et différente selon les pays et les périodes pandémiques, avec notamment moins de remboursements en période post-covid. Pendant la crise, un remboursement large était de vigueur. A ce jour, les tests sont toujours remboursés mais conditionnés à certains types de patients uniquement (hospitalisés avec symptômes...) :

- L'Assurance-maladie prend en charge 70% du coût du test s'il est réalisé par un médecin ou un pharmacien et 60% s'il est réalisé par un infirmier ;
- Les personnes les plus fragiles continuent à bénéficier d'une prise en charge intégrale par l'Assurance-maladie. Il s'agit des patients en affection longue durée, des personnes de plus de 65 ans, des mineurs, des professionnels de secteurs médicaux et médico-social, des personnes bénéficiant d'une exonération au titre de l'assurance maternité et de celles faisant l'objet d'un dépistage collectif.

Pour l'infection au VIH, le remboursement des tests de génotypage par séquençage est là aussi très variable selon les pays. Le test principal sur le VIH donne droit à un remboursement dans la vaste majorité des pays dont la France bien entendu, avec des tarifs compris entre 350 euro et jusque près de 1000 euro, selon la technologie (Sanger ou NGS) utilisée, et les gènes couverts (RT, PR, INT du VIH).

	Cotation	Tarif en €	Prise en charge ou Hors nomenclature
GENOTYPE HCV	HCVGENO B	350	91
HIV INTEGRASE	INTRP-B	270	70.2
HIV TROPISME	HIVF_B	550	143
HIV RESISTANCE RT/PR	HIVRES-B	1300	338
HCV RESISTANCE	HCVRES_ B	202	52.5
HBV RESISTANCE	HBVRES_ B	202	52.5

Source : présentation ABL Diagnostics.

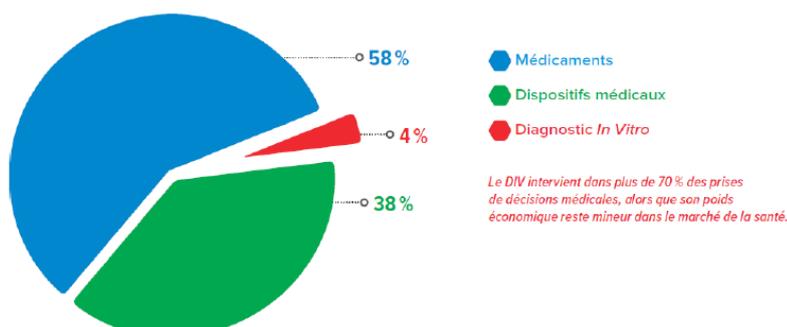
Les pays développés disposent aujourd'hui d'une bonne couverture de remboursement pour la plupart des produits d'ABL Diagnostics (voir tableau ci-dessous), et cette situation continue de s'améliorer en raison de l'augmentation des taux d'incidence dans les indications ciblées, de la sensibilisation accrue et des améliorations technologiques. Nous estimons donc que le paysage des remboursements est prometteur pour ABL Diagnostics dans les années à venir.

7 Tendances favorables pour l'industrie du diagnostic

L'exemple du VIH ainsi que celui des maladies infectieuses permettent d'illustrer les évolutions du DIV. En effet, depuis son émergence au début des années 1980, le VIH est suivi grâce au diagnostic, de son isolement et son identification par des méthodes physiques (microscopie ou en microscopie électronique), en passant par les techniques de détections directes (marqueurs, anticorps), puis indirecte avec les tests sérologiques (ELISA détection d'anticorps produits par le système immunitaire du patient). Il y a même des ELISA de 4^{ème} génération qui détectent à la fois les antigènes du virus et les anticorps du patient. C'est sur le principe de détection d'anticorps que reposent les tests rapides et les autotests VIH disponibles en pharmacie. Mais dans les années 90, le développement de la biologie moléculaire a permis de remonter à la source, i.e. l'ADN et l'ARN. Les techniques de PCR et ses variantes (RT-PCR, q-PCR) ont augmenté la sensibilité de la détection ainsi que la spécificité de l'information obtenue plus rapidement qu'aucune autre méthode. Il est par exemple possible aujourd'hui de détecter et de quantifier une charge virale du VIH à des seuils inférieurs à 100 copies d'ARN/mL de sang. Ces approches moléculaires ne sont toutefois rendues possibles que par la connaissance préalable de la séquence du génome du pathogène recherché, et deviennent inadaptées à la détection d'agents infectieux nouveaux ou inattendus.

7.1 Le DIV en France, en Europe et dans le monde

L'une des conséquences de la pandémie de COVID-19 a très certainement été la mise en avant du diagnostic et plus encore le diagnostic *in vitro* (DIV). En effet, les tests de DIV jouent pourtant un rôle essentiel dans le parcours de soins, en permettant au médecin d'orienter ses décisions thérapeutiques en fonction de résultats d'analyse obtenus à partir de prélèvements du patient (sang, urine, biopsies ou autre). Son poids économique demeure minoritaire (4%) par rapport aux poids lourds des industries de santé que constituent les médicaments et les dispositifs médicaux. En revanche, son rôle capital a bien été bien souligné par une récente publication du SIDIV (Syndicat des Industries du Diagnostic *In Vitro*)⁵⁷, qui montre le DIV est utilisé dans environ 70% des prises de décision médicale en médecine de ville et dans plus de 80% à l'hôpital.



Source : Diagnostiquer les maladies infectieuses à l'ère de la génomique, Philippe Pérot, DUGBM 2018.

⁵⁷ <http://siphif.org/wp-content/uploads/2017/07/BS-6-SIDIV.pdf>

Avec cette place centrale dans les décisions thérapeutiques, le DIV intervient donc tout au long du parcours de soins patient : du dépistage au suivi en passant par les étapes de diagnostic, de pronostic d'éligibilité au traitement et de traitement. Les récentes évolutions du diagnostic moléculaire confortent ce positionnement à plus proche de la nouvelle médecine de précision en dépistant ou en prévenant des risques, en sélectionnant les traitements en fonction du profil patient, en pronostiquant les évolutions et/ou les réponses au traitement toujours à la lumière des informations relatives au patient. Les nouvelles technologies génomiques et génétiques permettent aujourd'hui d'évaluer et de suivre la réponse aux traitements toujours en fonction du profil génétique du patient ou encore du pathogène.



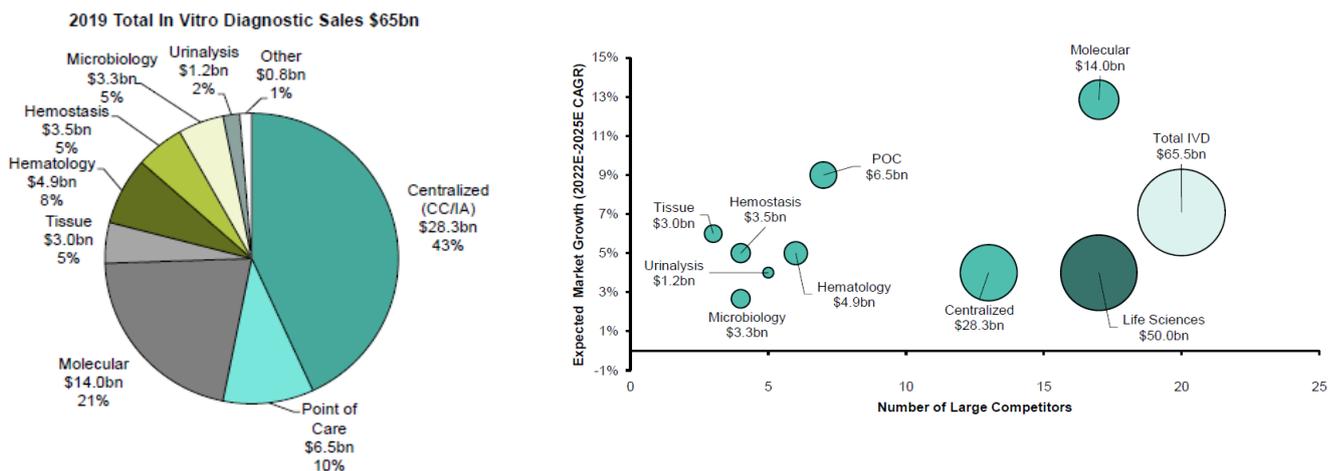
Source : <http://siphif.org/wp-content/uploads/2017/07/BS-6-SIDIV.pdf>

Avec un chiffre d'affaires de 2,6 milliards d'euros, la France, se positionne au deuxième rang européen derrière l'Allemagne et devant l'Italie. En réalisant 65% de leur CA à l'export, les quelques cent entreprises à 90% des PME et TPE du domaine représentent environ 12 000 emplois directs sur le territoire. Avec des revenus de 20,670 milliards d'euros en 2021, le marché européen a largement profité de la crise sanitaire, puisque sa croissance a été multiplié respectivement par 72 et 103 entre 2019 et 2021, passant de 11,1 milliards d'euros en 2019 à 14,3 milliards d'euros (2020) et à 20,6 milliards d'euros en 2021⁵⁸.

Le marché du diagnostic *in vitro* (DIV) mondial en pleine croissance, représentait en 2019, selon l'étude de la banque d'affaire Bernstein en 2021, 65 milliards de dollars. Les estimations de croissance le porterait à 95 milliards de dollars en 2025, soit un taux de croissance moyen annuel de 3%.

7.1.1 Diagnostic moléculaire, vecteur de croissance

Lorsque l'on prend un peu de recul pour regarder le marché du DIV, on constate qu'il est segmenté en une multiplicité de sous-segments, qui se déclinent soit en fonction des technologies, soit en fonction de l'objet d'analyse, soit en fonction de l'analyse effectuée.



Source : *In Vitro Diagnostics : The lifeblood of modern medicine ; Bernstein, 2021.*

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessus, les principaux segments sont les analyses centralisées (28,3 milliards de dollars, 43% du volume total), le diagnostic moléculaire avec 14 milliards de dollars et 21% suivi du point-of-care à 6,5 milliards de dollars et 10% de parts de marché. ABL Diagnostics cible avec ses technologies deux sous-segments distincts : la microbiologie dont le taux de croissance est relativement faible et le CA conséquent à 3,3 milliards de dollars et le DIV moléculaire porté par un taux de croissance espéré très supérieur aux autres segments, à ~13% sur la période considéré 2022-2025. Cependant cette croissance soutenue attire les convoitises, puisque l'intensité concurrentielle est elle aussi forte avec plus d'une quinzaine de concurrents importants en taille.

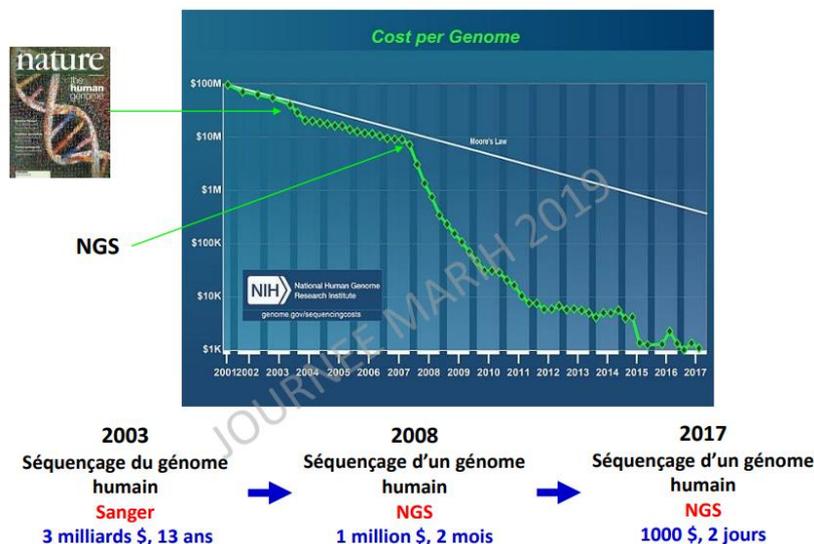
⁵⁸ <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2022/12/european-ivd-market-report-2022.pdf>

7.1.2 Génotypage : à la croisée des chemins

Les analyses du marché du génotypage sont quelque peu contradictoires, mais toutes reconnaissent que le taux de croissance annuel de ce sous-segment sera important. Pour Business Research Insights, avec un TCAM de 19,3%, le marché des tests génotypique devrait passer de 26,62 milliards de dollars en 2022 (bien plus que les 14 milliards de dollars du DIV moléculaire) à 129 milliards de dollars en 2031. Data Bridge Market Research affiche aussi des chiffres certes impressionnants, mais tout de même plus modérés, avec un marché qui passerait de 15,1 milliards de dollars en 2022 à 23,7 milliards de dollars en 2030 avec un TCAM de 14,59%. Pour Grand View Research, le TCAM est de l'ordre de 14,59% entre 2023 et 2030, mais emmènerait le marché de 15,1 milliards de dollars en 2022 à. Selon Precedence Research, la taille du marché mondial du génotypage représentait 19,41 milliards de dollars en 2023 et devrait dépasser les 75,60 milliards de dollars d'ici 2033, avec un taux de croissance annuel moyen de 14,53 % au cours de la période de prévision allant de 2024 à 2033.

7.1.3 Séquençage de Nouvelle Génération

La taille du marché du séquençage de nouvelle génération (NGS) devrait atteindre 34,75 milliards de dollars d'ici 2031, contre 10,00 milliards de dollars en 2023. Le TCAC de 16,8 % entre 2023 et 2031. L'augmentation du débit et la réduction des coûts resteront probablement les tendances clés du marché. L'augmentation du débit et la réduction des coûts sont des tendances fortes de ce marché. En effet, les améliorations constantes et récentes des techniques de séquençage ont non seulement permis des améliorations technologiques, mais aussi permis à la médecine de précision d'être un modèle de prévention, de diagnostic et de traitement des maladies, particulièrement mis en œuvre pour le traitement du cancer. Plusieurs entreprises ont produit des développements stratégiques qui soutiennent la croissance du marché. Ainsi, en 2022, Illumina a-t-elle lancé NovaSeq X Series pour générer plus de 20 000 génomes entiers par an. La même année, Ultima Genomics se lance dans le séquençage à lecture courte et annonce le séquenceur génomique à 100 dollars. Parallèlement on a vu émerger une nouvelle classe de séquençage de l'ADN, appelée séquençage de troisième génération (TGS), qui peut séquencer des molécules d'ADN uniques sans amplification et permettre la construction de « reads » beaucoup plus longues que le NGS. Chaque technologie peut produire des « reads » très longues allant jusqu'à 15 000 bases à partir de molécules uniques d'ADN et d'ARN.



Source : https://marlh.fr/wp-content/uploads/2019/12/3_20196_marlh_ngsneu_vf.pdf

Les récentes recommandations de l'OMS (mars 2024), sur l'utilisation d'une nouvelle classe de technologies de diagnostic, les tests NGS ciblés pour le diagnostic de la tuberculose (TB) pharmacorésistante, intégrées dans les lignes directrices mises à jour sur la tuberculose devraient avoir une influence positive sur l'utilisation du SNG. D'ailleurs, le nouveau portail de séquençage de la tuberculose de l'OMS avec plus de 56 000 séquences (<https://www.who.int/news/item/20-03-2024-who-launches-new-guidance-on-the-use-of-targeted-next-generation-sequencing-tests-for-the-diagnosis-of-drug-resistant-tb-and-a-new-sequencing-portal>) contribuera à la compréhension collective des mutations du génome de Mycobacterium tuberculosis et de leur association avec la résistance aux médicaments.

