

## miDiagnostics entame les essais

Le louvaniste miDiagnostics, sis dans le BioIncubator, est synonyme de systèmes de mini-diagnostic abordables, mais très précis et rapides, édulcorant le passage en laboratoire. Il extrait le diagnostic hors de la sphère centralisée et opte pour de petites ‘cartes de test’ portables et jetables du type ‘lab-on-chip’.

PAR LUC DE SMET

**M**iDiagnostics s’oriente résolument vers un test PCR ultra-rapide pour la Covid-19 qui prend moins de quinze minutes pour donner un résultat. La société entame ses premiers programmes d’essais avec les utilisateurs finaux en septembre. Les études cliniques sont en cours. Le test doit être sur le marché au plus tard à la fin de Q1 2022. Fondée en 2015 en tant que spin-off d’imec et soutenue dès le départ par l’université américaine Johns Hopkins, la société compte aujourd’hui un peu moins de 120 collaborateurs. Entre-temps, elle a levé 60 et 14 millions d’euros et en avril 58 millions d’euros supplémentaires.

Commercialiser un produit coûte de l’argent. miDiagnostics a l’exclusivité IP pour trois lignes de produits. Le premier est un processeur de micro-image nano fluïdique (sans lentille) qui fournit un hémogramme à partir d’un test sanguin. Il fait la numération de la formule sanguine : les globules blancs et rouges, les plaquettes sanguines, la concentration d’hémoglobine et d’hématocrite. « À terme, nous serons également en mesure de détecter avec un microscope en ligne les cellules tumorales circulantes dans les échantillons sanguins », explique la nouvelle PDG Katleen Verleysen. Cependant, la bonne sensibilité pour les détecter



**miDiagnostics développe un test PCR sur puce de silicium. Le test est effectué avec la simplicité et la rapidité d’un test antigène. La carte de test est lue dans un lecteur intelligent. Ce dernier peut se connecter sans fil à un smartphone, tablette, laptop ... Le diagnostic est prononcé en 9 minutes. (Photo miDiagnostics)**

nécessite des volumes d’échantillons très importants. « Ce n’est actuellement pas compatible avec notre capillaire fluïdique », tempère le CTO Nicolas Vergauwe. Une deuxième gamme de produits est le diagnostic moléculaire. C’est la technologie PCR bien connue, mais ceci de manière ultra-rapide et précise, hors laboratoire, solutions également évolutives. La troisième ligne de produits : les protéines et les petites molécules.

### Et puis, la Covid-19 s’est invitée

La Covid-19 faisant irruption dans notre vie, l’accent se déplaçait vers le développement d’un test PCR extrêmement rapide sur puce. La réaction de

**miDiagnostics a développé une technologie de labo sur puce, avec des micro-canaux et des réacteurs. Elle peut l’utiliser pour diagnostiquer diverses maladies. La puce est livrée sur une carte de test, pas plus grande qu’une carte bancaire. (Photo miDiagnostics)**



### Les investisseurs

Les investisseurs initiaux de miDiagnostics sont Marc Coucke (Alyclo), Michel Akkermans (Pamica), PMV, imec et l’Université Johns Hopkins. En avril 2020, Urbain Vandeurzen et Rudi Pauwels, qui ont donné l’orientation de la feuille de route en R&D, se sont rajoutés à la liste. Dans cette feuille de route, le test complet de numération de la formule sanguine serait prioritaire. Ensuite, il a été décidé de suivre également la piste PCR. miDiagnostics a également un troisième programme en chantier relatif aux protéines aux petites molécules. Il n’est pas actif actuellement pour des raisons de priorité.

polymérisation en chaîne (PCR) amplifie le code génétique pour identifier les virus et les bactéries. « Cela se fera sur une puce de silicium, avec la simplicité et la rapidité d'un test d'antigène mais avec la sensibilité d'un test PCR », stipule Verleysen. Le diagnostic est prononcé en neuf minutes. Le défi technique consistait à développer une telle puce qui soit non seulement compatible avec la biologie, mais qui puisse également permettre l'échantillonnage dans l'environnement familial. « Un test nasal typique se décline par 3 ml de matériel de test. Notre chambre de réaction le fait avec 1 µl ! Comment rendre la puce compatible avec le test nasal et avec l'air expiré ? Comment éviter par exemple que la puce ne soit obstruée. »

