

# Dossier pour le prix de l'ingénierie du futur pour le projet deeptech EpiLAB

## Le projet : développer un test de diagnostic de la Tuberculose

Chaque année, 10 millions de personnes attrapent la tuberculose. Un tiers de ces nouveaux cas -environ 3 millions- ne sont pas détectés et restent inconnus des organismes de santé. Ces 3 millions de personnes ne reçoivent pas le traitement dont ils ont besoin, et sont extrêmement contagieux. Le danger est double : l'aggravation de la maladie et la transmission de la bactérie. C'est l'une des principales raisons pour lesquelles la tuberculose, bien qu'elle soit curable, fait 1.5 million de victimes chaque année, ce qui en fait la première cause de mortalité infectieuse dans le monde.

En outre, les pays émergents représentent plus de 80 % des 3 millions de nouveaux cas non détectés. C'est pourquoi un test de triage pour la tuberculose, abordable et tout-terrain, est indispensable dans ces pays.

C'est à ce problème de sous-diagnostic que nous souhaitons nous attaquer en exploitant une nouvelle méthode de détection de la tuberculose brevetée. Cette méthode a été découverte par les deux inventrices du brevet avec qui nous travaillons, et repose sur une réaction enzymatique couplée à une détection électrochimique. Ce brevet appartient à la SATT SAYENS, avec qui nous collaborons depuis 3 mois et avec qui nous négocions actuellement la licence. La SATT nous a fourni une lettre d'intention qui nous accorde une exclusivité mondiale pour explorer les modalités d'exploitation de cette invention nous est accordée.

L'objectif est de développer ce test de triage et de l'industrialiser. Nous commencerons par valider les performances de la méthode, puis nous devons effectuer une phase de R&D sur le produit et sur le protocole. Enfin, des études cliniques seront indispensables.

## Objectifs et ambitions du projet :

Comme nous avons pu le voir avec le Covid 19, la lutte contre une maladie ne repose pas uniquement sur le traitement : il faut d'abord détecter les malades, et ce n'est ni aisé ni bon marché. Ce problème de détection des cas est fortement accentué par la localisation d'une majorité des cas dans des pays sous-développés, et donc par la difficulté d'accès des habitants à des infrastructures de santé.

Avec la stratégie mondiale "End TB", l'Organisation mondiale de la santé a pour objectif d'éradiquer la tuberculose d'ici 2035. C'est donc dans la lignée de cette volonté globale que nous souhaitons exploiter la nouvelle méthode de détection de la tuberculose afin de mettre au point un test de triage répondant aux besoins des pays les plus touchés par la maladie. Nous souhaitons accompagner les ONGs et autres instances de santé dans leurs campagnes de diagnostic et leur permettre de détecter les cas manquants.

Notre ambition est donc d'apporter un des éléments clés manquant à l'éradication de la tuberculose qu'est un test de triage abordable et nomade.

## Un besoin criant de nouveaux tests

### Les 4 profils de produits cibles à haute priorité

Commençons par noter que l'OMS a identifié en 2014 quatre profils de produits cibles à hautes priorités afin d'aligner les besoins des utilisateurs finaux sur les objectifs et les spécifications à respecter par les développeurs de tests. Quatre produits cibles ont donc été jugés hautement prioritaires :

- un test capable de détecter toutes les formes de tuberculose en identifiant des biomarqueurs ou des biosignatures caractéristiques : le test biomarqueur

- un test rapide de résistance aux antituberculeux, pour sélectionner la thérapie adaptée : le test rapide DST (drug-susceptibility testing)

- un test simple et peu coûteux ne nécessitant pas de personnel qualifié, pour identifier les personnes qui ont besoin d'un test supplémentaire : le test de triage

- un test pour remplacer la microscopie, le test le plus utilisé dans les pays en développement, mais obsolète par rapport aux tests existants : le test remplaçant de la microscopie

À ce jour, aucun test de triage n'approche les spécifications requises par l'OMS, et 100 millions de tests microscopiques sont encore réalisés chaque année. Nous souhaitons donc répondre à ces deux besoins avec notre test.

## Les 4 marchés adressables

Nous avons identifié 4 marchés que nous souhaitons adresser.

