

> Un changement de paradigme se dessine non seulement dans le monde de la technique (industrie 4.0), mais aussi en médecine : nous sommes aujourd'hui au seuil de la « médecine 4.0 ». Après de nombreuses années de primauté de la biologie moléculaire, il est aujourd'hui reconnu que les systèmes microélectroniques, grâce à leur miniaturisation croissante, progressent vers des dimensions équivalentes à celles des systèmes cellulaires et peuvent par conséquent être utilisés à des fins thérapeutiques. Cette revue montre, à travers l'exemple de la chimiothérapie personnalisée, comment la microélectronique sera amenée à jouer un rôle primordial dans la médecine moderne. <

Au cours des cent dernières années, les techniques et méthodes électroniques ont apporté d'énormes contributions pour la connaissance des processus dans le domaine des sciences naturelles et de la technologie. Parfois, c'est un développement technique qui a servi d'inspiration pour la mise au point d'un système analytique dans les sciences naturelles, par exemple la télévision pour la microscopie électronique [1]. D'autres fois, ce sont à l'inverse les sciences de la vie et la médecine qui ont impulsé des avancées technologiques, comme le développement de structures légères ou d'organes artificiels [2]. Compte tenu de l'immense développement qu'a connu l'électronique au cours des dernières décennies, il est tout à fait logique qu'il y ait eu de nombreuses retombées techniques pour la médecine tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Ainsi, la technologie de radiodiffusion a, par exemple, ouvert des possibilités de développement des techniques d'ECG (électrocardiographie), d'EEG (électroencéphalographie) et de thérapie à micro-ondes, qui a finalement jeté les bases de la RMN (résonance magnétique nucléaire) et la méthode d'imagerie tomographique qui en a résulté [3]. La précision croissante de la technologie des semi-conducteurs, débouchant sur une miniaturisation accrue, a également permis de réduire les dispositifs de mesures autrefois

Numérique et santé (2) « Médecine 4.0 » ou de l'importance des nouvelles technologies dans la médecine moderne

Le cas de la chimiothérapie personnalisée

Bernhard Wolf^{1,2}, Christian Scholze^{1,2}



¹Chaire Heinz Nixdorf en électronique médicale, université technique de Munich ; Theresienstrasse 90/N3, 80333 Munich, Allemagne.

²Steinbeis-Transferzentrum Medizinische Elektronik ; Lab on Chip Systeme ; Fendstrasse 7, 80802 Munich, Allemagne.
wolf@tum.de

volumineux en de minuscules systèmes qui peuvent même, dans certains cas, être implantés. La loi de Moore¹ suggère qu'aucune fin n'est ici prévisible à moyen terme. On peut donc s'attendre à ce que de nouveaux marchés pour de tels systèmes se créent à l'avenir.

Alors que, dans le monde de la technique, avec le projet d'avenir « industrie 4.0 », le lien logistique entre processus de production et processus de livraison a déjà été partiellement mis en œuvre, dans le monde médical, on est encore loin d'utiliser les méthodes développées dans l'industrie afin de rendre les stratégies de traitement plus efficaces et plus agréables pour les patients. Quiconque a déjà été traité dans un hôpital a pu constater que les processus diagnostiques et thérapeutiques sont souvent mal, voire pas du tout, synchronisés entre eux, que les patients doivent parfois attendre des heures devant des installations de diagnostic, ou que leurs traitements peuvent difficilement être suivis de manière continue. D'un côté, le développement, la production et la distribution de produits techniques sont bien sûr soumis à des critères différents que ceux appliqués au traitement des patients. D'un autre côté, une gestion plus efficace du parcours des

¹ Cofondateur de la société Intel, Gordon Moore avait affirmé dès 1965 que le nombre de transistors par circuit de même taille allait doubler, à prix constants, tous les ans. Il rectifia par la suite en portant à dix-huit mois le rythme de doublement. Il en déduisit que la puissance des ordinateurs allait croître de manière exponentielle, et ce pour des années.