7.2 Epidémiologie et marchés adressables

VIH

Au niveau mondial, la prévalence médiane du VIH parmi la population adulte (âgée de 15 à 49 ans) était de 0,7 %. Toutefois, la prévalence médiane était plus élevée parmi les populations clés : 2,5 % chez les travailleurs du sexe, 7,5 % chez les homosexuels. Ce qui faisait selon ONUSIDA, fin 2022, près de 39 millions de personnes vivants avec le VIH à travers le monde, dont près 1,5 millions d'enfants entre 0 et 14 ans. Malgré le fait que l'on assiste une réduction drastique (-38%) de l'incidence (nombre de nouveaux cas/an) du virus, il y aurait encore de 1,5 millions nouvelles infections. Près de 29,8 millions de personnes sont traitées par les thérapies antirétrovirales, ce qui représenterait un taux de couverture des « malades » de 76%, tandis que 71% des patients affichent des charges virales réduites voire supprimées. En Europe (selon la définition de l'OMS : une Europe élargie intégrant un certain nombre de pays de l'est européen), il y aurait 3 millions de personnes avec le VIH, donc 63% reçoivent un traitement antiviral. L'incidence européenne était en 2022 de 180 000 nouveaux cas d'infections, 0,2 cas/1000 personnes non-infectées. Aux Etats-Unis, la prévalence en 2021 était de 1,2 millions de personnes avec le VIH, dont près de 13%. Les données révèlent que 110 486 diagnostics du VIH ont été posés dans la région européenne en 2022, ce qui porte le nombre total de diagnostics à 2,4 millions. Les phénomènes de résistance aux traitements médicamenteux anti-VIH, cible prioritaire des techniques de génotypage d'ABL Diagnostics sont de plus en plus prégnants.

Mycobacterium

A l'échelle mondiale, un récent rapport de l'OMS ([https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/tb-disease-burden/1-3-drug-resistant-tb#:~:text=Globally%2C%20the%20estimated%20proportion%20of,11%E2%80%9323%25\)%20in%202022](https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/tb-disease-burden/1-3-drug-resistant-tb#:~:text=Globally%2C%20the%20estimated%20proportion%20of,11%E2%80%9323%25)%20in%202022)), s'appuie sur des données provenant de 192 pays, montre que la tuberculose a été diagnostiquée chez 7,5 millions de personnes en 2022. C'est le chiffre le plus élevé enregistré depuis les débuts de la surveillance de la tuberculose par l'OMS en 1995. Cette augmentation est attribuée à une bonne reprise de l'accès aux services de santé et de la prestation des services dans de nombreux pays. L'Inde, l'Indonésie et les Philippines, qui représentaient plus de 60 % du recul mondial du nombre de personnes chez qui la tuberculose venait d'être diagnostiquée en 2020 et en 2021, ont dépassé en 2022 les niveaux de 2019. L'incidence mondiale, serait donc elle aussi en croissance puisque 10,6 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2022, contre 10,3 millions en 2021. Depuis plusieurs années on assiste à l'émergence de bacilles tuberculeux insensibles aux traitements conduisant à des tuberculoses multirésistantes (TB-MR). Il s'agit là d'une véritable crise de santé publique. Alors qu'environ 410 000 personnes ont contracté une tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR) en 2022, seulement deux personnes sur cinq environ ont eu accès à un traitement. Par ailleurs, on assiste aussi à une recrudescence de la tuberculose, dans les pays développés, puisqu'en 2023, les données d'incidence de Santé Publique France montrent une augmentation des cas de tuberculose avec 4 728 cas déclarés en France contre 4 217 cas déclarés en 2022 (soit une augmentation de près de 10,8%). L'Île-de-France reste la région la plus touchée en France métropolitaine avec une tendance à la hausse du nombre de cas entre 2022 et 2023.

Virus hépatiques (VHB, VHC, VHD)

On estime qu'environ 257 millions de personnes vivent avec une infection par le VHB dans le monde (positivité pour l'AgHBs) dont environ 15 à 25 millions de personnes sont infectées par le VHD, soit environ 5 % des sujets porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB). Ces chiffres sont cependant controversés et il est probable que la prévalence de l'infection par le VHD dans le monde soit sous-estimée, en raison de l'absence de dépistage systématique, et de la faible disponibilité des tests diagnostiques. Une récente revue et méta-analyse, en analysant 182 études provenant de 61 pays, a montré une prévalence de 0,98 %, avec une prévalence du VHD chez les porteurs du VHB de l'ordre de 10,6 % (soit deux fois plus que les estimations précédentes). Environ 3,6 millions de personnes dans l'UE/EEE sont infectées de manière chronique par le virus de l'hépatite B (VHB), une infection virale évitable pouvant provoquer une cirrhose (apparition de cicatrices sur le foie) ou un cancer du foie. Des données particulièrement impressionnantes qui ont justifié que l'OMS prenne une série de recommandations en 2016, pour l'éradication des hépatites virales d'ici à 2030, à travers le monde. Cependant, cet objectif sera difficile à atteindre, bien que la France comme un certain nombre de pays développés semble en bonne voie d'accomplir ce défi, qui passe par une accélération des traitements, le renforcement du diagnostic qu'il soit par test d'orientation rapide (TROD) ou de génotypage afin d'adapter le traitement. Toutefois, l'épidémie de Covid-19 a ralenti une dynamique qui n'avait cessé de croître entre 2014 et 2017, passant de 11 500 traitements en AAD à 19 250 en 2017. Depuis 2018, le nombre n'a cessé de décroître pour atteindre 6 000 traitements en 2021.

Autres virus (herpétiques, de la sphère respiratoire)

La prévalence mondiale de l'infection congénitale à CMV est de 0,64%, mais varie selon le contexte socio-économique. En effet, si elle est autour de 0,5% à 1 % en Amérique du Nord et en Europe, elle peut atteindre jusqu'à 6 % dans les pays en développement. L'immunité maternelle diffère également selon le contexte socio-

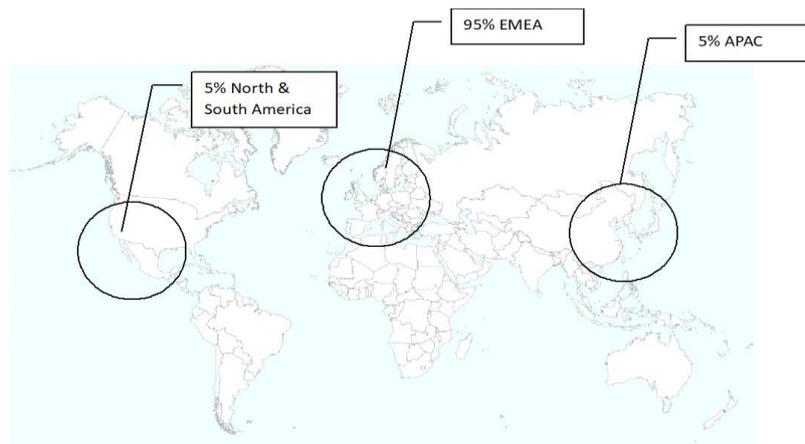
économique (90% pour les femmes de catégories socio-économiques basses contre 50% pour les femmes de catégories socio-économiques supérieures). Le CMV représente la première cause d'infection congénitale d'origine virale dans le monde. Les infections à CMV sont cosmopolites et endémiques. Ainsi en France, on estime, que 50% de la population serait séropositive au CMV. La transmission est exclusivement interhumaine, l'homme étant le seul réservoir. Les modes de transmission sont multiples. On observe 2 pics de contamination majeurs : durant la petite enfance (début de la vie en collectivité) et entre 15-30 ans (principalement par transmission sexuelle ou salivaire). En France, l'incidence de l'infection à CMV chez la femme enceinte est de 0,6 à 1,4 %. Le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant est de l'ordre de 40% (plus souvent par voie hémotogène transplacentaire). Actuellement, l'infection à CMV représente la virose opportuniste la plus fréquente après transplantation d'organe et la plus fréquente des infections virales congénitales dans les pays développés (depuis la diffusion du vaccin contre la rubéole).

Oncologie

ABL Diagnostics, en utilisant des séquences géniques humaines spécifiques, conçoit des amorces permettant d'aller détecter des biomarqueurs pour le diagnostic d'une tumeur et le criblage de médicaments. Ces amorces par leur spécificité et leur amplification par PCR, permettent la détection de mutations de « points chauds » identifiées en tant que biomarqueurs tumoraux.

8 Une stratégie de commercialisation globale

ABL Diagnostics commercialise actuellement ses produits en combinant un modèle direct et indirect, en s'appuyant à la fois sur sa propre force de vente et sur un réseau de distribution de quelque 40 distributeurs régionaux indépendants. Grâce à cela, l'entreprise couvre plus de 60 marchés dans le monde. Aujourd'hui, ABL Diagnostics dispose de bureaux de vente pour les ventes directes.



Source : ABL Dx, IE Finance

À l'heure actuelle, les ventes directes représentent environ 75 % du chiffre d'affaires net avec une activité ciblée sur les pays de l'Europe de l'Ouest tels que la France, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, le Benelux, le Royaume-Uni, Malte, la Suisse..., et l'entreprise a pour objectif d'augmenter cette part au cours des prochaines années. Nous pensons que cette stratégie d'augmentation de la part des ventes directes devrait être à terme payante, car non seulement elle permet à l'entreprise d'établir des relations plus solides avec ses clients, mais aussi de gagner des parts de marché dans le domaine de la microbiologie et dans celui du diagnostic moléculaire, deux sous-segments en croissance. La stratégie d'ABL consiste bien évidemment à élargir son portefeuille clients (directs ou via ses distributeurs exclusifs) mais aussi à élargir son activité au sein de chaque client préexistant, en bénéficiant d'une gamme très complète et en implémentant de nouvelles applications au cours du temps avec chaque partenaire.

Un autre segment en croissance pour ABL est celui des bibliothèques pour le SNG : nous en voulons pour preuve le développement de l'activité préparation de bibliothèques pour le SNG, une stratégie a fait ses preuves notamment en Lituanie, où ABL a répondu à un appel d'offres avec son distributeur historique Interlux/Laborama représentant un chiffre d'affaires estimé à environ 200 000€ sur deux ans. Ce marché de réactifs génériques revêt un potentiel commercial fort et singulier puisqu'il permet de cibler l'ensemble des laboratoires (cliniques, universitaires, instituts de recherche...) réalisant du séquençage SNG, quel que soit la plateforme utilisée, quel que soit l'application finale, quel que soit le type d'échantillon analysé. ABL a développé un kit de préparation de bibliothèques très robuste en termes de performances, en termes de praticité d'utilisation (rendu de résultats rapide) et peut se positionner sur le marché avec une offre très compétitive face aux géants du secteur, notamment Illumina.

Certes on peut toujours utiliser l'analogie du modèle de rasoir/lame de rasoir pour décrire le modèle d'entreprise adopté par certains acteurs du DIV dont ABL, toutefois la société ne vend pas d'appareillage, donc de rasoir. En revanche, elle se contente de vendre des consommables à marge élevée. Par conséquent, être « simplement » un

fournisseur exclusif de consommables et de solutions logicielles devrait permettre à ABL de bénéficier d'un effet de levier opérationnel plus important et de meilleures marges au fur et à mesure de la croissance de l'entreprise. Cependant, il existe toujours le risque d'une possible intégration vers l'amont des fournisseurs qui développent des instruments de séquençage de l'ADN. Mais la barrière à l'entrée peut s'avérer importante car la réglementation (marquage CE, FDA) et la documentation liée aux tests génétiques de routine sont complexes et prennent du temps, ce qui laisse supposer des coûts de changement élevés car les clients veulent rarement changer une méthode qui a fait ses preuves (faible turn-over de clients).

8.1 L'après-Covid : la croissance pour ABL

La croissance d'ABL Diagnostics devrait se développer selon deux axes : l'un purement organique grâce au gain de part de marché, l'autre par l'intégration de nouvelles compétences externes.

8.1.1 Organique : les clés internes

Sa force de vente directe...

Ce réseau de vente, en plein essor, permet aujourd'hui à ABL Diagnostics d'avoir une présence dans un nombre important de laboratoires de virologie ou microbiologie, capable de commercialiser l'intégralité de la gamme de solutions offertes. En s'appuyant sur son équipe commerciale interne pour réaliser des ventes en direct à ses clients (laboratoires, clinique, etc.), ce canal de distribution représente aujourd'hui l'essentiel de son activité. Cette force de vente qui compte une dizaine de collaborateurs en interne peut démarcher ses clients européens. ABL Diagnostics peut également s'appuyer sur son pool de clients historiques qui compte environ 150 laboratoires à travers le monde, répartis sur tous les continents.

En octobre 2021, ABL Diagnostics a signé un accord de distribution avec un partenaire stratégique de renom, conférant à ABL Diagnostics la possibilité de distribuer les produits de ce partenaire, et de manière effective depuis le 1er février 2022, sur le territoire métropolitain français uniquement. Cet accord confère à ABL Diagnostics la faculté de proposer à ses clients, des solutions complètes pour le génotypage par séquençage NGS, dites "end-to-end", alliant à la fois les kits diagnostic et les instruments, réactifs et services liés aux plateformes NGS de ce partenaire. Les laboratoires de microbiologie peuvent accéder à ces solutions complémentaires via différents modèles proposés par ABL Diagnostics, soit via des achats, des locations ou plus communément, via des mises à dispositions à travers lesquelles les instruments sont installés gratuitement et amortis sur la base de vente de réactifs. En janvier 2022, ABL Diagnostics a signé un accord de collaboration avec une fondation reconnue, pour mener à bien une étude d'évaluation clinique, conduite sous l'impulsion de l'OMS, consistant à évaluer la solution complète "end-to-end" proposée par ABL Diagnostics dans la cadre d'un projet spécifique.

... et indirecte : son réseau de distributeurs...

Ces partenaires bénéficient d'un accès exclusif aux technologies et produits développés par ABL Diagnostics dans un territoire donné et peuvent proposer l'ensemble de la gamme à tous les laboratoires de microbiologie locaux. Parmi ces partenaires, présents tant en Europe, en Amérique Latine, en Asie ou au Moyen-Orient, ABL Diagnostics peut notamment compter sur :

- **GENEPLUS** – En Thaïlande, Geneplus, une société de distribution leader, forte d'une équipe de 30 employés avec une solide expérience en biotechnologie moléculaire et en diagnostic moléculaire, représente ABL Diagnostics depuis février 2022. Également distributeur de marques telles de ThermoFisher ou bien MGI, GenePlus a la capacité de combiner les produits d'ABL et ceux de ces fournisseurs de plateformes de séquençage de premier plan, pour offrir aux laboratoires de microbiologie, des plateformes complètes, dites « end-to-end ».
- **INTERLUX** – Distributeur exclusif de la gamme ABL en Lituanie depuis plusieurs années, cette société à taille humaine est réputée et respectée par les laboratoires et instituts de recherche en Lituanie et aussi dans les pays environnants.
- **AB ANALITICA** (<https://www.abanalitica.com/en/who-we-are/>) – Il s'agit d'une société localisée à Padoue, spécialisée dans la biologie moléculaire et qui est ciblée par ABL pour distribuer l'ensemble de la gamme en Italie dès 2024, en lieu et place de Technogenetics.
- **PALEX** (<https://www.palexhealth.com/es-es/home>) – Entreprise de premier plan pour la distribution de produits de diagnostic à destination des laboratoires Espagnols qui devrait dès 2024 permettre d'avoir un bras commercial et technique local, très spécialisé, qui viendrait en remplacement du partenariat historique avec Roche Diagnostics Espagne (qui a recentré ses activités sur ses produits propres).
- **EVOLVE LTD** – Evolve, une société maltaise, autre partenaire historique (2015) d'ABL Diagnostics, fournit des solutions sur mesure, allant de fournitures de laboratoire médical aux équipements scientifiques spécialisés pour les entreprises pharmaceutiques.
- **ROCHEM BIOCARE** – Présente en Colombie depuis plus de 40 ans, Rochem Biocare propose des solutions et nouvelles technologies pour les laboratoires cliniques, des technologies pour la biologie moléculaire, la génétique, la pathologie et les sciences de la vie. Avec son service technique qualifié et d'un groupe de conseillers scientifiques spécialisés, c'est un partenaire de longue date d'ABL Diagnostics (2016).

Forte du marquage CE DIV de ses produits et afin d'étendre son activité et son réseau, ABL Diagnostics compte intégrer de nouveaux distributeurs dans les prochaines années.

...pour servir ses clients...

Parmi les clients récurrents d'ABL Diagnostics on notera :

- Le laboratoire ALPHABIO (Marseille) : le laboratoire a été l'un des premiers clients d'ABL Diagnostics pour les tests de diagnostic de génotypage ;
- Quelques grands laboratoires universitaires tels que le CHU Rouen (laboratoire de référence VIH), le CHU de TOURS (laboratoire de référence VIH et VHC), le CHU de Clermont Ferrand, le CHU d'Amiens, le CHRU Nancy notamment ont confié à ABL Diagnostics la réalisation des tests de génotypage sur plusieurs applications (VIH et SARS-CoV-2).

