

# Programme commun de recherche en génie biomédical 1999-2002

jeudi 10 octobre 2002

Université de Lausanne, Dorigny

Présentation des résultats finaux

► dossier de presse

Communiqué de presse .....	3
Génie biomédical lémanique: une collaboration qui réussit .....	5
Projet MICRO-DIAG: nouvelles techniques microscopiques pour l'imagerie fonctionnelle des cellules et des tissus vivants et pour le diagnostic médical.....	7
Limiter les complications neurologiques lors d'opérations cardio-vasculaires .....	9
ZeptoCHIP: le diagnostic rapide sur micro-puce des maladies infectieuses .....	11
Enregistrer le cerveau en activité: les avancées d'une technique combinée .....	13
Traitement et diagnostic transcutanés .....	15
Réduire les risques d'une intubation trachéale .....	17



## Génie biomédical lémanique: une collaboration fructueuse

L'EPFL, les Universités et les Hôpitaux universitaires de Genève et Lausanne ont présenté jeudi 10 octobre 2002 les résultats du programme commun de recherche en génie biomédical lancé en 1999. Les travaux des six groupes de chercheurs ont abouti à des progrès médicaux et scientifiques significatifs.

Formées de spécialistes issus de domaines scientifiques distincts, les équipes sélectionnées ont développé des techniques médicales ainsi que des instruments de diagnostic et d'intervention chirurgicale. Combinant leurs talents et connaissances scientifiques spécifiques, ces ingénieurs, cliniciens et scientifiques ont également innové dans les approches thérapeutiques.

Leurs travaux ont abouti aux résultats suivants:

- une nouvelle méthode d'imagerie médicale en 3-D par voie non invasive appliquée à des lésions cellulaires;
- une surveillance par ultrasons de l'aorte et des carotides permettant d'éviter des complications neurologiques lors d'opérations cardio-vasculaires;
- une identification rapide par micro-puce des principales bactéries responsables d'infections;
- une meilleure compréhension du fonctionnement du cerveau humain grâce à des images de l'activité cérébrale en temps réel;
- une technique non invasive de transport transcutané de molécules pour le traitement de maladies chroniques;
- un traitement des matériaux utilisés pour les intubations trachéales pour diminuer les risques d'infection.

L'ambition de ce Programme de trois ans (1999-2002) était de regrouper et mettre en valeur les hautes compétences des chercheurs lémaniques et de tirer parti de la complémentarité de leurs travaux. Le budget total attribué par les cinq institutions se montait à 9 millions de francs.

La formule du Programme commun, entamée en 1992 – par des projets UNIL-CHUV-EPFL 1992-1998 – et élargie aux institutions genevoises en 1999, prend fin après dix ans de coopération intensive et fructueuse. L'élan est donné. Les chercheurs, cliniciens ou ingénieurs des cinq partenaires ont démontré par leurs travaux l'excellence scientifique de la région lémanique dans le domaine du génie biomédical et leur esprit d'ouverture et d'innovation.

*Des images haute définition relatives à ce programme peuvent être téléchargées à partir du site internet [www.unil.ch/cav/biomed/](http://www.unil.ch/cav/biomed/)*



## Génie biomédical lémanique: une collaboration qui réussit

Le Programme commun de recherche en génie biomédical associant l'EPFL, les Universités et les Hôpitaux universitaires de Genève et Lausanne depuis octobre 1999, arrive à son terme. En conjuguant leurs moyens et leurs complémentarités, les cinq institutions ont eu pour objectif de stimuler la réalisation de projets de recherche interdisciplinaires à même d'engendrer des progrès médicaux importants.

Les six projets qui ont constitué le programme commun résultent d'un appel d'offres qui a suscité 47 propositions, sous forme d'esquisses, puis 16 requêtes complètes soumises à des expertises scientifiques internationales. Les six projets sélectionnés ont été financés paritairement par les institutions pour un total de 9 millions de francs. Les résultats du programme, publiés dans la littérature scientifique, sont communiqués aujourd'hui à la population et aux autorités qui ont soutenu cette collaboration ambitieuse.

Signalons particulièrement :

- le raccourcissement spectaculaire du temps nécessaire pour identifier les bactéries responsables des maladies infectieuses avec, à la clé, la commercialisation de la puce ZeptoCHIP dans l'industrie du diagnostic
- les progrès accomplis pour réduire les complications neurologiques de la chirurgie cardio-vasculaire et pour réduire les risques de pneumonie de patients intubés.
- le développement de techniques noninvasives dans la caractérisation de tissus vivants altérés et pour la mesure de la glycémie
- les nouvelles connaissances acquises sur la localisation des fonctions dans le cerveau; le projet a débouché sur la création d'un réseau de recherche en imagerie fonctionnelle.

Ne passons pas sous silence l'importance de ces recherches pour la formation des doctorants et des assistants. Notre reconnaissance va vers tous ceux et celles qui ont donné le meilleur d'eux-mêmes pour atteindre ces résultats remarquables.