Notre première ambition est d'intégrer notre test dans les marchés des deux profils de produits cibles évoqués plus haut :

1. Le marché du test de triage : valeur estimée à US\$ 250 millions
2. Le marché du remplacement de la microscopie : valeur estimée à US\$ 130 millions

Le 3<sup>ème</sup> marché est celui du complément du test Xpert. Le test Xpert MTB/RIF est porté par l'OMS depuis 2010. Il est déployé dans le monde entier, et est financé à 80 % par TheGlobalFund dans les pays éligibles. Bien que ses performances soient très compétitives, ce test est coûteux et nécessite un personnel qualifié et des infrastructures. Nous avons pour objectif d'atteindre un prix de vente 10 fois inférieur à ce test. De plus, il n'est pas bien intégré dans l'environnement de travail des biologistes. Certains d'entre eux nous ont donc exprimé le besoin de le compléter par un test comme le nôtre qui serait mieux intégré dans leur environnement de travail. Ils pourraient utiliser notre test pour une phase de triage et utiliser Xpert uniquement après notre test de triage. En outre, cela permettrait de réduire de moitié les coûts de diagnostic de la tuberculose.

3. Le marché du complément du test Xpert : valeur estimée à US\$ 75 millions

Le 4<sup>ème</sup> marché est celui de la migration : la nécessité de diagnostiquer la tuberculose de manière simple et peu coûteuse existe également pour les ONG ou les institutions internationales (par exemple l'OIM) qui aident les migrants. Pour s'installer dans de nouveaux pays, il faut un dossier médical, et avec la récente recrudescence de la tuberculose dans les pays européens, un dépistage de la tuberculose avant l'entrée sur n'importe quel territoire semble primordial. Nous sommes convaincus de pouvoir aider ces organisations en leur fournissant notre test de triage.

4. Le marché de la migration : nous travaillons encore à l'estimation de sa valeur.

Sources :

- Rapport mondial sur la tuberculose 2019. Genève : Organisation mondiale de la santé
- Remplacer la microscopie à frottis pour le diagnostic de la tuberculose : quel est le potentiel de marché ? Eur Respir J. 2014;43(6):1793-6. Kik SV, Denkinger CM, Chedore P, Pai M.
- Diagnostic de la Tuberculose : Demande mondiale et marché potentiel, Genève : Organisation mondiale de la santé

## Un impact global

Pour nous, un des points essentiels de ce projet est l'impact qu'il peut avoir. Nous avons essayé d'identifier les bénéficiaires d'un test de triage pas cher, et avons fait ressortir 5 niveaux :

- Les 1<sup>ers</sup> bénéficiaires sont les malades atteints de la tuberculose dans les pays en développement et leur famille. En effet, les diagnostiquer permettra de les guérir d'une part, et d'éviter la transmission de la maladie autour d'eux d'autre part.
- Les 2<sup>èmes</sup> bénéficiaires sont les instances de santé et ONG qui ont pour mission de diagnostiquer la tuberculose et de traiter les malades. Notre test leur permettra :
  - de réduire les coûts
  - de déployer des campagnes de diagnostic plus larges et dans des zones inaccessibles jusque là
  - de mieux répondre à leur mission en leur fournissant un outil qui leur manquait
- Les 3<sup>èmes</sup> bénéficiaires sont ceux du marché de la migration. Les ONG qui aident à la migration auront elles aussi un nouvel outil pour les aider. Les migrants, plus indirectement, bénéficieront du test, puisqu'il réduira les coûts et simplifiera le processus, et permettra par exemple de prendre en charge des plus grands groupes.
- Les 4<sup>èmes</sup> bénéficiaires sont les biologistes qui effectuent les tests de la tuberculose. Pour les raisons citées au-dessus, notamment la mauvaise intégration du test Xpert très répandu, les biologistes bénéficieront de notre test à biologie protéique plutôt que d'autres tests à biologie moléculaire.
- Un dernier niveau de bénéficiaire peut être la société au sens large. En effet, la réduction des coûts permettrait de placer ces fonds dans d'autres domaines. La tuberculose a aussi des conséquences économiques néfastes aux niveaux locaux mais aussi à des niveaux plus globaux. C'est la raison pour laquelle le 3<sup>ème</sup> Objectif de développement durable des Nations Unies (ODD) est l'accès à la santé.