Cette courte liste permet de mieux appréhender les différentes typologies de clients dans le domaine du diagnostic génétique de routine, adressé par ABL :

- les laboratoires privés qu'ils s'agissent de grandes chaînes de laboratoires ou de structures un peu plus petites, ils effectuent des tests de diagnostic de routine dans un large éventail de catégories, un segment qui a connu une croissance rapide ces dernières années grâce à un degré plus élevé d'externalisation de la part des hôpitaux. Pour ces structures, la capacité à délivrer des résultats plus rapidement, à un meilleur prix est essentiel. L'intégration accrue (automatisation, préparation, séquençage, analyses) d'ABL Diagnostics va dans ce sens, constituant une proposition de valeur forte pour ce groupe de clients.
- les laboratoires hospitaliers qui représentent le segment le plus important dans le domaine du diagnostic génétique : des structures financés à la fois par le secteur public et le secteur privé. Ici, les tests développés en interne (également connus sous le nom de « home brews » ou LTD3) sont dominants, bien que l'intérêt pour les tests IVD basés sur la NGS ait augmenté dans les hôpitaux universitaires au cours des dernières années. Il s'agit toutefois d'un segment de clientèle difficile pour les acteurs qui proposent des solutions nouvelles et innovantes. Pour les acteurs, avec une forte proposition de valeur et un solide réseau de distribution, comme ABL qui parviennent à mettre un pied dans les grands groupes hospitaliers, le potentiel est élevé.
- les laboratoires publics financés et généralement exploités par l'État et la puissance publique (gouvernement, municipalités, régions), obéissent au code des marchés publics. Ce groupe de clients régi par des appels d'offres est particulièrement important dans le segment des maladies infectieuses. Il convient de noter le niveau de fidélité des clients d'ABL Diagnostics est fort, chaque contrat ayant une durée moyenne de 15 ans.

...avec l'appui de ses partenaires...

Au sein desquels on trouvera :



Source : ABL Diagnostics, Document de référence 2022.

- Des fournisseurs prestigieux comme QIAGEN (produits destinés à la préparation d'échantillon), Thermo Fisher Scientific (matériel de recherche et d'analyse aux laboratoires) ou Magtivio (préparation d'échantillons biologiques) ;
- Des groupes industriels de diagnostic médical reconnus et les leaders mondiaux de la génomique (tel qu'Illumina, ThermoFisher Scientific, MGI...) ;
- Des distributeurs tels que Interlux, GenePlus, Roche BioCare, ou Evolve (produits spécialisés en microbiologie, biologie cellulaire, biotechnologie et contrôle des procédés) ;
- Des concédants de licences tels que le Laboratoire National de Santé au Luxembourg et le laboratoire d'analyse ALPHABIO (laboratoire de biologie médicale appartenant à BioGroup).

En s'appuyant sur ses forces internes mentionnées plus haut, ABL est actuellement dans une phase de transformation et se concentre sur l'augmentation de la part des ventes directes en établissant et en renforçant sa présence sur des marchés sélectionnés où elle estime avoir de fortes perspectives de croissance. La croissance de

ses ventes au cours des dernières années (**353 %** CAGR pour 2019-2022 à la fin de la période pandémique) est impressionnante. Toutefois si on intègre une extrapolation du CA 2023 à €4.88 millions, cette croissance atteint tout de même **26%** pour les cinq dernières années en phase avec les appréciations de croissance du secteur des différents cabinets de marketing. Nous nous attendons à ce que cette progression se poursuive dans les années à venir, grâce aux fortes tendances du marché et à la gamme croissante de produits de l'entreprise. En outre, l'intensification des efforts de la force de vente directe d'ABL Diagnostics pourrait potentiellement augmenter les prix de vente moyens jusqu'à 100 % en permettant à ABL de s'approprier la marge du distributeur.

8.1.2 La campagne américaine

Nous pensons qu'ABL devrait rapidement initier une campagne que nous intitulerons américaine afin d'accroître ses parts de marché au pays de l'Oncle Sam. En effet, l'Amérique du Nord représente 40% du marché global du diagnostics et est donc un débouché commercial important pour les tests d'ABL Diagnostics aussi bien ceux en portefeuille aujourd'hui que ceux en développement. Ainsi en 2022, 3 492 034 personnes auraient été testées pour le VIH aux USA et 1 958 310 personnes diagnostiquées avec un cancer. Dans un premier temps, ABL devrait cibler 30 à 50 premiers laboratoires avec un débit moyen à élevé, car selon la règle des 80/20 (20% des laboratoires réalise 80% des analyses). Par ailleurs, ABL Diagnostics développera son modèle de vente directe avec une équipe de vente très expérimentée représentée dans tout le pays (à recruter), qui devrait permettre de favoriser les relations entre clients et équipe de vente, qui pourra être soutenue par une équipe d'experts en opérations techniques et cliniques. Nous avons identifié quatre types de clients pour les tests d'ABL qui recoupe la liste que nous avons établi plus haut (page 34):

- Les grands laboratoires de référence, travaillant avec de grands volumes comme Quest, LabCorp, Sonic Health (entre 1500 et 100 tests/jour) ;
- Les laboratoires de grands hôpitaux au débit moyen inférieur à 100 tests/jour (Kaiser Permanente, Sutter Health...);
- Les laboratoires de spécialité (cf. ARUP Labs, Mayo Clinic...) qui réalisent moins d'une centaine de tests/jour ;
- Les petites structures avec moins de 50 tests/jour (Henry Ford Hospital...);
- Les institutions de recherche prestigieuses (cf. : CDC).

8.2 Scénarios de commercialisation et modèles de ventes

L'état d'enregistrement réglementaire des différents tests d'ABL Diagnostics nous conduit à distinguer les kits de tests qui ont reçu le marquage CE et ceux qui sont dans le process de recevoir cette reconnaissance réglementaire, première étape pour le remboursement. Les tests marqués CE sont ceux qui suivent la résistance aux médicaments pour le VIH, pour la tuberculose ou encore le séquençage Whole Genome pour le SARS-Cov-2. En revanche les kits pour les virus hépatiques, les herpesvirus ainsi que les virus de la sphère respiratoire (Influenza, RSV)

8.2.1 HIV : Vendre en Europe et aux US

ABL Diagnostics ambitionne de poursuivre la commercialisation de ces tests de génotypage de routine directement par l'intermédiaire de sa force de vente ainsi qu'avec ses distributeurs. ABL Diagnostics pourrait ultimement signer un partenariat avec un acteur majeur du DIV. Cependant pour notre scénario de base, nos hypothèses reposent sur une commercialisation directe de ces tests. En ciblant prioritairement les personnes ayant reçu un traitement antirétroviral, une population qu'ONUSIDA estimait à près de 29 millions à travers sur les 39 millions de personnes vivant avec le VIH. Au sein de l'Union Européenne (EU-27), près de 590 000 personnes vivent avec le VIH sur les 2,3 millions de personnes séropositives sur le continent européen. Cette répartition montre que la plus grande partie des infections au VIH se situe en Europe de l'Est avec une incidence de 32,6 personnes positives au VIH/100 000 personnes contre des incidences 10x fois inférieures en Europe de l'Ouest (EU-27 : 3,3/100 000). Toutefois des phénomènes de résistance surviennent, comme le souligne un dernier rapport de l'OMS⁵⁹, qui souligne l'accroissement exponentiel du nombre de résistance acquise et transmise au VIH aux médicaments chez les personnes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral a augmenté, constituant un obstacle à l'éradication de l'épidémie de VIH-1. Le rapport estime la prévalence des résistances à trois et quatre classes est estimée entre 5 et 10 % en Europe et à moins de 3 % en Amérique du Nord.

⁵⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>

EU-26	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population	382 266 370	383 145 583	384 026 818	384 910 080	385 795 373	386 682 702	387 572 072	388 463 488	389 356 954	390 252 475
HIV prevalence	955 666	957 864	960 067	962 275	964 488	966 707	968 930	971 159	973 392	975 631
MDR-HIV incidence	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%
HIV incidence	23 000	23 003	23 006	23 009	23 011	23 014	23 017	23 020	23 022	23 025
Undiagnosed pop	124 237	124 522	124 809	125 096	125 383	125 672	125 961	126 251	126 541	126 832
Sum=incidence+unDX	147 237	147 526	147 815	148 104	148 395	148 686	148 978	149 270	149 563	149 857
MDR-HIV pop	11 043	11 064	11 086	11 108	11 130	11 151	11 173	11 195	11 217	11 239
Eligible population	147 237	147 526	147 815	148 104	148 395	148 686	148 978	149 270	149 563	149 857
Taux de pénétration	3,50%	4,90%	6,86%	9,60%	13,45%	18,82%	26,35%	26,35%	26,35%	21,08%
Tests numbers	5 153	7 229	10 140	14 224	19 953	27 988	39 261	39 338	39 415	31 594
CA HIV	3 182 161	4 463 754	6 261 503	8 783 291	12 320 723	17 282 851	24 243 474	24 291 065	24 338 764	19 509 258
CA total	3,18	4,46	6,26	8,78	12,32	17,28	24,24	24,29	24,34	19,51

Amérique du nord	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population USA	334 058 400	334 826 734	335 596 835	336 368 708	337 142 356	337 917 784	338 694 994	339 473 993	340 254 783	341 037 369
HIV Prevalence	1 314 722	1 353 139	1 391 644	1 430 237	1 468 920	1 507 691	1 546 552	1 585 502	1 624 541	1 663 670
HIV Incidence	38 417	38 505	38 594	38 682	38 771	38 861	38 950	39 040	39 129	39 219
Undiagnosed pop	170 914	175 908	180 914	185 931	190 960	196 000	201 052	206 115	211 190	216 277
Sum=incidence+unDX	209 331	214 413	219 507	224 613	229 731	234 860	240 002	245 155	250 320	255 496
MDR-HIV pop	15 700	16 081	16 463	16 846	17 230	17 615	18 000	18 387	18 774	19 162
Eligible population	225 030	230 494	235 970	241 459	246 961	252 475	258 002	263 541	269 094	274 659
Diagnosable patients	175 524	179 785	184 057	188 338	192 629	196 930	201 241	205 562	209 893	214 234
Pénétration rate		1,20%	2,40%	4,80%	9,60%	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Tests numbers		0	2 209	4 520	9 246	18 905	20 124	20 556	20 989	21 423
CA HIV		0,0	1 363 861,6	2 791 172,5	5 709 535,5	11 674 037,0	12 426 655,6	12 693 468,3	12 960 894,7	13 228 936,1
CA USA total	0,00	1,36	2,79	5,71	11,67	12,43	12,69	12,96	12,96	13,23

Source : ABL Diagnostics, Estimations IE Finance

Le positionnement des kits d'ABL Diagnostics pour l'étude de la résistance médicamenteuse du VIH, marqué CE, lui assure une situation avantageuse, notamment face à la concurrence de ThermoFisher en séquençage SANGER et Vela Diagnostics en SNG. Aussi, nous pensons qu'ABL est en capacité d'aller chercher des parts de marché substantiel aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis. Seulement nous pensons que l'attaque du marché US ne sera possible qu'à l'issue d'une étape réglementaire.

8.2.2 Tuberculose résistante : satisfaire à l'OMS

Depuis plusieurs années, on assiste à une résurgence des infections tuberculeuses au sein de régions comme l'Europe ou les USA. Malgré une tendance baissière en termes de prévalence, les données actuelles ne satisfont pas les exigences de l'OMS en santé publique, notamment dans l'interruption de la transmission (identification des porteurs du germe) et du développement pour les personnes infectées. Ainsi il y aurait eu en 2021, près de 166 000 nouveaux cas et cas de rechute en Europe « élargie », alors que dans le même temps, « seulement » en 2021, 33 520 cas de tuberculose ont été notifiés dans l'UE.

EU-26	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population	382 266 370	383 145 583	384 026 818	384 910 080	385 795 373	386 682 702	387 572 072	388 463 488	389 356 954	390 252 475
TB prevalence	36 346	36 429	36 513	36 597	36 681	36 766	36 850	36 935	37 020	37 105
TB Nb cases/yr	9 939	9 962	9 985	10 008	10 031	10 054	10 077	10 100	10 123	10 147
MDR-TB Nb cases/yr	775	777	779	781	782	784	786	788	790	792
XDR-TB Nb cases/Yr	116	116	116	117	117	117	118	118	118	118
Co-Infection HIV-TB	13 436	13 436	13 436	13 436	13 436	13 436	13 436	13 436	13 436	13 436
TB developed	1 146 799	1 149 437	1 152 080	1 154 730	1 157 386	1 160 048	1 162 716	1 165 390	1 168 071	1 170 757
Eligible population	1 171 065	1 173 728	1 176 396	1 179 071	1 181 752	1 184 439	1 187 133	1 189 832	1 192 538	1 195 250
Taux de pénétration	0,50%	1,00%	2,00%	4,00%	8,00%	16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	12,80%
Tests numbers	5 855	11 737	23 528	47 163	94 540	189 510	189 941	190 373	190 806	152 992
CA ALS	1 182 776	2 370 930	4 752 641	9 526 895	19 097 115	38 281 077	38 368 125	38 455 373	38 542 821	30 904 377
CA total	1,18	2,37	4,75	9,53	19,10	38,28	38,37	38,46	38,54	30,90

USA	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population USA	334 058 400	334 826 734	335 596 835	336 368 708	337 142 356	337 917 784	338 694 994	339 473 993	340 254 783	341 037 369
TB Prevalence	8 351	8 371	8 390	8 409	8 429	8 448	8 467	8 487	8 506	8 526
TB Nb cases/yr	8 351	8 371	8 390	8 409	8 429	8 448	8 467	8 487	8 506	8 526
MDR-TB Nb cases/yr	678	679	681	682	684	685	687	689	690	692
XDR-TB Nb cases/Yr	101	101	102	102	102	102	103	103	103	103
Co-Infection HIV-TB	49 107	49 220	49 333	49 446	49 560	49 674	49 788	49 903	50 017	50 132
TB developed	1 002 175	1 004 480	1 006 791	1 009 106	1 011 427	1 013 753	1 016 085	1 018 422	1 020 764	1 023 112
Eligible population	1 060 412	1 062 851	1 065 295	1 067 746	1 070 201	1 072 663	1 075 130	1 077 603	1 080 081	1 082 566
Taux de pénétration		0,00%	0,25%	0,50%	1,00%	2,00%	4,00%	4,80%	4,80%	4,80%
Test Numbers		0	2 663	5 339	10 702	21 453	43 005	51 725	51 844	51 963
CA ALS		0,0	537 974,2	1 078 423,1	2 161 807,0	4 333 558,3	8 687 051,0	10 448 437,4	10 472 468,8	10 496 535,5
CA USA total	0,00	0,54	1,08	2,16	4,33	8,69	10,45	10,47	10,50	10,50

Source : ABL Diagnostics, Estimations IE Finance

Les taux de réussite des traitements aussi bien pour l'UE que pour la région européenne élargie de l'OMS à respectivement de 73,4 % et de 57,2 %, restent bien en deçà des objectifs fixés. Une situation identique lorsque l'on observe les nouveaux cas et les rechutes, puisque 71,7 % de ceux-ci ont obtenu un résultat thérapeutique positif à 12 mois en 2021. Par contre, pour les tuberculoses résistantes les taux de réussite des traitements chutent de manière importante. Le taux de réussite du traitement à 24 mois pour la tuberculose RR/MDR était de 51,7 % ; pour la tuberculose pré-extensive pharmacorésistante (XDR), il était de 17,0 %. Le taux de réussite du traitement à 36 mois pour la TB-UR était de 66,7 %.