La formule des «Programmes communs de recherche en génie biomédical», (UNIL, EPFL, CHUV de 1992 à 1998, puis les mêmes institutions plus UNIGE et HUG de 1999 à 2002) prend fin après 10 années de coopération. Elle a prouvé que la collaboration inter-institutionnelle, poussée par l'initiative des chercheurs, tirée par la mise à disposition de fonds, filtrée par l'exigence de qualité, conduit à des résultats exceptionnels et amène chacun à se dépasser. Dans cette aventure, les difficultés inhérentes aux différences des cinq institutions, de par leurs propres systèmes administratifs, juridiques et politiques, sont restées inaperçues. Témoignons ici de l'esprit d'ouverture dont ont fait preuve les responsables académiques et leurs administrateurs.

L'avenir du génie biomédical est assurément dans la coopération régionale et internationale; accordons-lui les moyens nécessaires.

*Prof. Jean-Jacques Paltenghi  
Président du Comité de gestion (1992-2002)*



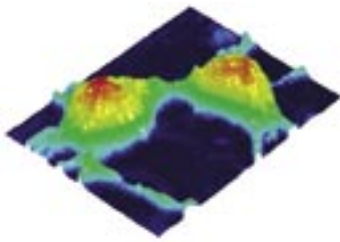
## Projet MICRO-DIAG: nouvelles techniques microscopiques pour l'imagerie fonctionnelle des cellules et des tissus vivants et pour le diagnostic médical

Une détection précoce des lésions minimales permet d'améliorer de façon significative le pronostic des maladies qui en découlent et qui échappent souvent à nos moyens thérapeutiques, dès que les lésions initiales ont pris quelque ampleur. La méthode d'imagerie cellulaire et tissulaire mise au point dans le projet «Micro-Diag» offre des perspectives uniques dans l'étude en temps réel des cellules et tissus vivants.

La plupart des maladies qui, par leur fréquence et leur gravité, ont un impact important sur la santé de nos populations, résultent d'un fonctionnement anormal des cellules et des tissus de l'organisme. Pour développer des stratégies thérapeutiques ciblées, il est indispensable de comprendre la pathogenèse initiale de ces maladies. Il est donc capital d'identifier les premières altérations morphologiques et fonctionnelles des tissus et des cellules.

### Etapes de la recherche

L'Institut d'imagerie et d'optique appliquée de l'EPFL a élaboré une nouvelle méthode d'imagerie cellulaire et tissulaire appelée «Microscopie Holographique Digitale»; développée à l'Institut de physiologie de l'UNIL pour l'étude de cellules vivantes, elle est appliquée pour observer et caractériser l'histo-architecture du tissu cérébral. Des images tridimensionnelles de neurones en culture (voir figure ci-contre) ont pu être obtenues avec une très grande résolution dans l'axe de l'observation (quelques dizaines de nanomètres). Des mouvements réversibles de très faible amplitude, traduisant l'effet de l'administration de faibles quantités du neurotransmetteur glutamate, ont été mis en évidence. Grâce à la grande rapidité de l'acquisition des images en 3 dimensions, la technique ainsi mise au point offre des perspectives uniques dans l'étude en temps réel des cellules et tissus vivants.



Représentation tridimensionnelle de deux neurones vivants, obtenue par microscopie holographique digitale (dimensions du corps neuronal : environ 10 micromètres en largeur et 7 micromètres en hauteur)

### Résultats

Cette méthode d'imagerie est parfaitement non invasive et ne nécessite aucune préparation particulière, ni aucun produit de contraste. Adaptée au suivi des cellules et tissus en culture durant une longue période, elle permet l'étude des facteurs de croissances, de dégénérescence et de mort cellulaire (apoptose).

L'industrie pharmaceutique est très intéressée au développement de ces nouvelles méthodes de diagnostic.

#### • pour les lésions du tissu nerveux

Cette méthode est notamment utilisée pour analyser les atteintes à la gaine protectrice des tissus nerveux et les modifications de l'histo-architecture des neurones. On espère trouver ainsi l'une des clés de la compréhension des maladies neurodégénératives, permettant du même coup le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Au Service de neurochirurgie du CHUV, les chirurgiens sont, quant à eux, désireux de mettre au point la détection sur le champ opératoire d'éventuelles lésions cérébrales causées par une tumeur, un œdème cérébral ou un foyer épileptique. Dans ces cas, la

délimitation précise de la zone pathologique est d'une importance cruciale pour le succès de l'intervention neurochirurgicale.

• **pour les lésions du tissu épithélial**

Les cellules épithéliales recouvrent notre organisme, tapissent toutes ses surfaces internes et forment toutes ses glandes endocrines et exocrines.

Un grand nombre de pathologies et la plupart des cancers dérivent de tissus épithéliaux qui recouvrent les parois internes des organes et forment les glandes endocrines et exocrines. C'est le cas, par exemple, des ulcères gastro-duodénaux, mais aussi du diabète et de l'artériosclérose (atteintes de l'endothélium vasculaire). Cette problématique est traitée à l'Institut de morphologie de la Faculté de médecine de l'Université de Genève et à la Division des urgences médico-chirurgicales du Département de médecine interne de l'HUG.

Une nouvelle méthode pour la détection non invasive de lésions épithéliales, basée sur la mesure des propriétés optiques des tissus à l'aide d'une micro-sonde, a été mise au point à l'Institut d'imagerie et d'optique appliquée et a été employée en laboratoire et en clinique pour caractériser les tissus épithéliaux chez l'animal et chez l'homme. Cette approche s'est avérée performante notamment pour observer des altérations minimales de la peau chez la souris et, chez l'homme, lors d'un examen endoscopique de routine : les effets de gastrites sur les propriétés optiques de la muqueuse gastrique ont pu être clairement démontrés et comparés à l'examen histologique.

