

## **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.

### **Étapes 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 ZEPTO-Chips (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, chef du projet  
Division des maladies infectieuses, HUG  
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 Eurat, CEO

Genève et Lausanne, le 10 octobre 2002