8.2.3 SNG : Préparer les bibliothèques

ABL Diagnostics est présent dans la chaîne de valeur du SNG, en proposant, notamment des préparations de bibliothèques dans une approche « vendor-agnostic », ne dépendent donc pas des appareillages. Ce qui permet aux kits proposés d'être utilisés sur un grand nombre de séquenceurs, y compris ceux proposés par les plus importants fournisseurs (Illumina, Agilent, Roche, Pacific Bio...). De plus ce marché de la préparation de bibliothèques pour le SNG est aujourd'hui « florissant ». Signe encourageant, on ne compte plus les études de marché relatives à ce segment de SNG. En effet, cette étape comme nous l'évoquons plus haut, est essentielle pour le bon déroulement du processus, mais elle est aussi un gage de qualité pour les résultats obtenus. Si aujourd'hui cette activité ne représente qu'une part relativement faible des ventes totales, nous pensons, notamment après le contrat lituanien, que là devrait se trouver un des segments porteurs pour l'activité d'ABL Diagnostics. Dans son processus de fabrication, l'entreprise acquiert des matières premières auprès de fournisseurs sélectionnés qu'elle a évalué sur la base de certains critères. Elle effectue le contrôle de la qualité et la fabrication des composants critiques en interne. Cela permet de garantir la haute qualité de ses produits finis.

	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Global SNG market (Nova One Advisor)	12 498	16 998	23 117	31 439	42 757	58 150	79 084	107 554	146 274	198 932
Global NGS Library Prep (Nova One Advisor)	1 618	1 832	2 073	2 346	2 656	3 006	3 402	3 850	4 358	4 932
EU-26										
European NGS Sample Prep	324	366	415	469	531	601	680	770	872	986
Taux de pénétration	0,01%	0,01%	0,03%	0,04%	0,05%	0,07%	0,09%	0,12%	0,16%	0,20%
Sales	0,02	0,05	0,13	0,20	0,29	0,43	0,63	0,93	1,37	2,01
Total Sales	0,02	0,05	0,13	0,20	0,29	0,43	0,63	0,93	1,37	2,01
Total Sales EU	0,02	0,05	0,13	0,20	0,29	0,43	0,63	0,93	1,37	2,01
USA + Canada										
US SNG market (Nova One Advisor)	4 499	6 119	8 322	11 318	15 393	20 934	28 470	38 719	52 658	71 616
USA	3 150	4 283	5 825	7 923	10 775	14 654	19 929	27 104	36 861	50 131
Canada	1 350	1 836	2 497	3 395	4 618	6 280	8 541	11 616	15 798	21 485
US SNG Library prep kit Market (bn)	388	440	498	563	637	721	816	924	1 046	1 184
Taux de pénétration	0,00%	0,00%	0,00%	0,06%	0,08%	0,12%	0,19%	0,24%	0,31%	0,41%
Sales	0,00	0,00	0,00	0,31	0,53	0,89	1,52	2,23	3,28	4,83
Total Sales	0,00	0,00	0,00	0,31	0,53	0,89	1,52	2,23	3,28	4,83
Total Sales North America	0,00	0,00	0,00	0,31	0,53	0,89	1,52	2,23	3,28	4,83
Asie-Pacifique										
Asie-Pacifique SNG market (Nova One Advisor)	3 750	5 099	6 935	9 432	12 827	17 445	23 725	32 266	43 882	59 680
Chine	2 625	3 570	4 855	6 602	8 979	12 211	16 608	22 586	30 717	41 776
Autres	1 125	1 530	2 081	2 830	3 848	5 233	7 118	9 680	13 165	17 904
Asia-Pacific SNG Library prep kit Market (bn)	356	403	456	516	584	661	748	847	959	1 085
Taux de pénétration	0,00%	0,00%	0,00%	0,06%	0,08%	0,12%	0,19%	0,24%	0,31%	0,41%
Sales	0,00	0,00	0,00	0,28	0,48	0,82	1,39	2,04	3,01	4,43
Total Sales	0,00	0,00	0,00	0,28	0,48	0,82	1,39	2,04	3,01	4,43
Total Sales Asie-Pacifique	0,00	0,00	0,00	0,28	0,48	0,82	1,39	2,04	3,01	4,43
CA total	0,02	0,05	0,13	0,79	1,30	2,14	3,54	5,20	7,65	11,26

Source : ABL Diagnostics, Estimations IE Finance

Dans notre modèle de ventes des bibliothèques pour le SNG, ABL Diagnostics se focalise dans un premier temps, sur le marché européen selon son modèle traditionnel (vente directe et indirecte que nous n'avons pas individualisé dans le tableau ci-dessus). La montée en puissance est relativement faible, car il faudra à ABL Diagnostics, la capacité de négocier des parts de marché au détriment des fabricants d'appareillage de SNG qui commercialisent aussi des kits de préparation de bibliothèques. Nous pensons aussi qu'un accord de partenariat avec MGI Tech devrait lui permettre de pénétrer plus facilement le marché chinois. En effet, MGI Tech est une société chinoise qui développe et propose une gamme de produits et de technologies destinés aux marchés du séquençage génétique, du génotypage et de l'expression génétique, ainsi que de la protéomique. En outre, MGI, en lançant en 2022, son séquenceur à très haut débit DNBSEQ-T20x2, qui peut produire jusqu'à 50 000 séquences de génomes entiers (WGS) par an pour 30x génomes humains rend le SNG plus accessible pour les laboratoires (proche des \$100/séquençage).

8.2.4 NADIS®, un dossier médical informatisé de spécialité

Avec NADIS®, ABL Diagnostics propose un logiciel dédié à la prise en charge des patients atteints de maladies infectieuses (VIH, virus hépatiques...). Cet outil permet le suivi au quotidien des patients, intégrant également des sections pour les médecins, les infirmières et les pharmaciens. Au-delà du suivi, NADIS® permet de réaliser des prescriptions médicamenteuses. Il s'agit là d'une forme de dossier médical électronique de spécialité, puisque l'ensemble des informations présentes. Le chiffre d'affaires réalisé au travers de l'activité NADIS® correspond à la commercialisation du logiciel. Grâce aux abonnements générés, c'est une source de revenus récurrents. Utilisé dans plus de 200 hôpitaux français et hôpitaux francophones en Afrique, ABL Diagnostics a développé des passerelles avec un grand nombre de SIL (Services Informatiques de Laboratoires) permettant ainsi aux données produites de remonter automatiquement dans le dossier patient. Le niveau de satisfaction des clients est important et se traduit par un taux élevé de récurrence. Ainsi en juin 2023, l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) renouvelait pour quatre années supplémentaires, le contrat la liant à ABL Diagnostics pour l'utilisation de NADIS®. Par ailleurs, ABL a aussi développé une extension de NADIS®, sous un format applicatif en direction des patients, MyNadis®, qui autorise une utilisation directe des fonctionnalités par le patient. MyNadis® s'inscrit parfaitement dans la tendance actuelle d'une « reprise en main » du parcours patient par le patient lui-même. Nous pensons que NADIS®, peut et doit continuer à augmenter ses parts de marché aussi bien en France qu'en Europe, car le marché du dossier médical informatisé (Electronic Health Record) est actuellement en plein croissance avec des taux de croissance annuels oscillants entre 4,1% et 8,2% pour le plus optimiste des cabinets d'études marketing passant ainsi de 18,82 milliards de dollars à 48,3 milliards de dollars. Pour cela après une

traduction en anglais, ABL Diagnostics déploiera NADIS® et MyNadis® internationalement avec l'objectif de dépasser les 9% actuels du CA.

France	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
population	65 930 912	66 260 566	66 591 869	66 924 828	67 259 453	67 595 750	67 933 729	68 273 397	68 614 764	68 957 838
Health Infrastructures nb	2 491	2 399	2 310	2 225	2 142	2 063	1 987	1 913	1 843	1 774
Public Hospital	1 121	1 080	1 040	1 001	964	929	894	861	829	799
Private Hospitals	777	748	720	694	668	643	620	597	575	553
Others structures	307	296	285	274	264	254	245	236	227	219
Hospital equipped	192	196	200	204	208	212	216	221	225	229
CeGIDD equipped	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30
Penetration rate	8,71%	9,23%	9,77%	10,35%	10,96%	11,61%	12,30%	13,03%	13,80%	14,62%
Total equipped	217	221	226	230	235	240	244	249	254	259
Nadis Sales	599 771,35	611 766,78	624 002,12	636 482,16	649 211,80	662 196,04	675 439,96	688 948,76	702 727,73	716 782,29
Total Sales	0,60	0,61	0,62	0,64	0,65	0,66	0,68	0,69	0,70	0,72
evolution (%)		2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%

EU-26	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population	382 266 370	383 145 583	384 026 818	384 910 080	385 795 373	386 682 702	387 572 072	388 463 488	389 356 954	390 252 475
Hospital beds	2 331 092	2 326 430	2 321 777	2 317 134	2 312 499	2 307 874	2 303 259	2 298 652	2 294 055	2 289 467
Health Infrastructures nb	17 015	16 981	16 947	16 913	16 880	16 846	16 812	16 778	16 745	16 711
Public Hospital	6 881	6 627	6 381	6 145	5 918	5 699	5 488	5 285	5 090	4 901
Private Hospitals	4 767	4 591	4 421	4 257	4 100	3 948	3 802	3 661	3 526	3 395
Others structures	1 885	1 816	1 749	1 684	1 622	1 562	1 504	1 448	1 395	1 343
Penetration rate	0,03%	0,05%	0,10%	0,20%	0,40%	0,80%	1,60%	2,00%	2,50%	3,13%
Hospital equipped	4	8	17	34	68	135	269	336	419	522
Nadis Sales	11 757,23	23 467,42	46 840,98	93 494,60	186 615,21	372 483,97	743 478,00	927 488,80	1 157 042,28	1 443 410,25
EU Total Sales	0,02	0,05	0,09	0,19	0,37	0,74	0,93	1,16	1,44	1,86
evolution (%)		#DIV/0!	99,6%	99,6%	99,6%	99,6%	99,6%	24,8%	24,8%	24,8%
Total Sales EU+FR	0,60	0,64	0,67	0,73	0,84	1,03	1,42	1,62	1,86	2,16

Source : ABL Diagnostics, Estimations IE Finance

8.2.5 Autres virus

8.2.5.1 Virus hépatiques

Si les progrès thérapeutiques et technologiques ont grandement amélioré la prise en charge des hépatites viro-induites, les phénomènes d'échappement viraux aux traitements demeurent une réalité de santé publique. Ces échappements de plus en plus communs sont consécutifs à l'exposition prolongée aux antiviraux, qui en induisant une pression de sélection sur les souches sauvages de virus permettent l'émergence de mutations de résistance. Selon l'OMS, la recrudescence des cas d'hépatites virales avec 1,2 millions de cas d'hépatite B et près d'un million de nouveaux cas d'hépatites C en 2022, traduit un contexte difficile de lutte contre les hépatites virales, avec des taux d'infection élevés. L'OMS estime qu'il y aurait 250 et 300 millions de porteurs chronique du VHB dans le monde.

8.2.5.2 Herpesvirus

La prévalence mondiale de l'infection congénitale à CMV est de 0,64%, mais varie souvent en fonction du contexte socio-économique. En effet, si elle est autour de 0,5 -1 % en Amérique du Nord et en Europe, elle peut atteindre jusqu'à 6 % dans les pays en développement. Le CMV représente la première cause d'infection congénitale d'origine virale dans le monde. On estime, en France, que 50% de la population serait séropositive au CMV. La transmission est exclusivement interhumaine, l'homme étant le seul réservoir. Mais, le CMV pose, aujourd'hui, un problème de santé publique majeur chez les individus immunodéprimés, car la morbidité qui lui est associée, notamment dans les contextes de greffes d'organes demeure un besoin médical non correctement satisfait. L'incidence de ces complications post-transplantation est important 70% dans les trois mois post-geste chirurgical (en 2010). De plus la survenue de résistances médicamenteuses (de l'ordre de 10%) est aussi un problème supplémentaire, notamment à l'égard du *ganciclovir*, du *foscavir* et/ou du *cidofovir*. Les causes de l'émergence de ces résistances sont multiples : l'exposition prolongée aux traitements antiviraux, l'utilisation d'une dose sous-optimale d'antiviral ou encore l'existence d'une immunodépression. On estime que près de 50% des non-réponses aux traitements serait dû à des résistances virologiques importantes qui en induisant une pression de sélection sur les souches sauvages, conduit à l'émergence des souches résistantes.

8.2.6 Oncologie

En 2020, le nombre de nouveaux cas de cancers s'est élevé à 2,7 millions de cas en Europe (EU-27) dont 1,4 millions ont touché des hommes (54%) et 1,2 millions de femmes. Devant cet accroissement le besoin en diagnostic pertinent devrait lui aussi augmenter. En effet, on assiste à un véritable déplacement de la pratique diagnostique, qui aujourd'hui s'attelle à communiquer une information indépendante du stade de développement de la masse tumorale. Mais l'apport du diagnostic moléculaire, qui se développe rapidement, est d'identifier les événements moléculaires à l'initiation des phénomènes de cancérisation pour permettre l'émergence rapide de la médecine de précision. L'une des pistes est de décrypter les mutations ponctuelles, somatiques des cellules tumorales afin de déterminer par exemple leurs sensibilité à l'égard de telle ou telle chimiothérapie. La recherche en caractérisation génomique progresse rapidement. Ainsi le TCGA (*Atlas génomique du cancer*) serait passer de 300 gènes initiateurs identifiés en 2015 à près de 507 gènes aujourd'hui. En 2015, 57 % des tumeurs analysées présentaient un événement oncogénique potentiellement actionnable.

EU-26	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population	382 266 370	383 145 583	384 026 818	384 910 080	385 795 373	386 682 702	387 572 072	388 463 488	389 356 954	390 252 475
Cancer Incidence	2 776 398	2 795 832	2 815 403	2 835 111	2 854 957	2 874 941	2 895 066	2 915 331	2 935 739	2 956 289
Cancer prevalence	13 690 328	16 486 160	19 301 563	22 136 674	24 991 631	27 866 572	30 761 638	33 676 970	36 612 708	39 568 997
genetic testing rate incidence	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%
Eligible tests/yr	113 916	114 713	115 516	116 325	117 139	117 959	118 785	119 616	120 453	121 297
Eligible tests	85 437	86 035	86 637	87 243	87 854	88 469	89 088	89 712	90 340	90 972
Taux de pénétration	0,20%	0,40%	0,80%	1,20%	1,80%	2,70%	4,05%	7,59%	9,49%	9,49%
Tests realized	171	344	693	1 047	1 581	2 389	3 608	5 450	6 860	8 635
CA tests oncol	126 942	255 661	514 901	777 758	1 174 803	1 774 540	2 680 443	4 048 810	5 096 439	6 415 143
CA total	0,13	0,26	0,51	0,78	1,17	1,77	2,68	4,05	5,10	6,42
evolution (%)	67,8%	101,4%	101,4%	51,1%	51,1%	51,1%	51,1%	51,1%	25,9%	25,9%
CA total EU	0,19	0,35	0,86	1,38	2,19	3,46	5,47	8,62	11,29	14,77

Amérique du nord	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Population USA	334 058 400	334 826 734	335 596 835	336 368 708	337 142 356	337 917 784	338 694 994	339 473 993	340 254 783	341 037 369
Cancer Incidence	2 001 140	2 005 743	2 010 356	2 014 980	2 019 614	2 024 259	2 028 915	2 033 582	2 038 259	2 042 947
genetic testing rate incidence	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%	6,80%
Eligible tests/yr	82 107	82 296	82 485	82 675	82 865	83 055	83 246	83 438	83 630	83 822
Eligible tests	61 580	61 722	61 864	62 006	62 149	62 292	62 435	62 578	62 722	62 867
Taux de pénétration	0,20%	0,20%	0,12%	0,20%	0,40%	0,80%	1,20%	1,80%	2,70%	4,05%
Tested realized		123	74	124	249	498	749	1 126	1 694	2 546
CA tests oncol		91 706,1	55 150,2	92 128,5	184 680,7	370 210,9	556 593,6	836 810,7	1 258 103,1	1 891 495,0
CA USA total		0,09	0,06	0,09	0,18	0,37	0,56	0,84	1,26	1,89
CA total Amérique du Nord	0,00	0,09	0,06	0,09	0,18	0,37	0,56	0,84	1,26	1,89

CA total	0,19	0,44	0,92	1,47	2,37	3,83	6,03	9,46	12,55	16,66
----------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	-------

ABL Diagnostics adresse le marché du génotypage oncologique avec un panel de gènes représentant des points chauds sur lesquels la société recherche en RUO les mutations somatiques associés au cancer. L'intérêt d'une telle approche multiplexée est de pouvoir étudier plusieurs échantillons pour plusieurs cancers comme les mélanomes et le cancer du poumon, du côlon, du sein, des ovaires et de la prostate.