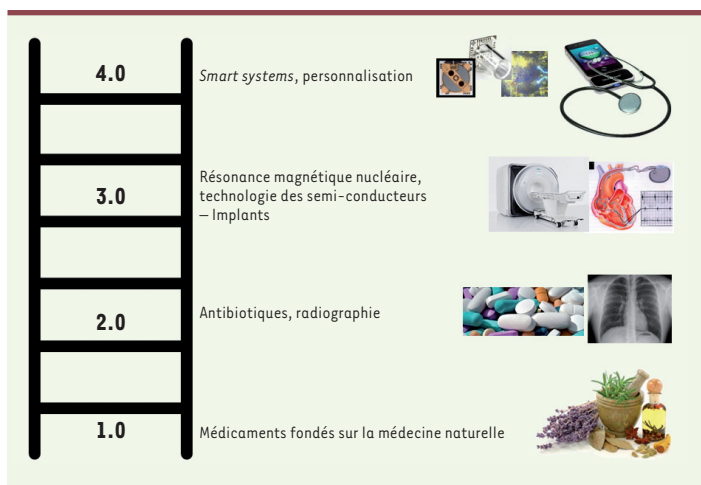


Figure 1. Le chemin vers la médecine 4.0.

patients dans les hôpitaux pourrait alléger leur séjour et faciliter le travail quotidien du personnel soignant. En dehors des urgences et des soins intensifs, les mesures diagnostiques et thérapeutiques peuvent généralement se planifier facilement - en supposant qu'il existe des dispositifs de planification qui permettent à l'hôpital d'être informé sur la charge de travail attendue, longtemps en avance, et donc d'affecter ses ressources de manière ciblée.

L'activité médicale, autrefois souvent désignée aussi comme « l'art médical de guérison », est une discipline pour laquelle il est important, en plus des nombreuses compétences techniques, de faire preuve d'empathie pour la personne traitée. Ceci ne peut être accompli uniquement avec des systèmes de diagnostic automatisés et des robots thérapeutiques. Cela suppose également que le médecin ne reste pas uniquement au niveau de ses connaissances, mais qu'il ait aussi la capacité de se mettre à la place de son patient. Cela signifie, à l'inverse, que les gains de rationalisation, qui peuvent être obtenus dans l'industrie grâce à des systèmes de contrôle intelligents, ne sont pas forcément directement transposables à des établissements de santé. Principalement, ces systèmes se concentrent, d'abord, sur une meilleure qualité des soins, une meilleure qualité de vie, et donc une meilleure prise en charge de la population. Des patients mieux traités généreront, par la suite, des coûts de soins qui seront diminués, et pourront être, le cas échéant, réintégrés dans le monde du travail plus rapidement, entraînant ainsi des coûts sociaux induits relativement faibles. La meilleure interconnexion entre diagnostic et traitement ne se traduira donc pas directement par une réduction des frais de traitement à l'hôpital, mais conduira à la réduction à long terme des coûts induits, provoquera le développement de structures de prévention (soins préventifs), et représentera donc un énorme potentiel d'économies pour l'ensemble du système.

Pendant longtemps, la médecine a reposé sur les connaissances et l'expérience des médecins et sur un nombre limité de médicaments, généralement à base de substances naturelles. Cette « médecine 1.0 », pour ainsi dire l'art médical de guérison classique, a reçu une première grande impulsion avec la découverte des antibiotiques, puis l'utilisation des rayons X dans le diagnostic : on peut ainsi parler de l'ère « méde-

cine 2.0 ». La constante amélioration de la technologie a permis de nets progrès dans les thérapeutiques de type interventionnel. La chirurgie a ainsi bénéficié de la technologie des microsystèmes et de l'électronique (chirurgie naviguée, reconnaissance d'image, robotique, etc.), ce qui a rendu possible des opérations auparavant inimaginables, et a contribué à une augmentation très nette de l'espérance de vie. En effet, dans certains cas, ce n'est pas un médicament qui a causé une percée majeure dans le traitement d'une condition particulière, mais un chirurgien habile et la toute dernière technologie à laquelle il a eu accès. Ainsi est apparu le temps de la « médecine 3.0 ». Les connaissances dans les sciences de la vie et les sciences de l'ingénieur ont tellement progressé que l'on s'achemine de plus en plus vers des dimensions similaires à celles des microstructures des cellules vivantes. Il est désormais possible, au moyen de minuscules structures issues de la technologie des semi-conducteurs, de créer des implants technologiques d'une précision jusqu'alors inconnue - ceux-ci sont déjà utilisés dans la pratique. La fusion de la technologie des microcapteurs, de la microélectronique, et des technologies de l'information et de la communication, a démontré avec succès, grâce à de nombreux exemples, qu'à l'avenir, les boiteux remarqueront, les sourds entendront à nouveau et les aveugles reverront - et que des principes actifs organiques et des agents thérapeutiques peuvent être apportés au foyer de la maladie ou aux sites à l'origine de maladies chroniques [4, 5] (Figure 1).