Les travaux effectués dans le cadre de ce projet «Micro-Diag» ouvrent des perspectives importantes et attractives en matière de diagnostic cellulaire et tissulaire. Ils apportent des réponses aux besoins précis du physiologiste, du médecin, du chirurgien ou encore du pharmacologue.

Les méthodes d'imagerie dite «de cohérence» telles que la microscopie holographique digitale (ou micro-holographie) - basées sur l'étude de la propagation cohérente des photons dans les tissus - ont permis l'observation détaillée et en temps réel de la morphologie des tissus, jusqu'à une échelle cellulaire, et ceci sans préparation particulière de l'échantillon. Ces méthodes non invasives, ne nécessitent pas le prélèvement (biopsie) ou la destruction des tissus et permettent leur observation prolongée, notamment en culture et, dans un organisme vivant, elles ouvrent la voie au diagnostic par voie mini-invasive, clef des thérapies de demain.

**Partenaires**

*Prof. René-Paul Salathé, Institut d'imagerie et d'optique appliquée, Département de micro-technique, EPFL, chef du projet*

*Tél. 021 693 33 38, rene.salathe@epfl.ch*

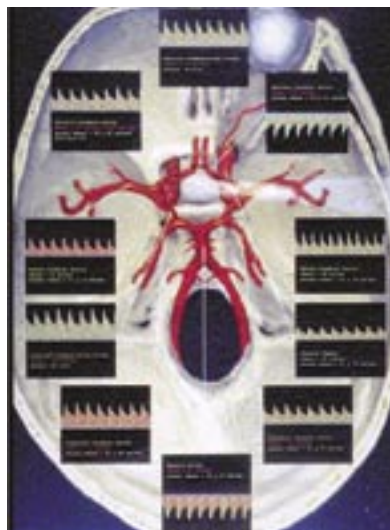
- Institut de physiologie, Faculté de médecine UNIL, Prof. Pierre Magistretti
- Département de morphologie, Faculté de médecine UNIGE, Prof. Paulo Meda
- Département de médecine, Division des urgences médico-chirurgicales, HUG, Dr Bernard Vermeulen
- Service de neurochirurgie, CHUV, Prof. Jean-Guy Villemure
- Institut d'imagerie et d'optique appliquée, EPFL, Dr Christian Depeursinge.



## Limiter les complications neurologiques lors d'opérations cardio-vasculaires

Lors d'opérations de chirurgie cardio-vasculaire, il peut arriver que des fragments de cholestérol, de fibrine ou de plaquettes se détachent de l'aorte ou des carotides et bouchent des artères du cerveau. La méthode développée dans ce projet vise à détecter ces incidents et éviter des complications neurologiques.

Malgré les progrès considérables de la chirurgie cardio-vasculaire, le cerveau reste l'organe responsable des complications les plus fréquentes et graves de cette chirurgie qui représente 1,5 million d'opérations par an dans le monde. La plupart des complications neurologiques (accidents vasculaires cérébraux ou troubles neuropsychologiques impliquant une baisse de la concentration, de l'attention, de la mémoire et du jugement) sont causées par des embolies, c'est-à-dire des fragments de cholestérol, de fibrine et de plaquettes qui se détachent de l'aorte ou des carotides et bouchent des artères du cerveau. Le but de ce projet a été de travailler sur ces embolies dans différentes situations de chirurgie cardio-vasculaire.



Doppler transcrânien

### Etapes de la recherche

Pour atteindre ce but, la recherche a été structurée en trois étapes:

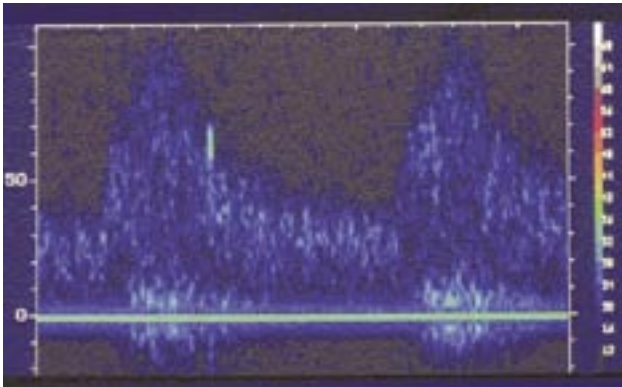
- Identification et classification des différents signaux emboliques enregistrés par le Doppler transcrânien (une méthode utilisant les ultrasons), provenant des embolies solides ou gazeuses circulant dans les artères du cerveau.
- Etude du bénéfice pour le patient de cette classification en termes de réduction des complications neurologiques.
- Tentative d'identifier les plaques des carotides susceptibles de se décrocher et de partir vers le cerveau.

### Résultats

Quatre résultats significatifs ont été dégagés pour la chirurgie des carotides:

- Les embolies sont plus nombreuses durant trois phases précises de l'opération: la dissection de la carotide, le clampage (réouverture de la carotide) et la phase post-opératoire.
- Les embolies sont plus nombreuses durant la phase pré-opératoire chez les patients ayant subi une attaque cérébrale à cause d'une sténose (réduction du diamètre de la carotide), la dissection de la carotide et la phase post-opératoire, en comparaison avec les patients qui ont eu une sténose mais sans attaque cérébrale.