8.3 Éléments financiers et performance

ABL Diagnostics a certes eu à souffrir du ralentissement de la demande de tests Covid comme l'ensemble du secteur du DIV, mais à la différence de bon nombre de ses concurrents, elle a été en capacité de générer de la croissance avec ses produits propriétaires, mais aussi de nouveaux produits et services (NADIS®), qui lui permettent de se positionner à plusieurs stades du parcours de santé (diagnostic, collecte des données, analyse, interprétation, stockage).

8.3.1 Un exercice 2023 de bon aloi...

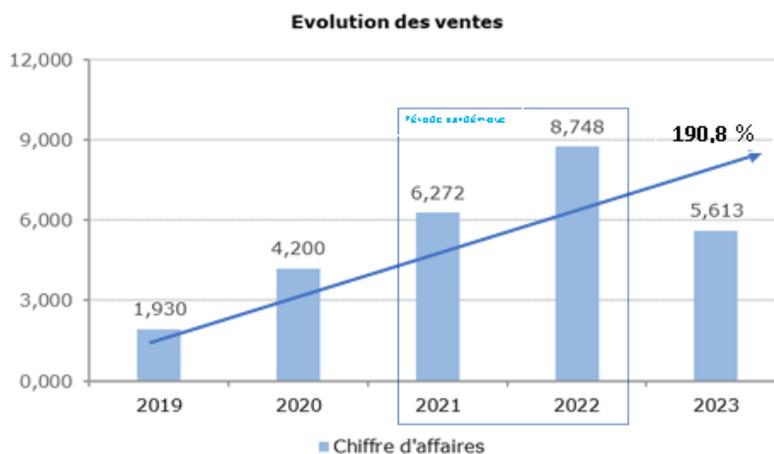
Les états financiers définitifs de l'exercice 2023 d'ABL Diagnostics font apparaître un chiffre d'affaires 5,61 millions d'euros correspondant à la vente de kits de diagnostic. Un CA, qui a été généré à 68,2% par la vente de kits de diagnostic et à 31,7% par du service (concession de l'utilisation du logiciel NADIS® et de licences distributeurs).

	2019	2020	2021	2022	2023
Chiffre d'affaires	1,930	4,200	6,272	8,748	5,613
Subventions Exploitation	0,000	0,000	0,000	0,013	0,069
Autres Produits	0,006	0,033	0,559	0,006	0,007
Produits exploitation	1,937	4,233	6,830	9,394	7,694
Achats consommés	0,194	1,454	1,70	1,04	1,31
Marge brute	1,742	2,779	5,128	8,354	6,384
Impôts et taxes	0,007	0,026	0,045	0,042	0,005
Salaires et Traitements	0,594	0,852	1,287	0,942	1,075
Charges sociales	0,000	0,000	0,000	0,389	0,383
Autres charges externes	1,403	1,804	2,303	5,227	3,761
Autres produits et charges d'exploitation	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
EBITDA	-0,427	-0,037	1,360	1,643	0,498
Dépréciation et amortissements	0,359	1,018	0,788	1,584	1,155
EBIT	-0,452	0,440	1,402	0,059	-0,657
Résultat financier	-0,016	-0,012	0,021	0,018	-0,014
Résultat exceptionnel	0,322	0,153	-0,174	0,413	0,047
Résultat courant avant impôts	-0,145	0,581	1,249	0,490	-0,624
Impôts	-0,350	-0,388	-0,272	-0,615	-0,678
Résultat Net	0,205	0,970	1,521	1,106	0,055
Résultat Net part du groupe	0,205	0,970	1,521	1,106	0,055
TN			3,149	1,01	2,01
Résultat dilué/Action	0,013	0,060	0,094	0,069	0,003
Nombre moyen pondéré d'actions	16,11	16,11	16,11	16,11	16,11

Bien que non encore communiqué nous pensons que la ventilation géographique de ce CA devrait suivre celle des exercices précédents (comme en 2022 exportations de tests et de services à 69,3% du CA et ventes en France 30,7%). Les charges d'exploitation, se sont élevées à 8,78 millions d'euros, ont été compensé par les produits d'exploitation qui représentaient 8,15 millions d'euros. Le coût des achats pour les ventes s'est élevé à 1,31 millions d'euros associé à une variation positive des stocks de 0,221 million d'euros. La marge brute est relativement stable et le taux de marge brute oscille autour de 83%, traduisant le travail de fidélisation des fournisseurs et sous-traitants réalisé par ABL Diagnostics. On constate aussi la bonne maîtrise des autres achats et charges externes, qui reculent à 3,76 millions d'euros, reflétant le niveau d'intégration accru de la chaîne de valeur de la société. Les frais de personnel qui s'établissent à 1,46 millions d'euros sont tout aussi maîtrisés avec une stabilité sur les derniers exercices. L'ensemble conduit à un EBITDA de 0,49 millions d'euros et un résultat opérationnel de -0,65 millions d'euros en progression. Grâce à un résultat financier faiblement négatif à -0,014 millions d'euros, un résultat exceptionnel de 0,047 millions d'euros, et un crédit d'impôts de 0,678 millions d'euros, le résultat net positif s'établit à 0,05 millions d'euros. Au 31 décembre 2022, la société a terminé l'exercice 23 avec une trésorerie de 2,01 millions d'euros.

8.3.2 ...marqué par une croissance continue du CA...

Sur les derniers exercices, le chiffre d'affaires d'ABL Diagnostics affiche une croissance forte de plus de 190% sur les cinq derniers exercices et ce malgré la baisse importante anticipée des tests moléculaires spécifiques au pathogène du SARS-CoV-2, constatée dans l'ensemble de l'industrie. Sur cette période, on assiste à des ventes croissantes de tests pour le VIH, puisque le nombre de clients actifs pour le génotypage VIH a quasiment quadruplé sur les quatre dernières années (de 26 en 2020 à 84 en 2023), tout comme les commandes de tests qui ont elles aussi été multipliés par 4 (110 en 2020 à 405 en 2023), traduisant l'intérêt du secteur dans la proposition d'ABL Diagnostics. D'ailleurs, tout laisse à penser que cette tendance devrait se poursuivre sur les prochains exercices.



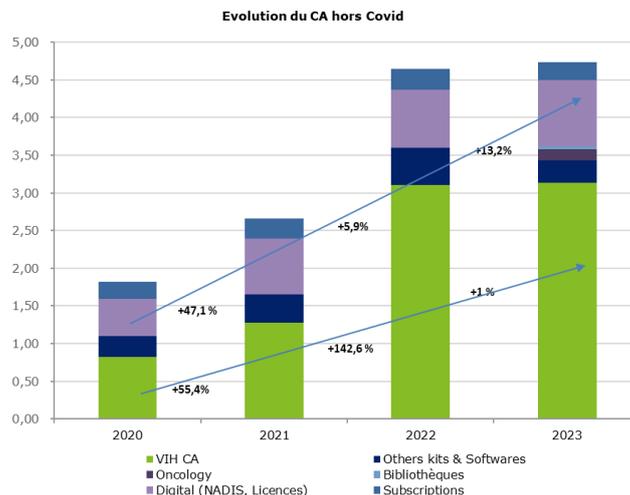
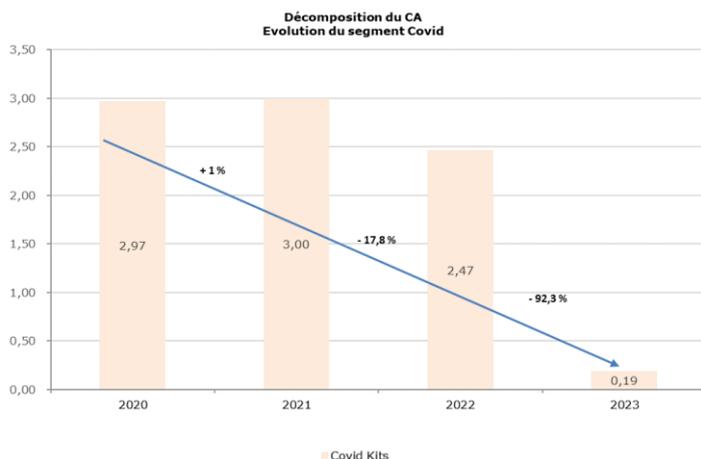
Source : ABL Diagnostics, Estimations IE Finance.

En outre, on constate aussi une demande plus importante pour les tests de génotypage concernant les virus hépatiques ainsi que les tests pour les herpesvirus ainsi que les syndromes respiratoires, des marchés à long terme et durables.

8.3.3 ...malgré un décrochage des tests Covid...

Plusieurs clients Covid migrent et testent actuellement ou ont commencé l'achat de kits DeepChek® pour d'autres indications. En nous appuyant sur les données de l'exercice 23, le recul des ventes de tests Covid est encore plus prononcé, puisqu'il atteint -92,3%. Un recul compensé par les produits propriétaires d'ABL Diagnostics comme les tests VIH ainsi que les tests pour d'autres virus. Le ralentissement des tests Covid initié dès la période pandémique puisqu'entre 2020 et 2021, la croissance des ventes de kits Covid n'était que d'un pour cent et entre 2021 et 2023 cette érosion s'est poursuivie. Une situation qui montre « qu'il y a une vie avant, pendant et après le Covid », surtout lorsque vous possédez en interne une activité d'innovation et de développement de produits propriétaires (kits VIH, autres virus, logiciels), ce que bien heureusement ABL Diagnostics a, lui permettant de générer de la croissance.

En 2023, s'est confirmée la tendance déjà observée durant la période pandémique, à savoir un accroissement significatif des tests VIH concomitamment avec une réduction plus que significative des tests moléculaires pour le SARS-Cov-2, un phénomène constaté pour l'ensemble de l'industrie du DIV. Ainsi entre 2021 et 2022, les tests VIH ont progressé de 142% et se sont maintenu durant l'exercice 2023. Les ventes de produits non-Covid représentaient en 2023, 96,5% des ventes durant l'exercice 2023.



Source : ABL Diagnostics, Estimations IE Finance.

8.3.4 ...et grâce à de nouveaux relais de croissance

ABL Diagnostics a montré qu'elle avait la capacité de se développer en dehors des tests Covid et qu'en dehors de « la parenthèse pandémique », sa capacité à aller rechercher de la croissance durable avec des produits propriétaires issus de sa recherche et développement. De plus, avec son intégration lui permettant de manufacturer et de commercialiser seule ou/et avec ses distributeurs, tout en répondant positivement aux demandes de ses clients, montre qu'ABL possède nombre d'atouts pour conforter sa position dans le DIV. En se focalisant toujours sur l'international, nous pensons que les ventes sont appelées à croître avec le renforcement de la présence dans l'UE, les nouveaux produits (bibliothèques pour SNG) et au fur et à mesure que les produits seront homologués aux États-Unis. ABL Diagnostics devrait maintenir sa stratégie qui consiste à se concentrer sur des groupes de clients à fort volume d'analyse comme les laboratoires à haut débit, les groupes multi-hospitaliers, les chaînes privées de pathologie et les programmes gouvernementaux.

Nous pensons qu'ABL Diagnostics présente un profil financier attractif, affichant une croissance continue depuis plusieurs années avec des taux de marge brute, particulièrement intéressants. Du fait de sa présence sur un grand nombre de marchés (autour d'une soixantaine), ABL Diagnostics est devenue une marque reconnue. Nous pensons que les prochains objectifs de la société seront :

- D'améliorer sa position sur le marché (cf. le marché US) ;
- D'accroître ses activités (cf. l'activité life sciences avec les préparations de bibliothèques pour le SNG) ;
- De modifier son mix de commercialisation non seulement en termes géographiques (USA) mais aussi en termes commerciaux (augmenter la part de ventes directes en fonction des marchés) ;

Comme on peut le voir sur les projections suivantes :

Ventes par segment	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e	2033e
VIH	3,18	3,99	6,06	8,40	11,73	15,94	21,39	28,17	36,89	47,70
% of net sales	50,49%	46,78%	47,56%	47,57%	47,98%	47,97%	47,00%	46,14%	47,24%	46,96%
TB	0,70	0,85	1,49	1,91	2,57	3,63	5,20	7,16	9,82	13,81
% of net sales	11,15%	9,92%	11,66%	10,84%	10,50%	10,94%	11,43%	11,73%	12,57%	13,59%
Others Virus (hépatiques, Herpesvirus...)	0,90	1,71	2,27	3,18	4,44	5,43	6,66	8,16	9,50	10,84
% of net sales	14,25%	20,05%	17,81%	18,02%	18,16%	16,34%	14,62%	13,37%	12,17%	10,67%
COVID	0,71	0,86	1,21	1,23	1,25	1,23	1,21	1,19	1,17	1,15
% of net sales	50,49%	46,78%	47,56%	47,57%	47,98%	47,97%	47,00%	46,14%	47,24%	46,96%
Oncology	0,19	0,44	0,92	1,47	2,37	3,83	6,03	9,46	12,55	16,66
% of net sales	3,00%	5,17%	7,21%	8,31%	9,70%	11,54%	13,24%	15,49%	16,07%	16,40%
Life Science (Bibliothèques)	0,60	0,64	0,67	0,73	0,84	1,03	1,42	1,62	1,86	2,16
% of net sales	9,52%	7,46%	5,27%	4,13%	3,42%	3,11%	3,12%	2,65%	2,38%	2,13%
Digital (NADIS, Licences)	0,60	0,64	0,67	0,73	0,84	1,03	1,42	1,62	1,86	2,16
% of net sales	9,52%	7,46%	5,27%	4,13%	3,42%	3,11%	3,12%	2,65%	2,38%	2,13%
Sales by sales channels										
Direct sales	4,73	6,65	10,19	14,49	20,29	27,58	38,23	51,90	66,37	86,34
% of net sales	75,00%	78,00%	80,00%	82,00%	83,00%	83,00%	84,00%	85,00%	85,00%	85,00%
Distributor sales	1,58	1,87	2,55	3,18	4,16	5,65	7,28	9,16	11,71	15,24
% of net sales	25,00%	22,00%	20,00%	18,00%	17,00%	17,00%	16,00%	15,00%	15,00%	15,00%
Sales by geography										
EMEA	5,67	7,50	10,32	13,96	19,06	24,92	33,22	43,97	53,88	67,04
% of net sales	90,00%	88,00%	81,00%	79,00%	78,00%	75,00%	73,00%	72,00%	69,00%	66,00%
North & South America	0,32	0,68	1,53	2,65	4,40	6,65	9,56	13,43	18,74	25,39
% of net sales	5,00%	8,00%	12,00%	15,00%	18,00%	20,00%	21,00%	22,00%	24,00%	25,00%
APAC	0,32	0,34	0,89	1,06	0,98	1,66	2,73	3,66	5,47	9,14
% of net sales	5,00%	4,00%	7,00%	6,00%	4,00%	5,00%	6,00%	6,00%	7,00%	9,00%

9 Valorisation

Nous avons choisi plusieurs méthodes pour valoriser ABL Diagnostics, car si la société est active dans le domaine du diagnostic, elle développe et commercialise plusieurs types de produits qui englobe aussi bien la préparation des bibliothèques pour le SNG, que les logiciels d'analyse des résultats du SNG, ou la gestion des données relatives au patient. Ainsi c'est dans cette multiplicité de tests de diagnostic, de capacité d'interprétation (logiciels) et de développement de nouveaux produits propriétaires que se situe une grande partie de la valeur d'ABL Diagnostics.