Aujourd'hui, nous sommes au seuil de la « médecine 4.0 » qui, d'un côté, dispose théoriquement d'un potentiel opérationnel immense mais, d'un autre côté, est encore organisée, dans certains domaines, de manière archaïque et présente encore des structures générales de gestion qui devraient en réalité être considérées comme obsolètes dans des pays développés. L'état actuel des technologies de l'information et de la communication, de l'électronique et des techniques de microstructures, permettrait d'ores et déjà la mise en place de structures thérapeutiques bien plus efficaces que ce à quoi nous sommes encore habitués.

Au département d'électronique médicale Heinz Nixdorf de l'université technique de Munich, plusieurs dispositifs alliant les avantages de la microélectronique et des nouveaux systèmes d'information et de communication ont été développés. En particulier, l'utilisation de systèmes télématiques assistés par capteurs a permis de développer plusieurs outils thérapeutiques innovants, comme une gouttière dentaire intelligente pour traiter le bruxisme², ou un implant intelligent pour

² Un serrement ou à un grincement incontrôlable des dents.

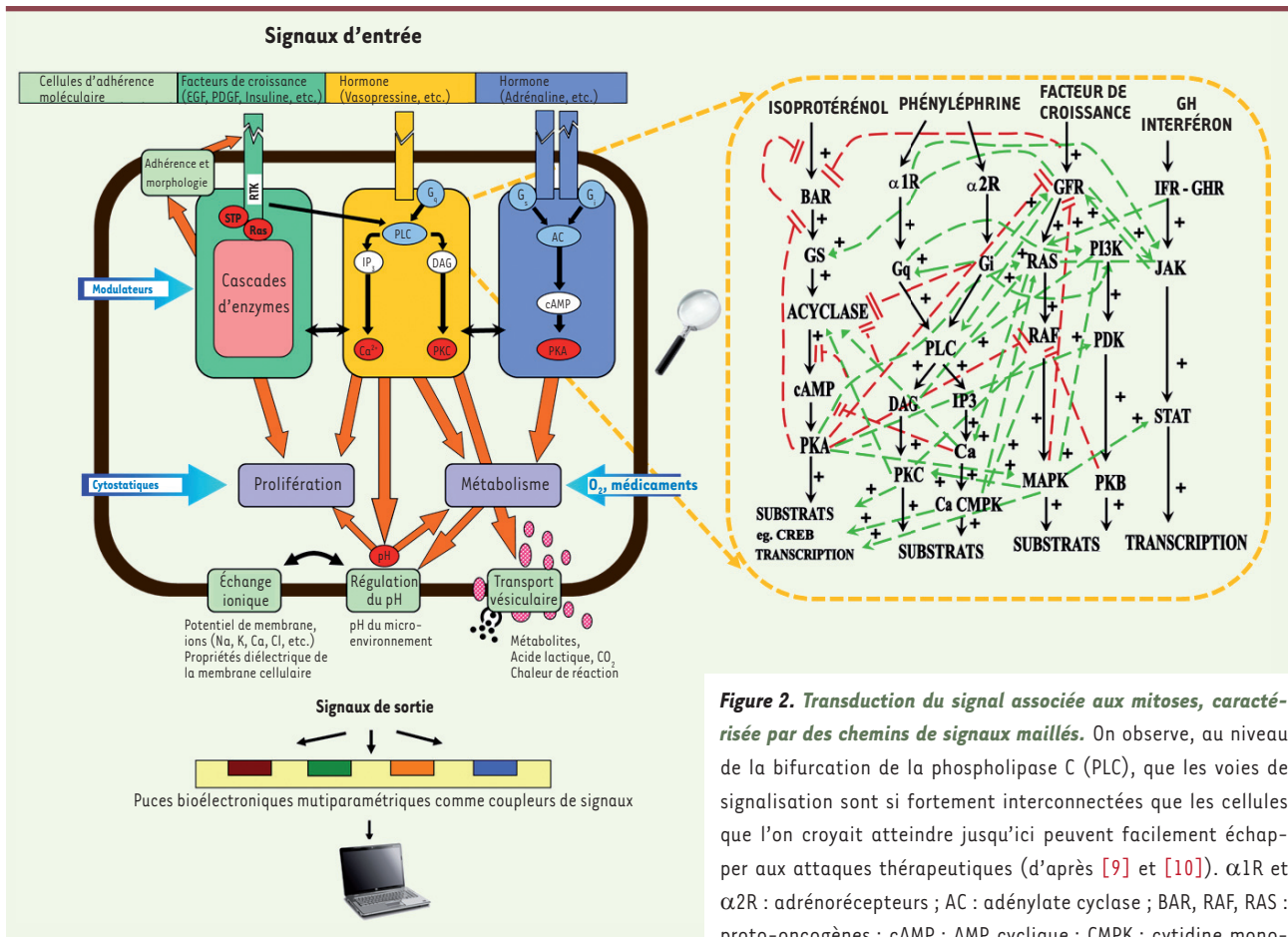


Figure 2. Transduction du signal associée aux mitoses, caractérisée par des chemins de signaux maillés. On observe, au niveau de la bifurcation de la phospholipase C (PLC), que les voies de signalisation sont si fortement interconnectées que les cellules que l'on croyait atteindre jusqu'ici peuvent facilement échapper aux attaques thérapeutiques (d'après [9] et [10]). α1R et α2R : adrénorécepteurs ; AC : adénylate cyclase ; BAR, RAF, RAS : proto-oncogènes ; cAMP : AMP cyclique ; CMPK : cytidine mono-phosphate kinase ; CREB : C-AMP response element-binding protein ; DAG : diacylglycérol ; Gs/i : protéine G stimulatrice/inhibitrice ; Gq : protéine G stimulant la phospholipase C ; IP3 : inositol