- Chez les patients qui ont eu des complications neurologiques durant l'intervention: le nombre total d'emboles (la «charge») et le nombre d'emboles solides sont nettement plus élevés durant toute la durée de l'intervention.
- Pour identifier les plaques carotidiennes à risque, l'équipe a conçu un système semi-automatique pour mesurer l'épaisseur du capuchon fibreux qui recouvre les plaques des carotides. En effet, un capuchon fibreux mince est susceptible de se fragmenter et de libérer le contenu de la plaque vers le cerveau.



Signal embolique

Les nouveaux outils diagnostiques développés par ce projet sont susceptibles d'améliorer les techniques opératoires. La détection et la classification des signaux emboliques par le Doppler trans-crânien et la mesure du capuchon fibreux des plaques carotidiennes permettent au chirurgien de prendre de nouvelles stratégies de prévention des complications neurologiques telle qu'une modification de la technique opératoire, la mise en place d'un filtre aortique, et l'utilisation d'agents neuroprotecteurs.

#### Partenaires

**Dr Gérald Devuyst, Service de neurologie, CHUV, chef du projet**  
Tél. 021 944 12 25, [Gerald.Devuyst@chuv.hospvd.ch](mailto:Gerald.Devuyst@chuv.hospvd.ch)

- Service de chirurgie cardio-vasculaire, CHUV, Prof. Ludwig von Segesser, Dr Patrick Ruchat
- Service de neurologie; CHUV, Prof. Julien Bogousslavsky, Prof Paul-André Despland
- Clinique de chirurgie cardio-vasculaire, HUG, Prof. Bernard Faidutti, Prof. Afksendyios Kalangos
- Laboratoire de traitement des signaux, EPFL, Prof. Murat Kunt, Dr Jean-Marc Vesin, Dr Jean-Philippe Thiran
- Institut de physique de la matière condensée, UNIL, Prof. Giovanni Dietler
- Département de physique théorique, UNIGE, Prof. Michel Droz.

## ZeptoCHIP: le diagnostic rapide sur micro-puce des maladies infectieuses

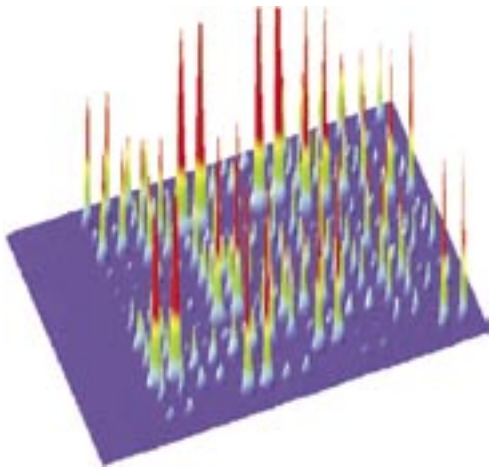
La micro-puce développée dans ce projet identifie en moins de huit heures les principales bactéries responsables d'infections. Ce nouveau système de détection permet un diagnostic plus rapide, réduit les coûts et diminue l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Ces micro-puces «ZeptoCHIP» seront commercialisables dans l'industrie du diagnostic clinique à grande échelle.

Les infections bactériennes sont encore aujourd'hui une cause très importante de maladies et de mortalité au sein de la population. Afin de traiter correctement une infection, un diagnostic microbiologique (identification des bactéries responsables) est nécessaire pour choisir un traitement antibiotique approprié. Les bactéries isolées à partir de prélèvements sont ensuite identifiées par divers tests nécessitant leur mise en culture. En général, ces techniques «classiques» exigent plusieurs jours avant l'identification finale. Pendant ces quelques jours, les cliniciens doivent traiter le patient avec un antibiotique à large spectre. Ce type d'approche a pour conséquence un coût élevé et favorise l'émergence de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques.

Grâce aux nouvelles techniques génomiques, d'énormes progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années dans l'analyse des gènes bactériens. Actuellement, la technique génomique la plus prometteuse est basée sur le dépôt de mini-séquences d'ADN ou ARN (acides nucléiques) sur des micro-surfaces appelées «chips» ou «puces», rappelant les chips d'un ordinateur.

Avec la création d'un nouveau produit basé sur des micro-puces, on peut détecter, en moins de huit heures, les bactéries responsables d'infections et fournir au médecin des informations précises sur l'identité et la sensibilité de l'agent infectieux.

Cette technique s'effectue en trois temps. A partir de prélèvements de sang, crachat, urine, etc., on extrait les acides nucléiques des bactéries présentes (séquences bactériennes) et on les rend fluorescents. On dépose ensuite les séquences bactériennes sur la micro-puce constituée d'une multitude de cases, contenant chacune un capteur reconnaissant une séquence bactérienne unique. La mise en contact des séquences bactériennes avec les capteurs de la puce les rend fluorescentes. Un logiciel spécifique traduit ensuite l'image obtenue en identifiant la/les bactéries en cause.



### Etapes de la recherche

Cinq groupes ont étroitement collaboré à la création de ce nouvel outil:

- Le groupe des Prof. Schrenzel et Lew (HUG) a identifié les séquences génomiques représentatives des espèces bactériennes infectieuses pour l'homme et, après sélection des sondes, les a incorporées sur des micro-puces. Ce groupe a également développé des méthodes pour l'extraction et la purification rapide des acides nucléiques bactériens

(ADN ou ARN) ainsi que des protocoles d'hybridation facilement utilisables dans un laboratoire.