9.1 Détermination du taux d'actualisation

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

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

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

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

Les critères sont appréciés de la façon suivante :

Critère	Echelle de notation				
	++	+	=	-	--
Gouvernance d'entreprise⁶⁰	4	3	2	1	0
Liquidité⁶¹	[66 % ; 100 %]	[33 % ; 66 %]	[15 % ; 33 %]	[5 % ; 15 %]	[0 % ; 5 %]
Taille de la marge brute (M €)	[150 ; +∞[[100 ; 150[[50 ; 100[[25 ; 50[[0 ; 25[
Rentabilité opérationnelle	[25 % ; 100 %]	[15 % ; 25 %]	[8 % ; 15 %]	[3 % ; 8 %]	[0 % ; 3 %]
Gearing] -∞ % ; -15 %]] -15 % ; 15 %]]15 % ; 50 %]]50 % ; 80 %]]80 % ; +∞ %]
Risque Client⁶²	[0 % ; 10 %]]10 % ; 20 %]]20 % ; 30 %]]30 % ; 40 %]]40 % ; 100 %]

Dans le cas d'ABL Diagnostics, nous obtenons la matrice suivante :

	++	+	=	-	--	Small Caps Premium
Gouvernance d'Entreprise						0,80%
Liquidité						0,60%
Taille du CA						1,00%
Rentabilité Opérationnelle						0,20%
Gearing						0,80%
Risque Client						1,00%
TOTAL						4,40%

Par conséquent, sur la base d'un taux sans risque de 2,88 % (OAT TEC 10 – source : FactSet, Agence France Trésor), d'une prime de risque de 4,2% (prime calculée par Market Risk Premia), d'un beta de 1,05, d'une prime de risque Small Caps de 5,0 % et avec un levier financier de 4,4%, de l'endettement de la société au 3 janvier 2024, le taux d'actualisation s'élève à 12 %.

Taux sans risque	Prime de risque	Beta	Prime Small Caps	Coût du Capital	Coût de la dette	Levier Financier	Taux d'impôts	WACC
2,88%	4,2%	1,05	5,0%	12,3%	4,9%	4,4%	25,0%	12,0%

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

⁶⁰ La qualité de la gouvernance d'entreprise est évaluée selon les quatre critères suivants : séparation des fonctions de Présidence et de Direction Générale ou fonctionnement sur la base d'un Conseil de Surveillance et d'un Directoire ; présence de membres indépendants au sein du Conseil d'Administration ou du Conseil de Surveillance ; présence de censeurs ou d'organes de contrôle ; existence de comités spécialisés.

⁶¹ Taux de rotation du capital au cours d'une année.

⁶² Part de la marge brute représentée par les 5 clients les plus importants.

9.2 rNPV des différentes activités

9.2.1 rNPV des tests VIH

Notre scénario de ventes des tests VIH est relativement conservateur en commercialisant préférentiellement les laboratoires travaillant sur la résistance médicamenteuse. Le premier focus de la société est le continent européen, ensuite à partir de 2026 après approbation par la FDA, ABL Diagnostics débutera la commercialisation aux USA selon son modèle, en vente directe et indirecte. Nous pensons que le taux de croissance de ventes en Europe devrait situer de manière continue autour de 40%/an sur une période d'environ cinq années, tandis qu'aux USA, la tendance devrait être plus rapide durant les premières années de l'ordre de 50%. Le prix du test est de 618€, car exploitant plusieurs technologies (PCR, Sanger et SNG). La probabilité de succès que nous appliquons est de 80%.

MDR-HIV	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-25	3,2	4,0	5,2	7,3	10,2	13,8	18,4	24,0	30,8	38,5
Amerique du Nord	0,0	0,0	0,9	1,1	1,5	2,1	3,0	4,2	6,1	9,2
Ventes totales	3,2	4,0	6,1	8,4	11,7	15,9	21,4	28,2	36,9	47,7
Coûts des ventes	0,6	0,8	1,2	1,7	2,3	3,2	4,3	5,6	7,4	9,5
Marge Brute	2,5	3,2	4,8	6,7	9,4	12,8	17,1	22,5	29,5	38,2
Dépenses opérationnelles	0,4	0,5	0,7	1,0	1,4	2,0	2,6	3,5	4,5	5,8
EBIT	2,2	2,7	4,1	5,7	7,9	10,8	14,5	19,1	25,0	32,3
EBIT margin(%)	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%	67,75%
CIR /Impôts	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	2,2	2,9	3,8	5,0	6,5
Capex	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
Depreciations/Amortissements	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,8
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Free Cash Flow opérationnels	1,5	2,1	3,9	6,0	6,5	8,9	12,0	16,0	21,0	27,2
WACC	12,0%									
FCF opérationnels actualisés	1,2	1,5	2,5	3,4	3,3	4,0	4,9	5,8	6,8	7,9
Valeur terminale	165,7									
Valeur terminale actualisée	19,8									
VAN	61,1									
PdS	80,00%									
NPV ajusté au risque	48,9									
Nb d'actions	16,11									
rNPV/Action	3,03									

Source : Estimations IE Finance

Dans ce scénario prudent ou de base, la VAN ajustée au risque de commercialisation des tests de résistance aux médicaments atteint **48,9** millions d'euros, soit **3,03 €/action**.

9.2.2 rNPV des tests TB

Nous avons considéré que les kits de diagnostic pour la résistance aux antibiotiques de mycobactérium, agent de la tuberculose, pouvait être l'un des facteurs de la croissance de l'activité d'ABL Diagnostics, notamment après les mises en garde nombreuses de l'OMS à l'égard de cette pathologie. Notre scénario de ventes des tests de résistance TB est lui aussi relativement conservatif puisque nous estimons que la commercialisation de ces tests n'interviendra qu'en Europe dans un premier temps (marquage CE oblige) auprès des acteurs de santé en Europe en ciblant préférentiellement les laboratoires travaillant sur la résistance médicamenteuse.

MDR-TB	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU	0,7	0,8	1,1	1,4	1,9	2,6	3,6	5,3	7,9	11,9
USA	0,0	0,0	0,4	0,5	0,7	1,1	1,6	1,9	1,9	1,9
Ventes totales	0,7	0,8	1,5	1,9	2,6	3,6	5,2	7,2	9,8	13,8
Coûts des ventes	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,6
Marge Brute	0,6	0,7	1,2	1,6	2,3	3,3	4,8	6,7	9,4	13,3
Dépenses opérationnelles	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,6	0,9	1,2	1,7
EBIT	0,5	0,6	1,1	1,4	1,9	2,8	4,1	5,9	8,2	11,6
CIR /Impôts	-0,9	-0,9	-0,8	0,0	0,4	0,6	0,8	1,2	1,6	2,3
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Depreciations/Amortissements	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Free Cash Flow opérationnels	0,8	0,8	1,5	1,5	1,4	2,1	3,3	4,8	6,8	9,6
WACC	12,0%									
FCF opérationnels actualisés	0,6	0,6	1,0	0,9	0,7	1,0	1,3	1,7	2,2	2,8
Valeur terminale	59,8									
Valeur terminale actualisée	7,1									
VAN	19,9									
PdS	80,00%									
NPV ajusté au risque	15,9									
Nb d'actions	16,11									
rNPV/Action	0,99									

Source : Estimations IE Finance

A partir de 2026 après approbation par la FDA, ABL Diagnostics débutera la commercialisation aux USA selon son modèle, en vente directe et indirecte. Nous pensons que le taux de croissance de ventes en Europe sera très rapide notamment à cause des mécanismes de co-infection avec le VIH (>100% sur les cinq premières années). Il

en sera de même à partir de 2026 aux USA. Le prix du test est de 80 €, avec une probabilité de succès de 80%. Dans ce scénario prudent ou de base, la VAN ajustée au risque de commercialisation des tests de résistance du mycobacterium aux médicaments atteint **15,9 millions d'euros, soit 0,99 €/action.**

9.2.3 rNPV de l'activité « Préparation de bibliothèques » (scénario de base)

La baisse des coûts de séquençage, l'augmentation de l'incidence des maladies génétiques et infectieuses, l'utilisation croissante de la SNG dans les diagnostics et l'augmentation des dépenses en R&D et en soins de santé sont autant de facteurs qui, selon nous, stimulent le marché de la préparation de bibliothèques NGS. De plus, on assiste à une multiplication des applications et des entreprises travaillant dans le SNG. C'est pourquoi nous avons choisi de valoriser de manière indépendante cette activité, comme l'un des facteurs de croissance pour ABL Diagnostics.

Bibliothèque	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-26	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	0,9	1,4	2,0
USA + Canada	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	0,9	1,5	2,2	3,3	4,8
Asie-Pacifique	0,0	0,0	0,0	0,4	0,7	1,2	2,1	3,1	3,0	4,4
Ventes totales	0,0	0,0	0,1	0,7	1,2	2,1	3,6	5,3	6,3	9,3
Coûts des ventes	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4
Marge Brute	0,0	0,0	0,1	0,6	1,1	1,9	3,3	5,0	6,0	8,9
Dépenses opérationnelles	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,4	0,6	0,8	1,1
EBIT	0,0	0,0	0,1	0,5	0,9	1,7	2,9	4,3	5,3	7,8
CIR /Impôts	-0,9	-0,9	-0,8	0,0	0,2	0,3	0,6	0,9	1,1	1,6
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Depreciations/Amortissements	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Free Cash Flow opérationnels	0,3	0,2	0,5	0,6	0,6	1,2	2,2	3,5	4,3	6,4
WACC	11,4%									
FCF opérationnels actualisés	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,5	0,9	1,3	1,5	2,0
Valeur terminale	40,1									
Valeur terminale actualisée	4,6									
VAN	12,2									
PdS	80,00%									
NPV ajusté au risque	9,7									
Nb d'actions	16,11									
rNPV/Action	0,60									

Source : Estimations IE Finance

Cette croissance devrait se dérouler principalement aux USA et en Chine. Tout d'abord parce que les USA représentent une part majoritaire dans l'utilisation du SNG et qu'ensuite la Chine avec le partenariat MGI pourrait être l'un des marchés de développement naturel pour cette activité de production de bibliothèques pour le SNG. Dans ce scénario de base, la VAN ajustée au risque pour la commercialisation des bibliothèques de SNG atteint **9,7 millions d'euros, soit 0,60 €/action.**

9.2.4 rNPV de l'activité oncologie

La baisse des coûts de séquençage est un élément positif pour une adoption plus importante des techniques de SNG en oncologie, mais ABL diagnostics devra faire face à une concurrence plus importante que dans les autres segments où elle est présente. Cependant, ABL Diagnostics devrait capitaliser sur son expérience et son expertise dans les maladies infectieuses ainsi que ses logiciels d'intégration de données

Oncology	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
EU-25	0,2	0,3	0,9	1,4	2,2	3,5	5,5	8,6	11,3	14,8
USA	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1,3	1,89
Ventes totales	0,2	0,4	0,9	1,5	2,4	3,8	6,0	9,5	12,6	16,7
Coûts des ventes	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,5	0,7
Marge Brute	0,2	0,4	0,8	1,3	2,1	3,4	5,5	8,9	12,0	16,0
Dépenses opérationnelles	0,02	0,05	0,11	0,18	0,28	0,46	0,72	1,13	1,51	2,00
EBIT	0,1	0,3	0,7	1,1	1,8	3,0	4,8	7,8	10,5	14,0
CIR /Impôts	-0,9	-0,9	-0,8	0,0	0,4	0,6	1,0	1,6	2,1	2,8
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
Depreciations/Amortissements	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Free Cash Flow opérationnels	0,4	0,5	1,1	1,2	1,3	2,3	3,8	6,4	8,7	11,6
WACC	12,0%									
FCF opérationnels actualisés	0,3	0,4	0,7	0,7	0,6	1,0	1,6	2,3	2,8	3,4
Valeur terminale	61,4									
Valeur terminale actualisée	7,3									
VAN	21,1									
PdS	80,00%									
NPV ajusté au risque	16,9									
Nb d'actions	16,11									
rNPV/Action	1,05									

Cette croissance devrait se dérouler principalement aux USA et en Chine. Tout d'abord parce que les USA représentent une part majoritaire dans l'utilisation du SNG et qu'ensuite la Chine avec le partenariat MGI pourrait être l'un des marchés de développement naturel pour cette activité de production de bibliothèques pour le SNG. Dans ce scénario de base, la VAN ajustée au risque pour la commercialisation des bibliothèques de SNG atteint **16,9 millions d'euros, soit 1,05 €/action.**

9.2.5 rNPV de l'activité NADIS® (Digital Health)

Le dossier médical informatisé NADIS®, développé par ABL Diagnostics, nous apparaît aussi comme un possible levier de croissance. Cet outil qui permet le suivi quotidien des patients VIH positifs, intègre plusieurs sections destinées à l'ensemble de la communauté médicale, dont les soignants, tout en offrant la possibilité de réaliser des prescriptions. Ce dossier médical informatisé est utilisé dans plus de 200 hôpitaux français et africains principalement en Afrique francophone. Si aujourd'hui cette activité représente que 9% du CA global d'ABL Diagnostics, nous pensons qu'il est appelé à croître.

Nadis	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
France	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
EU-26	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,7	0,9	1,2	1,4
Ventes totales	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	1,0	1,4	1,6	1,9	2,2
Coûts des ventes	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Marge Brute	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,9	1,3	1,5	1,8	2,1
Dépenses opérationnelles	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3
EBIT	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,8	1,1	1,3	1,6	1,8
CIR / Impôts	-0,9	-0,9	-0,8	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4
Capex	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Depreciations/Amortissements	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation BFR	-0,5	-0,7	-0,4	0,0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Free Cash Flow opérationnels	0,7	0,7	0,9	0,6	0,3	0,5	0,7	1,0	1,2	1,4
WACC	11,4%									
FCF opérationnels actualisés	0,6	0,5	0,6	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4
Valeur terminale	8,8									
Valeur terminale actualisée	1,0									
VAN	4,9									
ρds	80,00%									
NPV ajusté au risque	3,9									
Nb d'actions	16,11									
rNPV/Action	0,24									

Source : Estimations IE Finance

Dans notre scénario de base, la VAN ajustée au risque pour la commercialisation du logiciel NADIS® en direction des hôpitaux et autres centres de soins atteint **3,9** millions d'euros, soit une contribution de **0,24 €/action**.

9.3 DCF de la société

Afin de prendre en compte le fait qu'ABL Diagnostics commercialise ses tests ainsi que ses logiciels, générant ainsi des revenus, nous retenons la méthode d'actualisation des flux de trésorerie par actualisation des Free Cash-Flow to Equity (DCF). Avec une première période de 10 ans en 2024^E et 2033^E qui devrait correspondre à la commercialisation des différents tests d'ABL sur ses marchés internationaux et le début de l'attaque du marché US.

Les hypothèses principales de ce scénario sont les suivantes :

- **Chiffre d'affaires** : les ventes des tests d'ABL Diagnostics progressent très rapidement. Le taux de croissance est très rapide de 123% en cumulé entre 2024^E et 2027^E pour ensuite maintenir un rythme pratiquement constant à 36% de croissance après 2028.
- **Rentabilité opérationnelle** : Bien que l'objectif d'ABL Diagnostics soit d'atteindre l'équilibre opérationnel rapidement, la marge opérationnelle ne devrait devenir positive qu'en 2029^E et devrait ensuite se situer en moyenne à 21% sur la période 2029^E – 2033^E. En effet, la forte croissance des ventes permettra de compenser les dépenses importantes (marketing, SG&A). Nous devrions assister à une constante amélioration de la marge opérationnelle au fil des ans.
- **Impôt sur les sociétés** : le taux d'imposition retenu est de 25%
- **Besoin en fonds de roulement** : 15% des ventes
- **Taux d'actualisation** : Nous appliquons donc dans notre modèle, un taux d'actualisation de 12 % (cf. plus haut).
- **Taux de croissance à l'infini** : 1%

Avec un taux d'actualisation de 12%, nous obtenons le tableau de flux de trésorerie disponible suivant (en M€) :

	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
Chiffre d'Affaires	6,3	8,5	12,7	17,7	24,4	33,2	45,5	61,1	78,1	101,6
REX (EBIT)	1,0	2,0	2,6	4,3	5,7	7,4	9,8	13,0	16,1	20,2
Impôts	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	3,3	-4,2	-5,1	-6,2
Amortissements Provisions	0,7	1,5	2,4	2,6	2,9	3,2	3,5	3,9	4,2	4,7
Investissements	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4
Variation BFR	2,7	0,3	0,4	0,4	-5,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
FCF opérationnels	-1,7	0,9	4,7	6,7	2,8	9,9	16,4	12,3	14,8	18,3
FCF opérationnels actualisés	-1,4	0,8	3,9	5,6	2,4	8,3	13,7	10,3	12,4	15,3

Source : Estimations IE Finance

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

FCF actualisés 2024-2033	71,1
+ Valeur Terminale actualisée	118,6
+ Titres Financiers	0,1
+ Titres mis en équivalence	0,0
- Provisions	0,0
- Endettement financier net	-0,6
- Minoritaires	0,0
+ Reports déficitaires actualisés	-0,3
= Valeur des Capitaux Propres pg (VE)	188,8
Nombre d'actions	16,1
Valeur par action (EUR)	11,7

Ainsi, la méthode d'actualisation des flux de trésorerie disponibles (« Discounted Cash Flows ») fait ressortir une valeur indicative des fonds propres pour ABL Diagnostics à hauteur de **188,8 M€**, soit **11,7 €/action**.