## Les étapes d'avancement prévues

La stratégie que nous élaborons repose sur différents jalons. Notre roadmap a été élaborée, surtout sur la temporalité, en demandant conseils à des entrepreneurs, des biologistes, des médecins, etc., qui ont une expertise sur les différentes étapes développées ci-dessous.

**Étape 1, septembre 2020 : création de l'entreprise et reprise la recherche effectuée par les deux inventrices.** Aujourd'hui, l'échéance qui nous limite le plus est celle de la validation du protocole et des performances scientifiques (finalement savoir la précision de notre test). Ces performances définiront notre marché, notre potentiel impact, et nous permettront de passer à la phase d'études cliniques. Elles nous donneront les informations précises qui permettront de d'échanger plus concrètement avec les différents acteurs et prospects. Selon notre équipe scientifique qui élabore actuellement le protocole, nous serons capables d'avoir ces premiers résultats en 2-3 mois.

Lorsque nous avons commencé à travailler sur le projet en début de confinement, cette question était la plus limitante et nous avons donc concentré une partie de nos efforts sur l'examen des possibilités. La difficulté venait de la nécessité de travailler en laboratoire P3, peu disponibles et très chers pour y accéder.

Finalement à la suite d'échange avec Pr. Emmanuelle Cambau, infectiologue à l'hôpital Lariboisière et responsable du CNR des Mycobactéries, nous avons imaginé une sous-traitance de notre première partie de R&D au CNR. Après plusieurs conversations avec le CNR et nos équipes de recherches, le CNR a donné un accord favorable pour la sous-traitance de notre produit dans leurs laboratoires. Nous sommes aujourd'hui en cours de rédaction d'un contrat de sous-traitance.

Cette première partie de cette sous-traitance pour valider le protocole et les performances scientifique est selon nous le principal frein. La sensibilité atteinte à la fin de cette partie va considérablement préciser notre impact et le potentiel de notre test.

**Étape 2, janvier 2021 : début de la phase de R&D**, grâce à la validation de notre protocole. Cette R&D est divisée en deux parties : les études cliniques et le développement produit. Nous travaillons avec des pharmaciens industriels, des médecins et des biostatisticiens pour développer notre étude clinique. Nous imaginons deux phases pour cette étude : une première avec des échantillons du CNR, et une seconde avec des échantillons des populations cibles. Pour le développement du produit, nous recruterons un responsable développement produit qui se concentrera sur la biosécurité de notre dispositif et sur la future industrialisation de nos tests.

**Étape 3, décembre 2021 : présentation de notre prototype et des premiers résultats à l'OMS.** Cette étape intervient avant la fin de la phase de R&D, pour adapter la suite de cette phase. Nous recruterons également un représentant commercial, un lobbyiste qui connaît l'écosystème des ONG et les autorités sanitaires nationales et internationales. Il sera notre force de vente et atteindra les décideurs grâce à son expérience et à ses relations.

Avec notre prototype, nous voulons participer à une première campagne de diagnostic et aller recueillir les retours sur terrain. Nous imaginons cette campagne en 2022, encore une fois avant la fin de la R&D, pour prendre en compte les retours.

**Étape 4, septembre 2022 : Marquage CE, phase de réglementation.** Lorsque notre produit sera prêt, nous devons le valider auprès des organismes de réglementation.

**Étape 5, janvier 2023 : production et premières ventes.** Même si notre produit n'est pas complètement validé par les organismes de réglementation, nous pourrions vendre notre test en 2023.