- Les groupes des Prof. Schlegel et Schrenzel, UNIGE, ont analysé les images générées par le système de détection. Ils ont ainsi développé un système informatique d'analyse d'images qui permet à l'ordinateur de reconnaître des agents infectieux, comme on le ferait à partir de photographies d'identité.
- La firme Zepto-Sens A.G. (Witterswil) a développé et a fourni une plate-forme technologique (Zepto-Reader) permettant la détection d'acides nucléiques avec une sensibilité cent fois plus grande que les meilleurs systèmes disponibles. Avec les sondes fournies, Zepto-Sens a produit 500 ZeptoCHIPs (micro-puces) pour le diagnostic d'infections bactériennes, qui sont actuellement en cours d'évaluation aux HUG.
- Les groupes des Prof. Vogel et Mutter (EPFL et UNIL) ont développé des nouvelles méthodes encore plus sensibles en emprisonnant les sondes dans des gouttes de lipides (vésicules) pour ainsi fournir un signal encore plus intense. Toujours dans le souci d'améliorer la sensibilité du système, le groupe du Prof. Lasser (EPFL) avec ses connaissances en optique, a travaillé sur la plate-forme Zepto-Reader en améliorant les sources d'émission laser pour la lecture des micro-puces.

#### Résultats

Aujourd'hui, l'identification par micro-puce permet de diagnostiquer plus de 80% des infections sévères dues aux vingt espèces bactériennes les plus importantes. Ainsi, avec un Zepto-Reader déjà mis sur le marché et des micro-puces en voie d'évaluation, il sera possible d'obtenir un produit commercialisable très sensible et donc permettant un diagnostic précoce. L'introduction du ZeptoCHIP dans l'industrie du diagnostic clinique permettra d'accéder à un marché mondial estimé à plusieurs dizaines de milliards de dollars par an.

A plus long terme, en utilisant les nouvelles sondes fluorescentes et les nouveaux systèmes optiques développés dans le cadre de ce projet, une nouvelle génération d'outils diagnostiques pourra être mise au point, permettant de détecter une ou de très rares bactéries dans un échantillon clinique, ce qui représente un gain de sensibilité et donc de temps par rapport aux techniques actuelles.

#### Partenaires

*Prof. Daniel Lew, Division des maladies infectieuses, HUG, chef du projet*

*Tél. 022 372 98 00, Daniel.Lew@hcuge.ch*

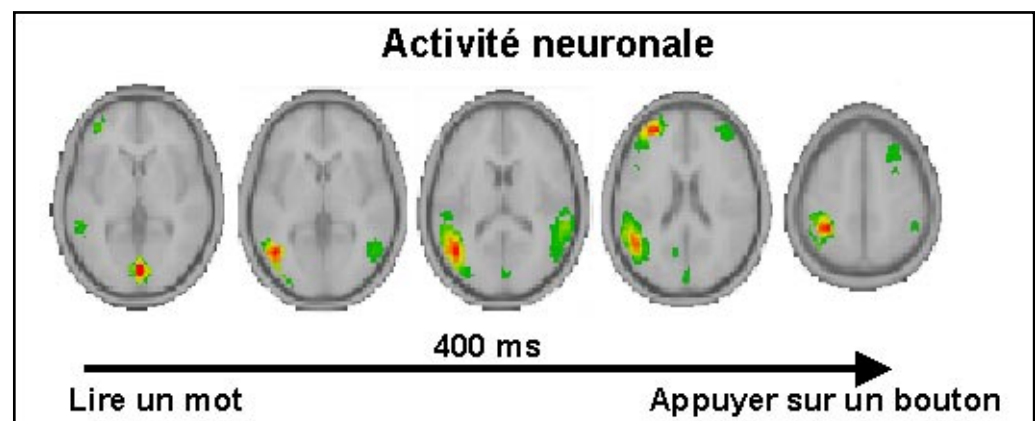
- Institut de science biomoléculaire, EPFL, Prof. Horst Vogel
- Institut d'optique appliquée, EPFL, Prof. Théo Lasser
- Laboratoire de recherche génomique, HUG, Prof. Jacques Schrenzel
- Faculté de médecine, UNIGE, Prof. Werner Schlegel, Directeur de la Fondation pour recherches médicales
- Institut de chimie organique, UNIL, dès 1.10.2001, Laboratoire de chimie biomimétique et des peptides, EPFL, Prof. Manfred Mutter
- Zepto-Sens A.G. (Witterswil), Markus Ehrat, CEO.

## Enregistrer le cerveau en activité: les avancées d'une technique combinée

Ce projet vise à affiner notre compréhension du fonctionnement du cerveau humain, grâce à la combinaison de différentes techniques d'imagerie fonctionnelle. Cette connaissance est déterminante pour permettre le diagnostic des maladies du système nerveux central et pour comprendre comment une thérapie chirurgicale, pharmacologique ou comportementale affecte le fonctionnement du cerveau.