9.4 Comparables

Notre choix s'est porté sur un échantillon de sociétés actives dans le domaine du diagnostic in vitro et du diagnostic moléculaires. Cependant au sein de l'échantillon, on observe une grande disparité en termes de chiffre d'affaires, de capitalisation ainsi que de ratios financiers.

9.4.1 Valorisation Comparables (Small Cap)

Notre premier échantillon est composé de sociétés comme Biosynex, Eurobio Scientific, Eurofins, Ikonisys, Novacyt, Genetic Signatures, Genetic Technologies, MDx Health, Myriad, Natera, OpGen, OPKO Health, Sophia Genetics, Veracyte.

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

In EUR	CA	CA	CA	CA	EBE	EBE	EBE	EBE	REX	REX	REX	REX	RN	RN	RN	RN
	FY0	FY1	FY2	FY3	FY0	FY1	FY2	FY3	FY0	FY1	FY2	FY3	FY0	FY1	FY2	FY3
Biosynex	3 674,7	3 898,6	4 185,9	4 498,2	795,1	NS	NS	NS	535,7	614,9	695,0	774,3	322,8	465,8	524,6	594,6
Eurobio Scientific	130,0	138,0	148,1	156,2	23,3	NS	NS	NS	10,1	25,3	28,8	32,2	4,8	9,8	11,0	13,7
Eurofins	6 514,6	7 049,2	7 569,5	8 101,4	1 211,1	NS	NS	NS	546,8	902,4	1 039,1	1 150,1	423,3	520,1	622,9	724,9
Ikonisys	3,6	NS	NS	NS	-0,4	NS	NS	NS	-0,8	NS	NS	NS	-2,9	NS	NS	NS
Novacyt	13,3	NS	NS	NS	-15,8	NS	NS	NS	-20,6	NS	NS	NS	-32,0	NS	NS	NS
Genetic Signatures	16,9	NS	NS	NS	-17,4	NS	NS	NS	-18,9	NS	NS	NS	-14,1	NS	NS	NS
Genetic Technologies	8,7	NS	NS	NS	-11,1	NS	NS	NS	-11,8	NS	NS	NS	-11,9	NS	NS	NS
MDx Health	70,2	84,0	95,6	NS	-20,0	NS	NS	NS	-26,9	-19,6	-9,3	-0,4	-27,3	-27,9	-19,1	-10,7
Myriad	753,2	832,0	892,8	950,7	-71,4	23,1	52,0	81,7	-144,6	3,4	24,3	53,6	-263,3	3,2	20,6	40,0
Natera	1 082,6	1 433,8	1 678,1	1 961,2	-405,0	-281,2	-119,9	47,5	-443,6	-312,6	-157,9	-21,8	-434,8	-297,3	-144,7	-6,5
OpGen	3,4	NS	NS	NS	-14,4	NS	NS	NS	-15,7	NS	NS	NS	-65,3	NS	NS	NS
OPKO Health	863,5	715,1	754,0	854,5	-52,8	NS	NS	NS	-158,1	-239,3	-174,9	-34,5	-188,9	-264,7	-195,2	-40,7
Sophia Genetics	62,4	79,1	102,0	132,1	-68,6	NS	NS	NS	-76,9	-61,7	-49,6	-37,7	-78,5	-57,8	-50,5	-39,1
Veracyte	361,1	NS	NS	NS	15,1	NS	NS	NS	-12,1	NS	NS	NS	-74,4	NS	NS	NS

Source :IE Finance d'après FactSet au 24/6/24

In EUR	Market cap.	Net debt 23	Minorities 21	EV
Biosynex	35,9	166,4	-34,8	167,5
Eurobio Scientific	144,1	11,6	0,0	155,7
Eurofins	10 177,8	3 705,5	-2,5	13 880,8
Ikonisys	9,1	7,6	0,0	16,7
Novacyt	41,1	-35,0	0,0	6,1
Genetic Signatures	98,5	-16,3	0,0	82,1
Genetic Technologies	7,6	-7,3	0,0	0,2
MDx Health	67,2	18,9	0,0	86,1
Myriad	2 055,5	10,0	0,0	2 065,5
Natera	12 313,6	-437,0	0,0	11 876,6
OpGen	3,0	11,9	0,0	14,9
OPKO Health	796,0	230,7	0,0	1 026,7
Sophia Genetics	288,9	-104,7	0,0	184,2
Veracyte	1 613,1	-203,8	0,0	1 409,3

Source :IE Finance d'après FactSet au 24/3/24

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

	VE/CA	VE/CA 25E	VE/CA 26E	VE/ EBE 24E	VE/ EBE 25E	VE/ EBE 26E	VE/REX 24E	VE/REX 25E	VE/REX 26E	PE 22	PE 23
	FY1	FY2	FY3	FY1	FY2	FY3	FY1	FY2	FY3		
Biosynex	0,0	0,0	0,0	NS	NS	NS	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1
Eurobio Scientific	1,1	1,1	1,0	NS	NS	NS	6,2	5,4	4,8	14,7	13,1
Eurofins	2,0	1,8	1,7	NS	NS	NS	15,4	13,4	12,1	19,6	16,3
Ikonisys	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Novacyt	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Genetic Signatures	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Genetic Technologiues	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
MDx Health	1,0	0,9	NS	NS	NS	NS	-4,4	-9,2	-222,0	-2,4	-3,5
Myriad	2,5	2,3	2,2	89,5	39,7	ns	600,4	85,1	38,5	637,3	99,9
Natera	8,3	7,1	6,1	-42,2	-99,1	249,8	-38,0	-75,2	-546,0	-41,4	-85,1
OpGen	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
OPKO Health	1,4	1,4	1,2	NS	NS	NS	-4,3	-5,9	-29,8	-3,0	-4,1
Sophia Genetics	2,3	NS	NS	NS	NS	NS	-3,0	-3,7	-4,9	-5,0	-5,7
Veracyte	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Source :IE Finance d'après FactSet au 1/2/24

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

	Sales FY1E	Sales FY2E	Sales FY3E	EBE FY1E	EBE FY2E	EBE FY3E	REX FY1E	REX FY2E	REX FY3E	RN FY1E	RN FY2E
ABL Diagnostics	6,3	8,5	12,7	1,0	2,0	2,6	-0,3	3,5	5,0	0,0	3,8
Valorisation moy./ action		1,03			12,51			-0,50			0,12
Moyenne	3,29										

Ainsi l'approche par la méthode des multiples boursiers comparables Small Cap nous amène à une valorisation **3,29 €/action**, soit une capitalisation de **53,01 M€**.

9.4.2 Valorisation Comparables (Large Cap)

Notre second échantillon est constitué de sociétés de plus grande taille actives dans le DIV et le diagnostic moléculaire ainsi que dans les tests de génotypage, le SNG et les séquenceurs comme Agilent, Becton, BioRad, Hologic, Illumina, Oxford Nanopore, Qiagen Stryker, ThermoFisher.

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

In EUR	CA	CA	CA	CA	EBE	EBE	EBE	EBE	REX	REX	REX	REX	RN	RN	RN	RN
	FY0	FY1	FY2	FY3	FY0	FY1	FY2	FY3	FY0	FY1	FY2	FY3	FY0	FY1	FY2	FY3
Agilent	6 833,0	6 458,7	6 832,4	7 305,1	1 899,0	1 888,2	2 060,4	2 231,1	1 628,0	1 721,4	1 897,6	2 061,6	1 240,0	1 524,5	1 658,5	1 792,2
Becton	19 372,0	20 231,9	21 403,7	22 618,2	4 357,0	5 736,3	6 628,9	7 137,1	2 196,0	4 883,2	5 319,0	5 765,1	1 530,0	3 795,0	4 156,9	4 572,3
BioRad	2 671,3	2 652,8	2 791,5	2 899,2	576,2	471,1	526,0	566,1	383,8	345,4	395,5	435,4	-637,3	294,7	329,9	366,2
Hologic	4 030,4	4 032,8	4 252,6	4 499,1	1 264,4	1 331,8	1 434,2	1 528,6	941,0	1 230,9	1 331,2	1 426,0	456,0	968,0	1 045,1	1 131,2
Illumina	4 504,0	4 489,3	4 815,2	5 193,4	338,0	484,2	672,4	1 026,7	-94,0	240,4	432,5	707,7	-1 161,0	144,6	297,5	448,4
Oxford Nanopore	169,7	185,4	237,7	300,7	-128,4	-94,6	-72,1	-40,6	-170,0	-152,2	-131,1	-100,9	-149,8	-148,8	-128,8	-95,5
Pacific Bioscience	200,5	180,9	235,8	319,1	-277,7	-233,2	-174,0	-110,0	-310,4	-250,1	-199,5	-151,3	-306,7	-254,2	-204,1	-156,4
Qiagen	1 965,3	2 001,7	2 127,7	2 278,3	650,6	704,2	775,2	844,5	445,2	560,4	612,5	670,6	341,3	476,2	513,3	563,7
Stryker	20 498,0	22 307,2	24 050,2	25 885,2	5 309,0	6 087,8	6 759,7	7 416,5	4 281,0	5 614,8	6 287,2	6 882,3	3 165,0	4 602,0	5 167,0	5 692,6
Thermo Fisher	42 857,0	42 973,3	46 113,4	49 478,0	10 852,0	10 814,1	11 874,9	13 056,5	7 446,0	9 723,0	10 740,7	11 771,5	5 955,0	8 318,5	9 230,9	10 145,4

Source :IE Finance d'après FactSet au 24/3/24

In EUR	Market cap.	Net debt 23	Minorities 21	EV
Agilent	36 395,0	1 309,0	0,0	37 704,0
Becton	64 470,5	14 921,0	0,0	79 391,5
BioRad	7 698,0	-207,0	0,0	7 491,1
Hologic	15 964,1	181,6	0,0	16 145,7
Illumina	16 191,0	1 208,0	0,0	17 399,0
Oxford Nanopore	953,5	-228,4	0,0	725,1
Pacific Bioscience	374,8	302,2	0,0	677,0
Qiagen	8 693,6	553,3	0,0	9 247,0
Stryker	122 194,9	10 441,0	0,0	132 635,9
Thermo Fisher	201 757,2	28 341,0	-40,0	230 058,2

Source :IE Finance d'après FactSet au 24/3/24

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

	VE/CA	VE/CA	VE/CA	VE/ EBE	VE/ EBE	VE/ EBE	VE/REX	VE/REX	VE/REX	PE	PE
	FY1	FY2	FY3	FY1	FY2	FY3	FY1	FY2	FY3	FY1	FY2
Agilent	5,8	5,5	5,2	20,0	18,3	16,9	21,9	19,9	18,3	23,9	21,9
Becton	3,9	3,7	3,5	13,8	12,0	11,1	16,3	14,9	13,8	17,0	15,5
BioRad	2,8	2,7	2,6	15,9	14,2	13,2	21,7	18,9	17,2	26,1	23,3
Hologic	4,0	3,8	3,6	12,1	11,3	10,6	13,1	12,1	11,3	16,5	15,3
Illumina	3,9	3,6	3,4	35,9	25,9	16,9	72,4	40,2	24,6	111,9	54,4
Oxford Nanopore	3,9	3,1	2,4	-7,7	-10,1	-17,9	-4,8	-5,5	-7,2	-6,4	-7,4
Pacific Bioscience	3,7	2,9	2,1	-2,9	-3,9	-6,2	-2,7	-3,4	-4,5	-1,5	-1,8
Qiagen	4,6	4,3	4,1	13,1	11,9	11,0	16,5	15,1	13,8	18,3	16,9
Stryker	5,9	5,5	5,1	21,8	19,6	17,9	23,6	21,1	19,3	26,6	23,6
Thermo Fisher	5,4	5,0	4,6	21,3	19,4	17,6	23,7	21,4	19,5	24,3	21,9

Source :IE Finance d'après FactSet au 24/3/24

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

	Sales FY1E	Sales FY2E	Sales FY3E	EBE FY1E	EBE FY2E	EBE FY3E	REX FY1E	REX FY2E	REX FY3E	RN FY1E	RN FY2E
ABL Diagnostics	6,3	8,5	12,7	1,0	2,0	2,6	-0,3	3,5	5,0	0,0	3,8
Valorisation moy./action		2,24			1,39			2,52		2,23	
Moyenne	2,09										

Source :IE Finance d'après FactSet au 24/3/24

Ainsi l'approche par la méthode des multiples boursiers comparables Large Cap nous amène à une valorisation **2,09 €/action**, soit une capitalisation de **33,74 M€**.

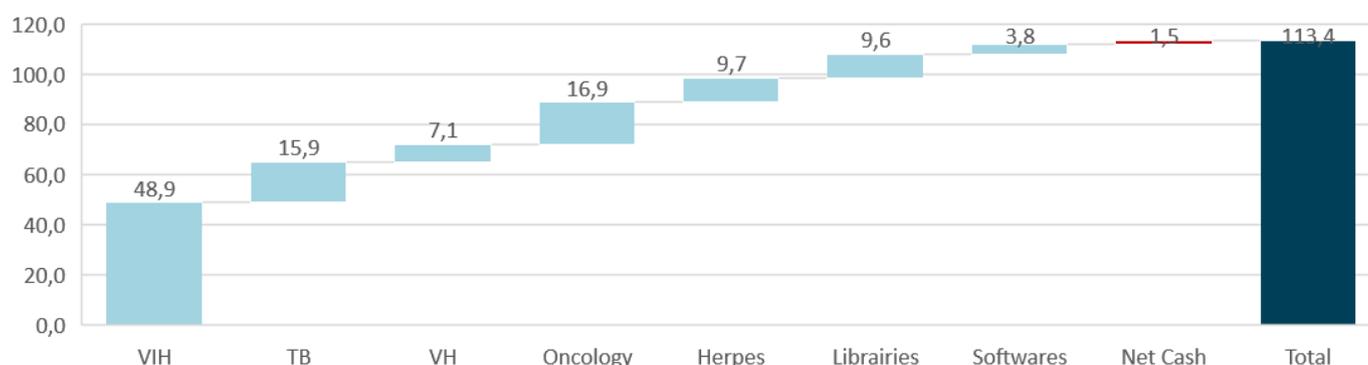
9.5 Synthèse

La valeur de la société ressort suivant les différentes méthodes utilisées (VAN ajustée au risque, DCF globale du portefeuille et méthodes des comparables : SC et LC).

Méthodes	Valeur	Valeur/action
Comp LC	33,74	2,09
Comp SC	53,01	3,29
rNPV	111,88	6,94
DCF	188,82	11,72
Moyenne (M€)	96,86	6,01

Au total, la valeur s'établit pour le scénario de base à 6,01 € par action, ce qui traduit un potentiel de hausse d'environ 114,7 % par rapport au niveau actuel (2,80 €).