trisphosphate ; JAK : Janus kinase ; MAPK : mitogen-activated protein kinase ; PDK : phosphoinositide-dependent kinase ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PKA/B/C : protéine kinase A/B/C ; PLC : phospholipase C ; RTK : récepteur à activité tyrosine kinase ; STAT : signal transducers and activators of transcription.

phosphate kinase ; CREB : C-AMP response element-binding protein ; DAG : diacylglycérol ; Gs/i : protéine G stimulatrice/inhibitrice ; Gq : protéine G stimulant la phospholipase C ; IP3 : inositol trisphosphate ; JAK : Janus kinase ; MAPK : mitogen-activated protein kinase ; PDK : phosphoinositide-dependent kinase ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PKA/B/C : protéine kinase A/B/C ; PLC : phospholipase C ; RTK : récepteur à activité tyrosine kinase ; STAT : signal transducers and activators of transcription.

le traitement ciblé des tumeurs. D'autres domaines, et notamment celui des thérapies personnalisées rendues possibles par les récentes découvertes technologiques, sont également appréhendés. En se fondant sur l'exemple concret de la chimiothérapie personnalisée, nous illustrerons, dans cette revue, la façon dont ces nouvelles formes de thérapie peuvent conduire à une meilleure qualité de traitement et, pour le patient, à une meilleure qualité de vie.

Chimiothérapie personnalisée

L'intervention médicamenteuse chimiothérapeutique continue de jouer un rôle très important dans le traitement des tumeurs [6]. Ces traitements visent à détruire le tissu tumoral à l'aide d'une ou d'un mélange de plusieurs cytotoxines. Pour les patients, ce traitement représente une charge extrêmement lourde, avec des effets secondaires importants. De plus, l'action des chimiothérapies conventionnelles est très variable d'un patient à un autre : alors qu'une substance combat de manière très efficace le tissu tumoral d'une première personne, elle