Explorer le fonctionnement du cerveau humain demande de localiser très précisément les parties du cerveau actives lors de certaines tâches, de mesurer la durée exacte de cette activation, ainsi que de déterminer les interactions entre les différentes parties du cerveau pour mieux comprendre comment l'information circule. L'analyse de l'activité cérébrale dans une approche traditionnelle de recherche permet surtout d'avoir une vision statique du fonctionnement du cerveau. En privilégiant l'approche dite de réseau, qui tente d'interpréter le rôle de chaque région en relation avec d'autres impliquées dans une tâche, l'équipe pluridisciplinaire s'est confrontée à la difficulté de mesurer l'activité cérébrale dans un contexte spatio-temporel dynamique.

Les chercheurs ont combiné deux techniques d'imagerie fonctionnelle ayant des caractéristiques temporelles et spatiales complémentaires. Il s'agit de l'imagerie par tomographie électromagnétique (TEM) et l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf). La première technique permet d'enregistrer l'activité électrique à la surface du scalp en temps réel, la deuxième, localise précisément les zones activées, par la mesure des changements du débit sanguin. Ces recherches ont non seulement permis d'acquérir de nouvelles connaissances sur le fonctionnement du cerveau, mais aussi de mettre au point des techniques d'enregistrement des données d'imagerie fonctionnelle.



**Etapes de la recherche**

- Une équipe de psychologues a défini des tâches spécifiques à tester sur des sujets sains.
- Une équipe pluridisciplinaire, composée de médecins, de biologistes et de physiciens a ensuite mis au point des techniques d'enregistrement des différents signaux.
- L'analyse et la combinaison de ces enregistrements et la modélisation des réseaux neuronaux ont demandé l'expertise de mathématiciens et de physiciens.

Grâce aux nouvelles connaissances ainsi acquises, l'équipe a commencé à appliquer ces techniques dans le domaine clinique avec par exemple des patients épileptiques.

**Résultats**

La mise au point de cette technique combinée d'analyse apporte une avancée significative dans l'enregistrement des données d'imagerie fonctionnelle, en particulier dans le domaine de la détermination des générateurs de l'activité électrique cérébrale mesurée sur le scalp. Appliquées à des données cliniques, ces techniques d'analyse ont de plus permis de localiser avec une haute précision des foyers épileptiques, ainsi que les fonctions importantes autour de ces foyers. Enfin, ce projet a permis d'accroître notre connaissance sur les réseaux neuronaux. C'est par exemple le cas pour la localisation et la signification des sons, la description d'une nouvelle voie visuelle, la détermination du réseau impliqué dans des tâches visio-motrices simples, dans le traitement des visages et du langage, et la distinction d'une région spécifique dans le cerveau qui détermine la vitesse de réponse. Quatorze publications ont assuré au projet une audience large, dont découlent aujourd'hui des demandes de collaboration nationale et internationale.

Le premier réseau de recherche en imagerie fonctionnelle de la région lémanique est né avec ce projet. Les collaborations entre les groupes des trois sites sont devenues très étroites et de nouveaux projets de recherche sont aujourd'hui initiés et supportés par le Fonds national suisse de la recherche scientifique.

**Partenaires**

*Dr Christoph Michel, privat-docent, Clinique de neurologie, HUG, chef du projet*

*Tél. 022 372 83 23, [Christoph.Michel@hcuge.ch](mailto:Christoph.Michel@hcuge.ch)*

- Division de neuropsychologie, CHUV, Prof. Stéphanie Clarke
- Center for neuromimetic systems, EPFL, Prof. Wulfram Gerstner
- Centre universitaire d'informatique, UNIGE, Prof. Christian Pellegrini
- Clinique de neurologie, HUG, Dr Margitta Seeck, privat-docent
- Département de radiologie, HUG, Dr Francois Lazeyras
- Service de radiodiagnostic, CHUV, Prof. Reto Meuli et Dr Philippe Maeder
- Faculté de psychologie, UNIGE, Prof. Claude-Alain Hauert
- Clinique de neurologie, HUG, Prof. Theodor Landis.

## Traitement et diagnostic transcutanés

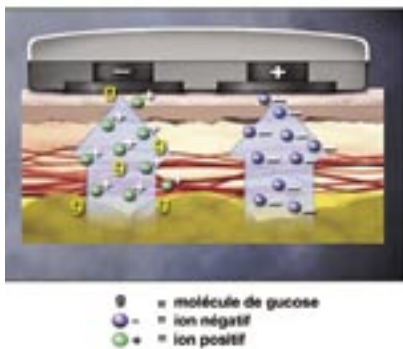
Diagnostiquer et traiter des maladies chroniques comme le diabète en mettant sur pied des approches noninvasives était le principal but du programme. Les recherches ont apporté une meilleure compréhension des mécanismes de transport transcutané des molécules. Elles ouvrent la voie au développement de «montres soignantes».

L'objectif était de développer et optimiser de nouvelles approches non invasives pour le diagnostic et le traitement de maladies chroniques comme le diabète et de prélever des substances de manière contrôlée et précise à travers la peau sans avoir recours aux piqûres.

La peau offre une surface d'échange unique et accessible pour administrer des médicaments ou mesurer le taux de certaines substances endogènes telles que le glucose. Toutefois, elle constitue aussi une barrière qui réduit considérablement le nombre et le type de molécules qui peuvent la traverser.

Pour augmenter la perméabilité de la peau afin d'introduire des molécules comme les peptides (fragments de protéines) ou d'extraire des molécules comme le glucose, les chercheurs ont optimisé la technique de la ionophorèse, qui recourt à l'utilisation d'un courant électrique très faible ( $< 0.5 \text{ mA/cm}^2$ ).