Des pourparlers sont en cours pour commercialiser un test respiratoire PCR rapide pour Covid développé par imec. Ce dernier peut également détecter d'autres maladies. L'année dernière, la Flandre a investi deux millions d'euros dans ce projet. Entre-temps, les études cliniques à l'UZ Leuven sont poursuivies par le Prof. Emmanuel André. « Des négociations sont en cours avec Brussels Airport pour le déploiement à la fois du PCR ultra-rapide, ainsi que pour un projet pilote du test respiratoire d'imec. » Des pourparlers sont également en cours avec Singapour et d'autres prospects. « La demande est forte. En effet, la vaccination ne sera pas la seule solution à la pandémie », déclare Verleysen. « De nombreux pays, qui déclarent déjà que le passeport de vaccination est insuffisant, exigent un test PCR que vous ayez déjà été vacciné ou non. Un test d'antigène n'est pas suffisant. Nous y travaillerons encore pendant des années. »

### Diverses gammes de produits

Malgré l'accent mis sur une commercialisation rapide suite à l'opportunité Covid, un test pour la grippe A et B est également en cours et la société est en pourparlers avec la pharma pour une analyse moléculaire hors laboratoire. « Il s'agit en effet de gammes de produits assez diverses », admet Vergauwe. « D'autre part, ils ont beaucoup en com-

mun, notamment le fait qu'ils effectuent des workflows de diagnostic complexes de manière compacte et sans machines. Ils utilisent tous le même principe de capillarité et la puissance de la micro fabrication dans les semi-conducteurs. Nous pouvons arrêter le liquide, le secouer, mesurer le volume, mélanger, diluer ... » En novembre 2019, une collaboration avec la NASA a été annoncée dans laquelle la technologie de puce de silicium de miDiagnostics sera testée dans des environnements 'zéro gravité'. Avant que cela ne soit testé dans l'espace, la technologie sera d'abord évaluée au cours de vols paraboliques. Lorsque ces tests seront concluants, la phase suivante sera l'espace. « Le lecteur peut également être produit à moindre coût. » Le processeur nano fluide peut fonctionner avec de petits échantil-

lons. Il n'est pas nécessaire de faire une prise sanguine. Une piqûre au doigt, une goutte (20 à 25 µl) suffit. « Le sang contient une pléthore de matière. » Un test PCR nécessite naturellement une 'biologie intelligente' et davantage de fonctionnalités dans la puce où a lieu entre autres la préparation des échantillons. « Il s'agit de faire la symbiose entre l'ingénierie et la biologie. Le plus grand défi était la miniaturisation tout en maintenant les performances », stipule Verleysen. L'ensemble du protocole doit être compatible avec le backend. « La biologie n'est pas prédictible. Nous ne pouvons donc pas simuler. Chaque étape a dû être testée empiriquement. Comment se comporte l'échantillon de sang ? » Entre-temps, la société développait bien par tâtonnement ses propres outils de conception et de simulation.



« Nos investisseurs sont toujours 100% flamands. Ce qui est également assez unique pour une entreprise aussi high-tech ayant également l'ambition de devenir un acteur mondial », déclare Katleen Verleysen, PDG du louvaniste miDiagnostics. (Photo Thibaut Blais)

### Qui est Katleen Verleysen ?

La chimiste Katleen Verleysen a obtenu un doctorat en chimie analytique à l'Université de Gand. Elle a effectué un post-doctorat au Medical Center of Duke University (NC, USA). Elle était auparavant PDG de la société belge Pronota et DNameIT. Elle a travaillé chez Serenex (É.-U.), ImmunExpress (É.-U.), Oxford Biodynamics (UK), PharmaFluidics (B) et le Center for Medical Innovation (CMI, B).