n'aura, chez une autre, que peu ou aucun impact [7]. Dans la plupart des tumeurs solides, comme les cancers du sein, des poumons, de l'estomac et du côlon, seul un cinquième des patients répond aux chimiothérapies conventionnelles. Afin de ne pas accabler inutilement les patients, d'augmenter le succès du traitement et donc, à long terme, de réduire les coûts, il est donc nécessaire de personnaliser la thérapie. Cela signifie qu'on détermine, avant le début du traitement, quelle chimiothérapie ou quel mélange médicamenteux affichera une efficacité optimale sur la personne, et à quelle concentration. Jusqu'ici, ces paramètres ont surtout été évalués en se fondant sur les marqueurs génétiques du patient. Mais cette approche de biologie moléculaire a ses limites [8]. L'état métabolique des cellules et des tissus ne dépend pas en effet uniquement des gènes, mais également de l'environnement tumoral.

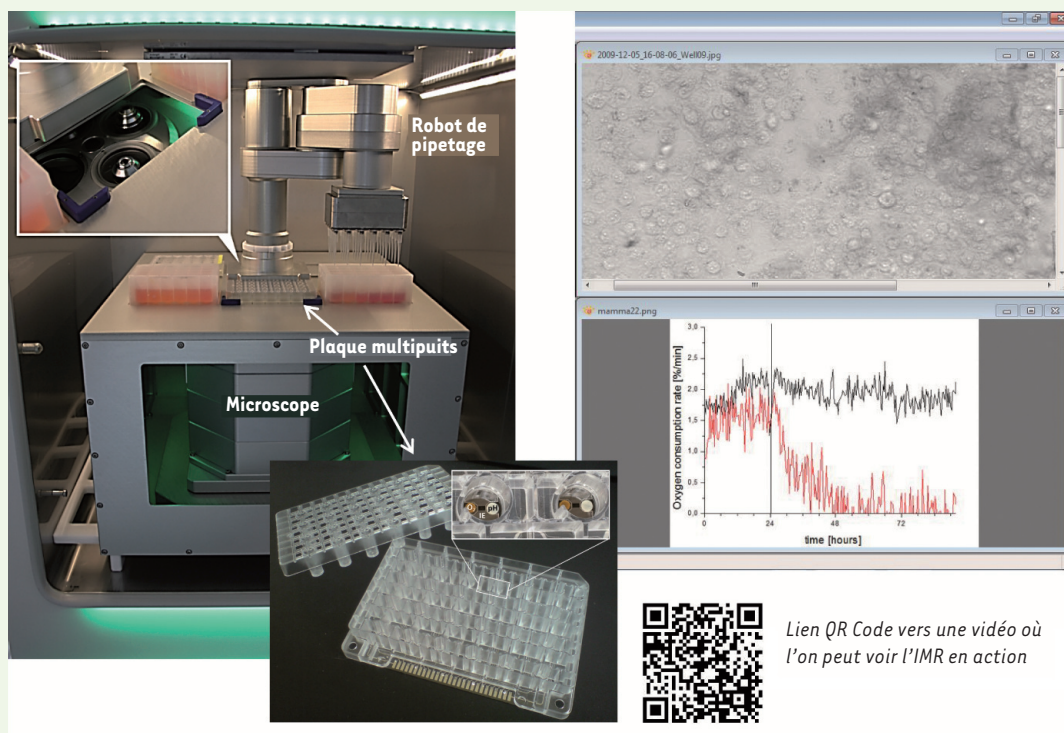


Figure 3. Plateforme IMR. En haut à gauche : plateforme d'analyse « intelligent microplate reader » (IMR) avec robot de pipetage, plaque de capteurs et microscope inversé à processus d'imagerie automatique [11]. En haut à droite : enregistrement des images de cellules observées au microscope. En dessous : courbe représentant une mesure de la consommation en oxygène en fonction du temps. En bas au centre : la plaque avec les capteurs et les systèmes microfluidiques et sensoriels intégrés pour l'enregistrement des cellules et des tissus à examiner. En bas à droite : lien vers une vidéo dans laquelle l'IMR peut être vu en action.