L'équipe a principalement travaillé sur la technologie qui a donné naissance à la Gluowatch, montre pour diabétique qui est capable, grâce au système de ionophorèse (schéma ci-contre), de mesurer régulièrement la concentration de glucose dans le sang. Cette montre est déjà en vente depuis le 15 avril 2002, aux Etats-Unis.



### Etapes de la recherche

Les chercheurs se sont intéressés à:

- Augmenter l'efficacité de la récolte de glucose. Le glucose recueilli dans la Gluowatch est dilué jusqu'à 1000. Il était important d'arriver à réduire considérablement cette dilution pour mieux doser le glucose extrait.
- Eviter le réglage biquotidien de la Gluowatch. Le patient doit en effet se piquer deux fois par jour pour calibrer le système de mesure de la montre en fonction de ses données personnelles.
- Explorer la possibilité d'extraire d'autres molécules comme le lactose, l'ammonium et certains médicaments.

Les quatre groupes de l'équipe ont travaillé sur différents volets de cette recherche:

Les chercheurs de l'EPFL et de l'Université de Genève se sont penchés sur les mécanismes par lesquels la ionophorèse améliore le transport transdermique des molécules étudiées.

Ceux des Universités de Genève et de Lausanne ont étudié l'amélioration du transport des molécules par ionophorèse, les paramètres électriques et les implications pharmaceuti-



ques de cette technologie ainsi que les propriétés structurales et physico-chimiques des substances administrées. Cette recherche visait à sélectionner les molécules potentiellement transmissibles par ionophorèse qui revêtent un intérêt médical.

A l'EPFL, les ingénieurs-chimistes ont développé de nouveaux prototypes qui permettent de récolter efficacement les informations nécessaires au diagnostic et de contrôler le taux des certaines substances dans le corps.

Enfin, à l'Université de Genève et aux deux hôpitaux, les chercheurs appliquent actuellement cette méthode à l'homme *in vivo*.

### Résultats

Les travaux sur la mesure du glucose sans piqûre ont débouché sur le dépôt d'un brevet concernant la méthode par laquelle la mesure simultanée de deux substances permet une calibration non invasive. C'est en mesurant en même temps la concentration, variable, de glucose et celle, constante, de sodium chez le diabétique que le dispositif peut lui-même régler ses paramètres.

Les scientifiques ont également démontré le potentiel de la technique de ionophorèse pour extraire et rendre compte des changements de concentration d'éléments chimiques comme le lactose, la phénylalanine, l'ammonium et le potassium, ou encore de certains médicaments comme le lithium, le phénytoïn et l'acide valproïque.

Ces recherches apportent une meilleure compréhension des mécanismes de transport des molécules à travers la peau. Elles devraient permettre de construire prochainement des prototypes de «montres soignantes» pour mesurer la concentration de substances comme le glucose dans le sang, en intégrant la technique de ionophorèse avec calibration, rendant ainsi le procédé 100% non invasif.

### Partenaires

**Prof. Richard Guy, Section de pharmacie, Laboratoire de pharmacie galénique et biopharmacie, UNIGE, chef du projet, tél. 00 33.450.31.50.21, Richard.Guy@pharm.unige.ch**

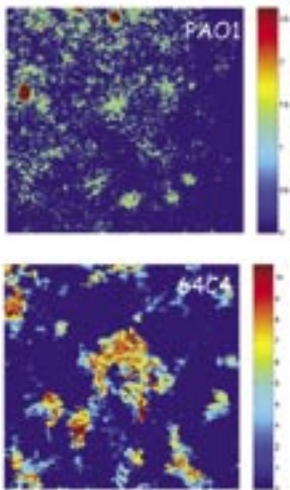
- Institut de chimie thérapeutique, UNIL, Prof. Bernard Testa, Dr Pierre-Alain Carrupt
- Laboratoire d'électrochimie physique et analytique, Faculté des sciences de base, EPFL, Prof. Hubert H. Girault
- Laboratoire central de chimie clinique, CHUV, Prof. Claude Bachmann
- Laboratoire de pharmacie galénique et biopharmacie, UNIGE, Dr Begoña Delgado-Charro
- Département de pathologie clinique, Laboratoire central de chimie clinique, HUG, Dr Marc Fathi, Prof. Denis Hochstrasser.



## Réduire les risques d'une intubation trachéale

En soins intensifs, il est difficile d'éviter les infections bactériennes de patients que l'on a dû intuber pour maintenir ouvertes leurs voies respiratoires. Les risques d'infections croissent avec la durée de l'intubation et aboutissent après 10 jours, pour 5 à 10% des cas, à une pneumonie difficile à traiter. Une meilleure connaissance des souches bactériennes et la modification chimique de la surface des tubes peuvent limiter fortement les risques d'infection.

En soins intensifs, l'incapacité de certains malades à respirer de manière autonome nécessite la mise en place d'un tube dans la trachée afin de permettre une ventilation correcte des poumons. Ce tube doit souvent rester en place plusieurs jours, voire plusieurs semaines. De nombreuses bactéries peuvent coloniser ce tube et l'utiliser pour pénétrer dans le poumon, exposant ces patients à un haut risque de pneumonie sévère. Une bactérie particulièrement crainte est le *Pseudomonas aeruginosa* qui colonise la plupart des tubes endotrachéaux après 10 jours, provoquant une pneumonie dans 5-10% des cas. Ces pneumonies sont très difficiles à traiter par des antibiotiques et sont associées à une haute mortalité. Il n'existe pour l'instant aucune stratégie préventive ou thérapeutique permettant d'éliminer ce risque.