« Toutes les gammes de produits miDiagnostics font usage du même principe de capillarité et de la puissance de la micro fabrication dans les semi-conducteurs », stipule le CTO Nicolas Vergauwe. (Photo GF)

Évidemment, il y a plusieurs obstacles à surmonter pour répondre à la diversité des matériaux, des techniques, des procédés ... » Comment contrôler l'échantillon ? Comment produire en masse ? »

### Lab-on-chip : du rêve à la réalité

Les labos sur puce font rêver depuis des décennies. « Le fait qu'ils n'aient pas encore vraiment percé est en grande partie dû au manque de robustesse », soupçonne Vergauwe. Cependant, miDiagnostics a un avantage concurrentiel sur ses pairs. « De nombreuses

universités de premier plan développent d'excellentes conceptions de 'labs on chip' ... Cependant, elles ne bénéficient pas des avantages d'un imec à proximité qui peut fournir des millions d'unités à des fins de recherche, ce qui est unique au monde. » Imec propose une boîte à outils de technologie silicium. « Cela nécessite également des ressources financières. Toutes les entreprises n'ont pas l'opportunité de réunir les fonds nécessaires. Il faut des visionnaires convaincus. Il faut également se constituer une équipe d'experts en la matière dans diverses disciplines. En outre, nos investisseurs sont toujours 100% flamands. Ce qui est également assez unique pour une entreprise aussi high-tech ayant également l'ambition de devenir un acteur mondial », déclare Verleysen. La base de la technologie de miDiagnostics a été créée en 2010 chez imec. L'état d'esprit était d'utiliser une seule technologie dans différents domaines. Les applications ont été co-conçues par l'Université Johns Hopkins : le test PCR rapide, l'enrichissement, la dilution de l'échantillon ...

### Composants

La solution du lab sur puce de miDiagnostics intègre divers composants. Il y a d'une part la puce de silicium, qui guide 'passivement' (forces capillaires) le liquide à travers des micro-canaux pour le test PCR. Cette carte de test est à usage unique. Il y a aussi en plus le lecteur à usages multiples. Ce dernier, qui dispose d'une certaine puissance de calcul (IA), est lié au dossier médical du client. Une connexion sans fil peut être établie avec un smartphone, une

tablette, un laptop ... et le cloud doit apporter une connectivité supplémentaire, une sécurité des données, une authentification ... Le lecteur est un système optique qui fonctionne essentiellement sans lentilles. Il y a une caméra CMOS et une source lumineuse qui balaye une série de longueurs d'onde pour adresser simultanément différentes cibles. Plusieurs faisceaux lumineux peuvent également être utilisés. « C'est la 'fluorescence' qui fait usage de plusieurs couleurs. Une petite lentille peut bien être utilisée pour le test PCR », explique Vergauwe. Une machine d'apprentissage analyse les images. Plusieurs analyses sont possibles avec un seul échantillon. « Multiplexage ! » Des travaux sont en cours sur un test dit 'full panel' qui analyse simultanément divers biomarqueurs.

### Processus complexe

En chemin, des partenaires ont été sélectionnés. Par exemple, miDiagnostics a décidé de faire partie de l'Inception program de NVIDIA en 2019, un programme d'accélérateur virtuel en IA. NVIDIA dispose de puissants GPU, les processeurs graphiques pour le traitement d'image spécifique. Le processus global est complexe. Il faut produire les lecteurs, impliquer les fabricants de puces ... Les dernières négociations contractuelles ont été conclues durant l'été avec les principaux acteurs aux É.-U. « L'ensemble doit être de qualité supérieure. L'on ne peut pas se permettre des solutions dégradées », déclare Vergauwe. Des négociations seraient toujours en cours concernant la chaîne d'approvisionnement des réactifs. ■

### Auto-échantillonnage

Avec un écouvillon nasal, la matière récupérée est plongée dans un tampon d'éluion, un liquide qui détache l'ADN du sorbant/ de la colonne. Une quantité est mélangée à un master mix qui est alors déposée sur la carte. Cette dernière contient une puce en silicium. La carte à puce est lue par un lecteur. « Dans une version ultérieure (d'ici 1 à 2 ans), nous voulons mettre l'écouvillon sur la carte avec une interaction minimale de l'utilisateur », explique le CTO Nicolas Vergauwe. Ensuite, en principe, aucun personnel averti ne sera encore requis. Il s'agit d'instruments de troisième génération que le patient et/ou le prestataire de soins peut utiliser lui-même. « Nous examinons à quel point notre système peut être sensible à l'auto-échantillonnage. »