Il apparaît ainsi prometteur de caractériser le métabolisme d'un tissu, et donc sa sensibilité aux médicaments, en évaluant les métabolites qu'il produit et les signaux des cellules qui le composent. Il y a déjà plus de 20 ans, des capteurs électroniques, qui peuvent surveiller l'état métabolique des cellules directement et sans réactifs auxiliaires, ont été développés. Les cellules cancéreuses sont cultivées directement sur un réseau de capteurs qui permettent de mesurer leurs réponses à des médicaments ou à des substances nocives, comme la modification de la concentration en oxygène ou du pH dans le tissu (Figure 2).

C'est, entre autres choses, pour la chimiothérapie personnalisée que la plateforme d'analyse automatisée « intelligent microplate reader » (IMR) a été développée. L'IMR est composé d'un robot de pipetage, d'un système de conditionnement d'air, d'un microscope entièrement automatisé, et d'une unité électronique pour la lecture des capteurs électrochimiques (Figure 3). Les capteurs multiparamétriques sont répartis sur un substrat en verre à la base d'une « plaque multi-puits intelligente » comportant 24 chambres de réaction (Figure 4). Les cellules déposées dans ces puits se développent facilement. Elles sont alimentées, à intervalles définis, avec du milieu de culture, au moyen d'un système fluidique sophistiqué à trois chambres, de sorte qu'il n'y ait aucune réaction indésirable

avec les cellules à examiner (prévention de l'inhibition du métabolisme cellulaire due au substrat et aux métabolites). Cette approche représente un énorme avantage par rapport aux tests biologiques classiques. Le tissu tumoral est prélevé sur le patient par biopsie et est mis en culture sur les capteurs de la plaque multi-puits intelligente. Le robot de pipetage peut ensuite, en une seule opération, remplir les 24 chambres de réaction avec 24 médicaments différents, ou avec 24 concentrations différentes d'un même médicament. Les capteurs mesurent alors, dans chaque chambre, la variation de concentration en oxygène, de pH et de conductivité électrique à proximité du tissu. Le microscope permet de détecter automatiquement les modifications morphologiques des cellules. En utilisant ces données, il est ainsi possible d'évaluer s'il existe une chimiosensibilité significative aux substances testées ou non. Le système est capable d'exécuter un grand nombre de tests en peu de temps et de créer ainsi de grandes séries de mesures. La Figure 5 représente une mesure de la chimiosensibilité d'un échantillon de cancer du sein humain. Le résultat

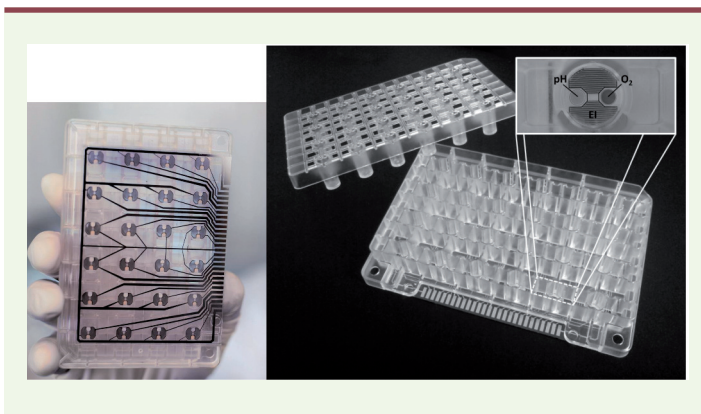


Figure 4. La plaque multi-puits intelligente avec les capteurs. Elle est constituée d'un substrat en verre (à gauche) raccordé à un corps de base et à un insert de réduction spécial (à droite) ; chaque chambre comporte un capteur mesurant le pH, la concentration en oxygène dissous et l'impédance (EI).