Épaisseur de biofilms (en  $\mu\text{m}$ ) formés après 1 jour de croissance par la souche *P. aeruginosa* PAO1 ( $3\mu\text{m}$ ) et par la souche 64C4 isolée du sang ( $11\mu\text{m}$ )

L'objectif du programme est de comprendre les facteurs qui permettent aux bactéries d'atteindre et de coloniser les tubes, et développer de nouvelles stratégies pour les en empêcher.

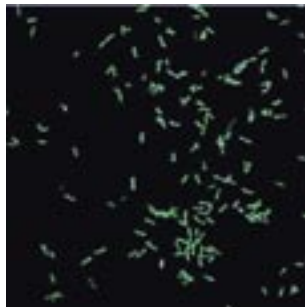
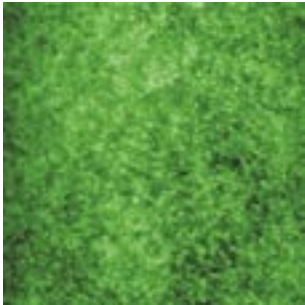
Dans un premier temps le groupe du HUG a collectionné 4500 souches de *P. aeruginosa* colonisant 20 patients intubés ainsi que les tubes endotrachéaux de ces patients. Les bactéries isolées ont d'abord été caractérisées génétiquement. Puis leur capacité de coloniser des surfaces comme le polyvinyle (PVC) des tubes endotrachéaux, ainsi que leur production de facteurs de virulence ont été mesurées. Ces résultats ont permis de déterminer les facteurs de la phase initiale de la colonisation bactérienne et connaître l'évolution de la virulence des souches lors du passage d'une colonisation à une infection.

D'autres groupes ont montré que la communication bactérienne, basée sur un échange de petites molécules signal, joue un rôle important dans la colonisation de surfaces. En effet, les bactéries communiquent entre elles et s'organisent sous forme de «biofilm» pour mieux résister aux antibiotiques.

### Étapes de la recherche

Le projet a poursuivi trois stratégies visant à :

- réduire la probabilité d'une transmission de *P. aeruginosa* dans les unités de soins intensifs;
- bloquer la communication bactérienne et, par conséquent, la formation de biofilms par *P. aeruginosa*;
- modifier chimiquement la surface des tubes endotrachéaux.



Deux souches différentes de *P. Aeruginosa* après 1 jour de croissance.

### Résultats

Afin de prévenir des infections à *P. aeruginosa* dans les unités de soins intensifs, le groupe du CHUV a identifié que pour 43% des patients infectés par ce pathogène, le réservoir primaire était probablement l'eau du réseau de l'hôpital, et que pour 30% des cas la cause était la transmission de patient à patient. Après l'introduction de mesures de contrôle, une analyse faite deux ans plus tard a montré que seulement 30 patients sur 1000 admissions étaient infectés par *P. aeruginosa* durant cette année, ce qui correspond à une diminution de 50%.

Les groupes de l'UNIL et du HUG ont développé des approches expérimentales permettant d'inhiber la communication bactérienne. L'étude a montré qu'un antibiotique, l'azithromycine, inhibe la communication et la virulence de *P. aeruginosa*.

L'interaction entre un dispositif médical (p.ex. un tube endotrachéal) et le patient est conditionnée par les propriétés physico-chimiques de la surface du dispositif. Pour contrôler ces propriétés, l'équipe a utilisé la méthode de traitement de la surface par plasma. Avec cette méthode, qui utilise une décharge électrique dans un gaz, des particules électriquement chargées sont créées et bombardent la surface. Le groupe de l'UNIGE a effectué plusieurs modifications de surface, principalement en utilisant l'oxygène comme gaz et le PVC comme matériau. Grâce à des techniques d'analyse avancées (disponibles à l'EPFL), les nouvelles propriétés (plus hydrophiles) des surfaces modifiées ont pu être vérifiées. Ce traitement, qui diminue d'un facteur 4 l'adhérence des bactéries, est un premier pas vers le développement de surfaces ayant des propriétés antibactériennes.

Dans cette perspective, une modification comportant l'incorporation de sels d'argent sur la surface des tubes a été démontrée comme particulièrement prometteuse. Des essais sont en cours pour déterminer si cette modification de surface peut être appliquée cliniquement.

### Partenaires

**Prof. Dieter Haas, Laboratoire de biologie microbienne, Faculté de médecine, UNIL, chef de projet**

**Tél. 021 692 56 30, Dieter.Haas@lbm.unil.ch**

- Institut des sciences et technologies de l'environnement, Laboratoire de pédologie, EPFL, Prof. Hauke Harms
- Groupe de physique appliquée, Faculté des sciences, UNIGE, Prof. Pierre Descouts
- Institut des matériaux, Laboratoire de métallurgie chimique, EPFL, Prof. Hans Jörg Mathieu
- Division autonome de médecine préventive hospitalière, CHUV, Prof. Patrick Francioli, Dr Dominique Blanc
- Division des maladies infectieuses, HUG, Dr Christian van Delden.