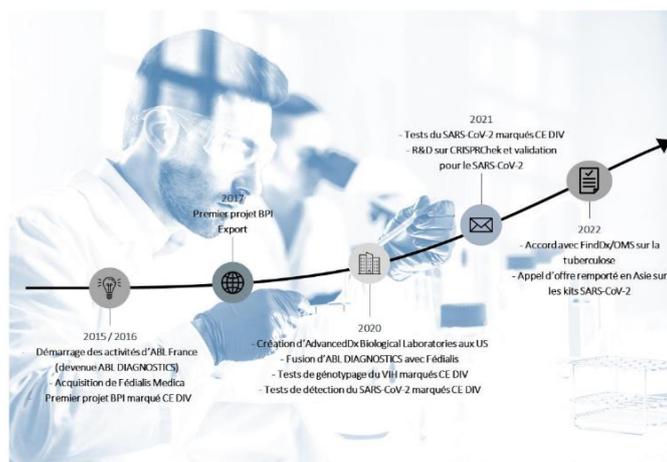
Somme des parties



La majeure partie de la valorisation est à mettre au crédit de l'activité VIH qui contribuerait pour 43,7%, suivi par deux activités la détermination de la résistance de *mycobacterium* (TB) et l'oncologie, qui devrait à terme représenter respectivement 14,2% et 15,2%, traduisant l'intérêt croissant des autorités de santé, notamment l'OMS pour ces deux indications.

10 Annexes

10.1 Historique d'ABL Diagnostics



En 2015, ABL SA crée la société ABL France (« Advanced Biological Laboratories Fedialis ») par voie d'apport en nature par ABL SA de son activité de développement de kits de tests de diagnostic par génotypage en maladies infectieuses. ABL France est aujourd'hui une société spécialisée dans le diagnostic par détection moléculaire et par génotypage pour les maladies infectieuses.

En 2016, ABL SA fait l'acquisition de la société Fedialis Medica (France) auprès du groupe GlaxoSmithKline (GSK). Fedialis Medica a développé un système de dossier médical électronique partagé pour la prise en charge des patients atteints de maladies infectieuses (Solution Nadis™). Fedialis Medica a été fusionnée au cours de l'exercice 2020 dans ABL France.

En 2019, ABL SA crée la société ABL AdvancedDX Biological Laboratories USA Inc. (filiale à 100% d'ABL France) en charge de la commercialisation, depuis 2020, de ses kits de tests sur l'ensemble du territoire nord-américain. ABL a confié à ABL France, sa filiale à 100%, la mission de concevoir, développer, fabriquer et commercialiser des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour certains de ses produits RUO, notamment pour le VIH-1 puisque les composants logiciels existent.

En 2020, fusion d'ABL Diagnostics avec Fedialis Medica. Marquages CE du test de génotypage VIH et de la détection du SARS-Cov2.

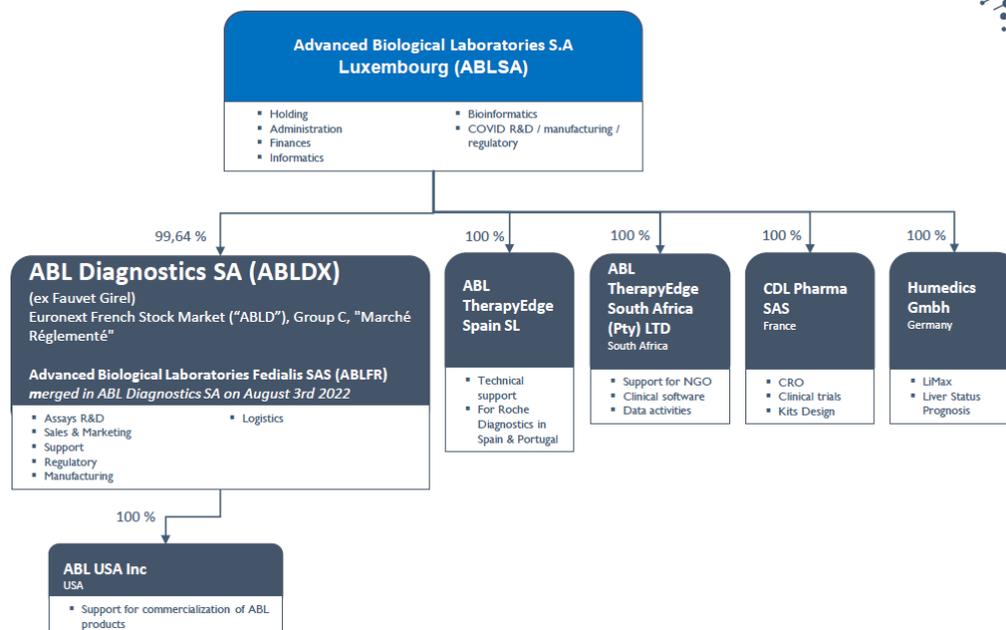
En 2021, commercialisation du test de DIV SARS-Cov-2 et développement et validation du test CRISPRChek® pour SARS-Cov2.

En 2022, ABL France est devenue ABL Diagnostics et cotation sur le marché Midcap d'Euronext Paris. Poursuite de la commercialisation du test de DIV SARS-Cov-2. Commercialisation de deux nouveaux tests marqués CE : pour le séquençage Whole Génome pour VIH, ainsi que pour le génotypage de mycobacterium dans la tuberculose. Octobre 2022 : Certification ISO 13485 du site de Marseille d'ABL Diagnostics.

En décembre 2022, ABL a acquis une société de dispositifs médicaux en Allemagne, Humedics GmbH, qui se consacre à la gestion des patients ayant subi une transplantation du foie et qui ont besoin d'évaluations de la fonction hépatique.

10.2 Organisation

ABL Diagnostics, filiale et seule société cotée du groupe luxembourgeois Advanced Biological Laboratories SA, qui comprend des filiales en Espagne, en Afrique du Sud et en Allemagne. ABL Diagnostics possède elle aussi une filiale aux Etats-Unis, ABL USA Inc., impliquée dans la commercialisation des produits d'ABL Diagnostics sur le continent américain.



10.3 Gouvernance : Management et Comité

La société se compose d'une vingtaine de personnes, avec notamment une force de vente d'une dizaine de collaborateurs, qui participe à la commercialisation de l'ensemble de la gamme de produits d'ABL Diagnostics. Le management est composé principalement de trois responsables :

Dr Chalom Sayada, fondateur et directeur général : médecin formé en partie à l'hôpital Robert Debré, ancien de Roche, fondateur de ACT Gene dans le génotype du Sida, revendu au groupe canadien Visible Genetics dont il prend la direction pour l'Europe pendant deux ans. En 2000, il est co-fondateur d'ABL au Luxembourg, pour développer TherapyEdge un logiciel associant informatique et biotechnologie. Puis c'est la création d'Integrated Therapeutic Systems, (ITS) pour réaliser gérer les données accumulées par les virologues et les cliniciens.

Ronan Boulmé, directeur de la conformité (Qualité et Réglementaire): titulaire d'un DIU en Statistique en recherche clinique, d'un DUT de Data management & Statistics, et plus récemment diplômé d'un DU Data Protection Officer (Paris X), de certificats Blockchain (Université de New-York), Ronan BOULME exerce depuis 2019 les fonctions de Directeur de la Conformité (Governance, Risk and Compliance (GRC) Director) et de Quality Management Representative (QMR) pour les autorités de compétences en lien avec les dispositifs médicaux pour les activités du Groupe ABL, au sein d'ABL FRANCE.

Dimitri Gonzalez, Directeur des solutions diagnostiques : avec 20 ans d'expérience dans le développement et la commercialisation de solutions (logiciels et produits de biologie moléculaire) destinées aux laboratoires de microbiologie, Dimitri est le responsable de la Business Unit Diagnostics du Groupe ABL SA, dédiée au diagnostic clinique et à la médecine personnalisée. Il supervise les équipes de R&D et leurs activités (bio-informaticiens, chercheurs de laboratoire, techniciens, responsables du contrôle qualité, développeurs web), la chaîne d'approvisionnement, le marketing et la commercialisation d'une gamme complète de produits à l'échelle mondiale, tels que des tests de biologie moléculaire CE-IVD pour le génotypage du VIH ou des kits de détection du SARS-CoV-2.

Conseil d'Administration

La présidente du conseil est **Noémie SADOUN** : diplômée de l'université Paris Dauphine en 2017, Noémie Sayada Sadoun, spécialiste de l'Agilité, a notamment la charge de la roadmap du portail d'accès et de la gestion des droits aux applications de Veolia Environnement. Depuis 2017, elle évolue au sein de différentes équipes produites en charge du développement applicatif à destination de l'optimisation des activités en France et à l'International, en tant que consultante puis en tant que membre à part entière de Veolia Environnement en tant que Product Manager. Précédemment, elle a été responsable des test du SI Chorus d'Accenture.

Laure RAFFAELLI : ayant rejoint ABL S.A. en septembre 2019, elle y exerce les fonctions de Chief Financial Officer. Expert-comptable, Laure Raffaelli dispose d'une vaste expérience en matière de comptabilité et de comptabilité financière. Pendant plus de dix ans, elle a accompagné des sociétés de profils divers intervenant dans une pluralité de secteurs.

Deborah SZAFIR : diplômée de la faculté de médecine de Paris Créteil Val de Marne avec 2 ans d'expérience en chirurgie dans des hôpitaux français, britanniques et israéliens en tant qu'assistante de première intervention,

26 juin 2024

ABL Diagnostics

diplômée de HEC (2000) et de l'Advanced Management Programme de l'INSEAD (2016). Elle est actuellement Vice-Président exécutif en charge des Affaires médicales et de la Relation Patients & Consommateurs chez Pierre Fabre. Deborah Szafir, qui a acquis une solide expérience professionnelle internationale à des postes médicaux de haut niveau, apporte sa connaissance de l'industrie pharmaceutique.

Jean-Christophe RENONDIN : Docteur en médecine (Université Paris V Descartes, 1989) et titulaire d'un MBA de l'Amos Tuck School of Business Administration (Darmouth College, 1991), Jean-Christophe Renondin est actuellement Senior Healthcare Manager au sein de l'Oman Investment Authority. Doté d'une vaste expérience dans le domaine du capital-risque et du capital-investissement particulièrement dans le secteur de la santé, il a été Managing Director chez Bryan, Garnier & Co, (2010-2015) et General Partner à la Caisse des Dépôts et Consignations Innovation, dans les domaines de la Biopharma, BioTech, du diagnostic et de la MedTech (2005-2010).

Bertrand AULONG : Docteur en pharmacie retraité, Bertrand Aulong a notamment travaillé à l'Hôpital Foch et à l'hôpital Trousseau. Auparavant, il a été chez ABBOTT Diagnostics France, Responsable des enregistrements des réactifs auprès du Laboratoire National de la Santé, chez ROCHE Diagnostics France, Directeur du département Biologie Moléculaire PCR, Directeur Marketing (Biochimie, Immunologie, PCR), chez Visible Genetics France au BD (Business Development Export) pour les activités de Séquençage VIH, VHC pour les zones : Asie, Afrique du Sud, Égypte, Grèce et chez BIOPEP Montpellier, Directeur des opérations, production et distribution de réactifs d'Hémostase en France.

Carlos FREIXAS : Biochimiste, titulaire d'un Master en Marketing de l'Université de Barcelone (Espagne), Carlos Freixas Romagosa dispose d'une longue expérience dans l'industrie des dispositifs médicaux et de la biotechnologie en Ibérie et en Amérique latine dans les activités commerciales, le marketing numérique et l'innovation. Après avoir commencé son activité chez Boehringer Mannheim, il a exercé différents postes chez Roche, dans le marketing et la recherche.

Synthèse des comptes

Compte de résultats simplifié

31/12 (M€)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Chiffre d'affaires	6,27	8,75	4,88	6,30	6,54	9,81
Achats	1,7	1,5	1,3	1,1	1,1	1,2
Charges de personnel	1,3	1,3	1,3	1,7	1,8	2,7
Autres produits (charges) d'exploitation	2,3	3,3	1,8	2,8	2,9	4,2
EBITDA	1,5	3,3	1,0	0,7	0,7	1,8
Amortissements & Provisions	0,8	0,6	0,1	0,1	0,1	0,1
EBIT	0,7	2,8	0,9	0,6	0,8	1,8
Résultat financier	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Résultat avant impôt	0,7	2,8	0,9	0,6	0,7	1,8
Impôts	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
% Taux d'impôt	40,1%	10,5%	31,2%	51,5%	39,6%	16,2%
Résultat Net Part du Groupe	1,0	3,1	1,2	0,9	1,0	2,1
Nombre d'actions (en million)	16,11	46,94	16,11	16,11	16,11	16,11
BPA (EUR par action)	0,06	0,07	0,08	0,05	0,06	0,13

Bilan – principaux agrégats

31/12 (M€)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
ACTIF						
Immobilisations incorporelles	2,13	2,30	2,45	2,45	2,45	2,45
Immobilisations corporelles	1,22	0,83	0,55	0,55	0,55	0,55
Immobilisations financières	0,03	0,29	0,30	0,30	0,30	0,30
Actif immobilisé	3,38	3,42	3,30	3,30	3,30	3,30
Stocks Marchandise	0,84	0,67	0,76	1,83	2,01	2,21
Avances, acomptes versés/Commandes						
Créances clients	7,21	3,94	4,30	11,40	12,55	13,81
Autres créances	0,00	6,36	6,48	6,48	6,48	6,48
Trésorerie	0,60	1,01	1,55	1,55	1,55	1,55
Actifs courants	8,67	11,97	13,08	21,25	22,58	24,05
TOTAL ACTIF	12,05	15,40	16,37	24,54	25,88	27,34
PASSIF						
Capital	2,10	1,61	1,61	1,61	1,61	1,61
Primes (émission, fusion, apport)	0,00	3,39	3,39	3,39	3,39	3,39
Réserves et résultat consolidé	1,48	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Autres réserves	1,52	1,11	-1,78	-1,32	-0,88	-0,89
Subventions d'investissements	0,96	0,24	0,22	0,22	0,22	0,22
Ecart de réévaluation		0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Résultat de l'exercice précédent à affecter		0,00	1,11	-1,78	-1,32	-0,88
Capitaux propres	6,08	6,75	4,95	2,52	3,43	3,85
Provisions (Risques et Charges)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Emprunts Obligataires	0,88	0,69	1,30	1,30	1,30	1,30
Emprunts bancaires	1,98	1,96	1,72	1,72	1,72	1,72
Avances conditionnées	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Fournisseurs	2,27	4,39	4,25	14,06	15,48	17,03
Dettes fiscales et sociales	0,74	1,23	1,69	3,83	4,22	4,64
Autres dettes	0,07	0,37	0,69	0,69	0,69	0,69
Produits constatés d'avance	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total dettes	5,97	8,65	9,66	21,61	23,42	26,39
TOTAL PASSIF	12,05	15,41	16,41	24,53	25,84	28,34

Tableau des flux de trésorerie – principaux agrégats

31/12 (m€)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Résultat Net	1,0	0,0	3,1	1,2	0,9	1,0
CAF	0,2	-0,1	2,5	1,1	0,8	1,0
Investissements	-0,4	-0,2	-0,3	-0,3	-0,5	-0,7
Variation du BFR	5,0	4,9	1,1	0,7	0,1	-0,4
Flux de trésorerie d'exploitation net	3,2	1,1	12,1	-3,7	-2,2	-2,8

Ratios financiers

31/12 (€m)	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E
Bénéfice net par action	0,06	0,07	0,08	0,05	0,06	0,13
% évolution	-260,5%	2,9%	16,7%	-30,0%	19,8%	104,0%
Capitalisation boursière	48,3	48,3	48,3	48,3	48,3	48,3
Valeur d'entreprise	21,9	94,5	94,6	94,6	94,2	87,9
P/E	-75,3	46,9	45,6	39,0	55,8	46,5
VE / CA	3,5	10,8	19,4	15,0	14,4	9,0
VE / EBE	14,6	28,3	92,4	140,2	140,5	50,2
VE / ROP	31,0	34,0	101,2	161,4	124,1	47,8
Cashflow / CA	3,9%	-1,5%	51,8%	18,2%	11,9%	9,7%
EBIT / CA	11,3%	31,8%	19,1%	9,3%	11,6%	18,7%
RN / CA	16,4%	35,3%	25,4%	13,8%	15,9%	21,6%
Gearing	193,1%	1279,4%	6408,3%	-2954,7%	-128,4%	-205,6%

11 Avertissements importants

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

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

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

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

Détection de conflits d'intérêts potentiels

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

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

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

Date	Opinion	Objectif de cours
26 juin 2024	Initiation de couverture	6,01 €

Répartition des opinions



Avertissement complémentaire

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

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

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

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

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

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