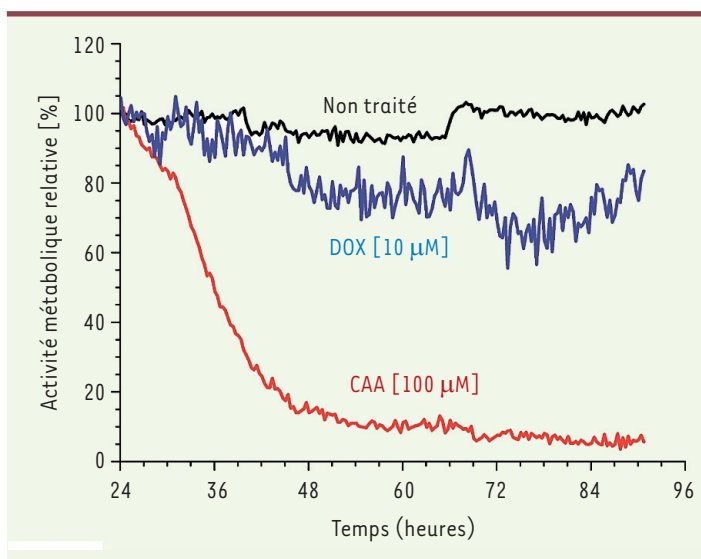


Figure 5. Mesure de la chimiosensibilité d'un échantillon humain de cancer du sein dans l'intelligent microplate reader. L'ajout de chloroacétaldéhyde (CAA, le métabolite actif du cyclophosphamide) conduit à une forte diminution de l'activité d'acidification et de la consommation d'oxygène, ce qui indique que l'état métabolique des cellules tumorales se détériore de manière durable. L'effet de la doxorubicine (DOX) est, en revanche, beaucoup moins important. Des tests statistiques et des contrôles ciblés permettent de faire des estimations concernant la sensibilité à attendre et de personnaliser la thérapie.

est clair : si l'une des substances testées n'a qu'un effet négligeable sur le tissu tumoral, l'autre médicament provoque quasiment l'arrêt de l'activité métabolique des cellules [12, 13].

De tels tests personnalisés de l'efficacité pharmacologique de préparations, à l'aide de l'IMR, permettent ainsi aux médecins de composer le mélange idéal de principes actifs pour chacun de leurs patients. Le système est actuellement en cours d'essais cliniques. En outre, cette

approche permet de tester de nouveaux médicaments sur biopsie humaine et de trouver de nouveaux principes actifs [12, 13].

Cette méthodologie, connue comme procédure *high content*, ne se limite pas à la thérapie tumorale. Dans le cadre du développement mondial de la médecine personnalisée, les tests métaboliques peuvent représenter un complément important pour la recherche d'un médicament qui soit optimal pour un patient. La Figure 5 montre que cette méthode peut, dans certains cas, avoir de meilleurs résultats que des tests génomiques.

Perspectives

L'exemple présenté dans cette revue laisse entrevoir dans quelles mesures l'électronique et la microélectronique pourront à l'avenir transformer diagnostic et thérapie. Certes, les systèmes électroniques pourraient, dans l'état actuel de la technique, déjà avoir une influence beaucoup plus étendue sur les mesures diagnostiques et thérapeutiques, mais la mise au point et l'homologation de ces systèmes sont beaucoup plus complexes et plus longues à mettre en œuvre que pour des systèmes comparables développés pour l'industrie des biens de consommation. En effet, pour tous nouveaux systèmes électroniques médicaux, non seulement la valeur ajoutée qu'ils apportent doit être clairement identifiée, mais il est également nécessaire de veiller à ce qu'ils ne conduisent pas à une augmentation des prestations des caisses d'assurance maladie. Ce sont là des obstacles dont l'industrie des biens de consommation n'a pas à se soucier, ce qui explique qu'elle puisse apporter des appareils et des systèmes sur le marché plus rapidement.

Compte tenu du progrès continu de l'industrie de l'électronique, il n'y a en fait pas d'obstacle technique important au développement de ces systèmes. Cependant, une difficulté majeure tient aux coûts de recherche et développement. Dans de nombreux cas, ces développements n'ont pas pu être poursuivis, faute de financement. En fin de compte, ce n'est que lors de l'approche statistique auprès de nombreux patients que l'on peut déterminer si la méthode utilisée est conforme aux attentes et peut conduire, par rapport à d'autres méthodes, à un meilleur traitement et donc à une meilleure qualité de vie pour le patient. Si l'on veut utiliser l'efficacité de la microélectronique dans le développement de nouveaux modèles et systèmes thérapeutiques, il sera donc important de développer des structures de financement permettant la mise en place de ces systèmes. Ceci est d'autant plus important que nombreuses sont les applications déjà développées,

qui n'attendent que d'être utilisées à une large échelle. C'est le cas de certaines des solutions que nous avons développées au sein de notre laboratoire spécialisé dans le domaine des systèmes télématiques assistés par capteurs, permettant de nouvelles méthodes thérapeutiques ainsi qu'un meilleur suivi des patients. ♦