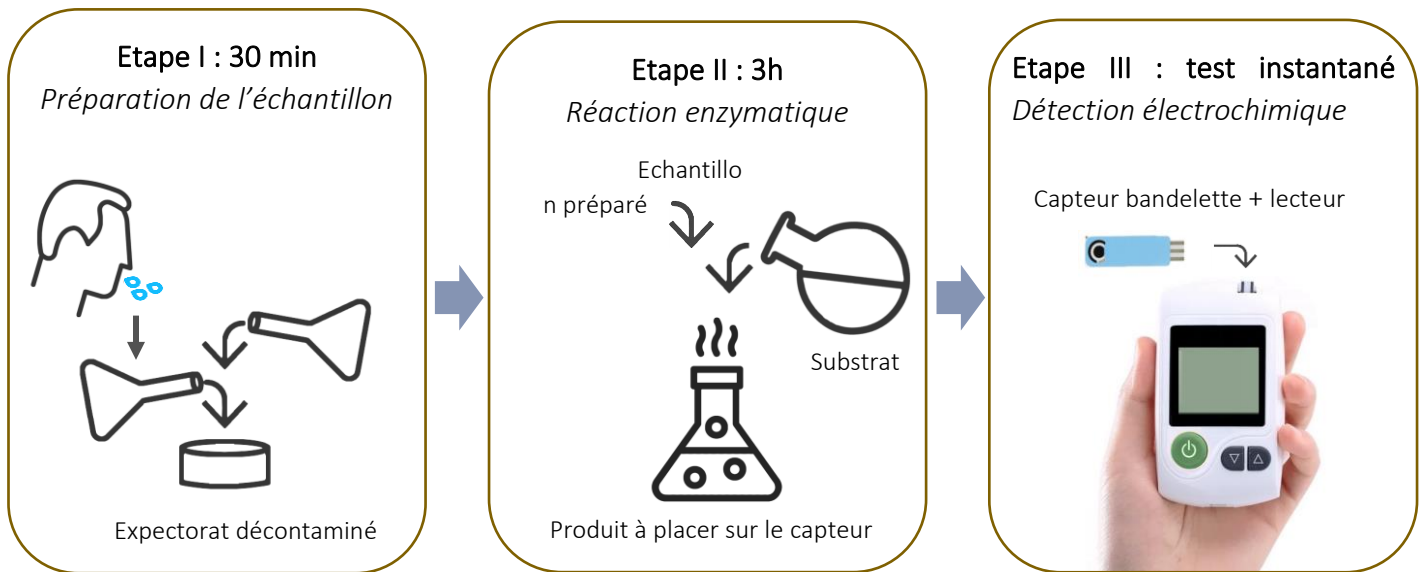
**Étape 6, 2023 : Industrialisation du produit.** Une fois le produit validé par les agences réglementaires et par une première campagne de diagnostic, nous devons l'industrialiser si nous voulons pénétrer les marchés décrits. Pour cela, nous pourrions soit l'industrialiser nous-mêmes et nous

## La technologie et le produit

La technologie est un nouveau procédé de détection par analyse d'expectorat basé sur 3 étapes :

1. Préparation de l'échantillon à analyser. C'est une étape classique dès que l'on souhaite analyser un expectorat : on le fluidifie et on le décontamine.
2. Réaction enzymatique. Le substrat de cette réaction est en fait le cœur de la technologie, il a été découvert par Elodie Barbier. Si des mycobactéries M. Tuberculosis sont présentes, le substrat réagit et un produit apparaît. Le produit et le substrat ont deux pics électrochimiques très distincts et il est donc simple de détecter la présence de l'un ou l'autre. C'est ce qui rend l'étape 3 possible.
3. Détection électrochimique. C'est la deuxième partie du brevet et c'est cette détection qui rend le brevet si intéressant. En effet l'électrochimie est une technologie très peu couteuse et simple à déployer car l'appareillage est minime. Le lecteur électrochimique si dessous est en fait un glucomètre : une goutte

de sang est mise sur la bandelette et la quantité de glucose est détectée par électrochimie. Une bandelette coute 1\$ et un lecteur entre 20\$ et 100\$.



Le produit que nous souhaitons développer est un kit avec un lecteur électrochimique et les consommables pour faire quelques centaines de test. Chaque test serait alors en fait composé de deux consommables :

- Un dispositif à 3 compartiments :
  1. Le premier pour récolter l'expectorat
  2. Le deuxième dans lequel les réactions de préparation auront lieu
  3. Le troisième dans lequel la réaction enzymatique aura lieu
- Une bandelette de détection électrochimique : on dépose une goutte du produit de la réaction dessus puis on insère la bandelette dans le lecteur qui affiche une concentration en mycobactéries M. Tuberculosis.