

# **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.

## **Étapes 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.

## **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 P. Salathé, chef du projet

Institut d'imagerie et d'optique appliquée, Département de microtechnique, EPFL

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

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

Genève et Lausanne, le 10 octobre 2002