SUMMARY

Medicine 4.0, the importance of electronics, information technology and microsystems in modern medicine – the case of customized chemotherapy (2)

A paradigm shift seems to emerge, not only in industrial engineering ("Industry 4.0") but also in medicine: we are on the threshold to "Medicine 4.0". For many years, molecular biology had a leading position in life sciences, but today scientists start realizing that microelectronic systems, due to an increasing miniaturization, are reaching the scale of human cells and consequently can be used for therapeutic approaches. This article shows how microelectronics can play a major role in modern medicine, through the example of customized chemotherapy. This consists in determining, before the beginning of the treatment, what kind of chemotherapy or drug combination will be most effective for a given patient, and at which dose. This of course allows the lessening of a patient burden during treatment, but also to be more efficient and, in the long run, to save money. In order to do this, we have developed the Intelligent Microplate Reader (IMR), which allows us to accurately test different drugs on living cells by mimicking part of their usual environment. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent avoir des liens durables avec l'entreprise Steinbeis-Transferzentrum Medizinische Elektronik und Lab on Chip Systeme.

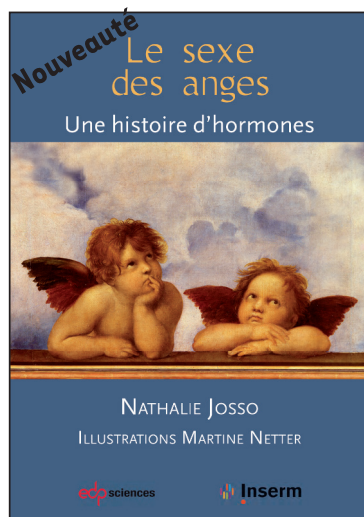
RÉFÉRENCES

1. Ruska E. *The early development of electron lenses and electron microscopy*. Stuttgart : S. Hirzel, 1980.
2. Nachtigall W. *Bionik : Grundlagen und Beispiele für Ingenieure und Naturwissenschaftler*. Berlin-Heidelberg : Springer, 2002.
3. Bronzino, JD. *The biomedical engineering handbook*, vol. I et II. Boca Raton : CRC Press, IEEE Press, 2000.
4. Wolf B, Grothe H, Friedrich P. *Der emanzipierte patient, MED engineering*, Munich : Carl Hanser, 2010 : 78-83. <https://www.youtube.com/watch?v=qqA1kVR5nRc&feature=youtu.be&hd=1>, 2013
5. <https://www.youtube.com/watch?v=qqA1kVR5nRc&feature=youtu.be&hd=1>, 2013
6. Obrecht JP. Entwicklungen in der chemotherapie maligner neoplasien. *Onkologie* 2000 ; 23 : 286-91.
7. Abel U. Chemotherapy of advanced epithelial cancer: a critical review. *Biomed Pharmacother* 1992 ; 46 : 439-52.
8. Lorenzo De V. Vom egoistischen gen zum egoistischen stoffwechsel. *Bioforum* 2014 ; 8-12.
9. Kraus M, Wolf B. *Structured biological modelling. A new approach to biophysical cell biology*. Boca Raton, Florida : CRC Press Inc, 1995.
10. Dumont JE, Pécasse F, Maenhaut C. Crosstalk and specificity in signalling. Are we crosstalking ourselves into general confusion? *Cell Signal* 2001 ; 13 : 457-63.
11. Wolf P, Brischwein M, Kleinhans R et al. Automated platform for sensor-based monitoring and controlled assays of living cells and tissues. *Biosens Bioelectron* 2013 ; 50 : 111-7.
12. Kleinhans R, Brischwein M, Wang P, et al. Sensor-based cell and tissue screening for personalized cancer chemotherapy. *Med Biol Eng Comput* 2012 ; 50 : 117-26.
13. Demmel F, Brischwein M, Wolf P, et al. Nutrient depletion and metabolic profiles in breast carcinoma cell lines measured with a label-free platform. *Physiol Meas* 2015 ; 36 : 1367-81.

TIRÉS À PART

B. Wolf

Bon de commande à retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org



NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage

Le sexe des anges : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |