

> Les progrès électroniques des cent dernières années ont apporté d'énormes contributions à la recherche médicale et au développement de nouveaux procédés thérapeutiques. Au cours des dernières années notamment, il a été démontré que les capteurs intelligents, avec des interfaces radio appropriées, permettront bientôt de relier entre eux les processus diagnostiques et thérapeutiques en médecine - il sera ainsi possible de développer de toutes nouvelles formes de traitements [1]. Cette nouvelle « médecine 4.0 » a fait l'objet d'un premier article de la série, dans lequel étaient présentés les progrès acquis grâce à la fusion de la technologie des micro-capteurs, de la microélectronique et des technologies de l'information et de la communication, en détaillant particulièrement le cas de la chimiothérapie personnalisée. L'objet de ce nouvel article est de présenter davantage d'applications pratiques de ces nouvelles méthodes thérapeutiques. <

Dans cette revue, nous nous limiterons à la description de l'utilisation de systèmes télématiques assistés par capteurs. Nous montrerons, par quelques exemples de différentes disciplines, l'étendue de la performance déjà atteinte aujourd'hui et celle atteignable dans un futur proche. En utilisant des exemples dans les domaines du contrôle de l'hygiène et de la thérapie télématique personnalisée, il s'agira d'illustrer la façon dont l'association de la microélectronique, des systèmes des technologies de l'information et de la communication, peut permettre de nouvelles formes de thérapie qui peuvent conduire à une meilleure qualité du traitement et, pour le patient, à une meilleure qualité de vie.

Une puce pour le contrôle de l'hygiène

Les contrôles d'hygiène jouent un rôle de plus en plus important dans le traitement médical et les soins aux

Numérique et santé (12) « Médecine 4.0 »

Exemples d'application de l'électronique, de la technologie de l'information et des microsystèmes dans la médecine moderne

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



patients, mais aussi dans la vie quotidienne. Alors que dans les pays en développement le risque d'épidémie augmente continuellement en raison de normes d'hygiène faibles voire inexistantes et de l'augmentation de

la densité de population, dans les pays industrialisés, même avec des normes élevées, un risque accru de maladies dues à des germes multi-résistants - en particulier pour les patients hospitalisés et le personnel médical - existe désormais. Le nombre de ces germes augmente et, à cause de la mauvaise utilisation des antibiotiques, en particulier en agriculture, nous risquons de retomber dans un « âge de pierre thérapeutique » de plus en plus difficile à maîtriser. Bien que l'on dispose aujourd'hui de techniques analytiques de laboratoire sophistiquées qui permettent d'identifier les bactéries pathogènes de manière fiable en l'espace de quelques jours - pour certains agents pathogènes, il existe même désormais des tests médicaux rapides, qui peuvent identifier les bactéries dans un laps de temps plus court -, on doit toutefois se contenter de la stérilité garantie par le fabricant pour les solutions de perfusion, les poches de sang et autres fluides nécessaires au traitement des patients, de même que pour leurs moyens d'administration, un contrôle direct et rapide avant utilisation n'ayant pas encore été mis en place. Cela vaut également pour l'alimentation en eau potable et en eau de refroidissement dans certains hôpitaux.

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

Les légionnelles apparaissent ainsi régulièrement dans les réservoirs d'eau de refroidissement et dans les systèmes de réfrigération médicaux. Ces bactéries peuvent ensuite diffuser dans l'air sous forme d'aérosol et, lorsque les conditions météorologiques s'y prêtent, déclencher une épidémie de légionellose (comme celle apparue à Ulm en 2009, touchant 53 malades et provoquant 6 décès ; ou à Warstein en 2013, avec plus de 150 malades et 2 décès). L'importance de conditions de production et de travail hygiéniques est également cruciale dans la production et la transformation des aliments. Dans les piscines et les lacs, dans le domaine de l'eau potable et même des eaux usées, les contrôles d'hygiène sont également essentiels. Dans ces derniers cas, il n'est pas toujours primordial de déterminer l'espèce bactérienne avec exactitude. Pour un test rapide, il est souvent suffisant de connaître le nombre de germes, ou leur densité dans les liquides. Une « puce à hygiène » permettant la détection électronique simple et rapide des densités de germes dans les liquides a été développée par notre laboratoire à cet effet. L'élément central de cette puce est une IDES (structure d'électrodes interdigitées) spéciale.

La *Figure 1* montre la structure générale du capteur à hygiène en technologie couche mince. Deux IDES séparées électriquement par une couche isolante sont superposées et déposées sur un substrat en verre. Chacune des quatre structures de pistes conductrices électriquement isolées entre elles est raccordable par l'intermédiaire d'un contact spécifique.

Dans un champ électrique non homogène, des forces diélectrophorétiques sont exercées sur des microparticules polarisables, ce qui a pour effet de les déplacer dans la direction des gradients de champ les plus forts. Au moyen d'un façonnage approprié des électrodes, les bactéries contenues dans le liquide à examiner peuvent ainsi, comme les microparticules, être concentrées sur les électrodes avec, comme conséquence, le changement d'impédance entre celles-ci. Ce changement d'impédance peut alors, à l'aide de solutions d'étalonnage constituées d'un nombre connu de bactéries, être utilisé comme mesure de la densité de germes dans le liquide.

D'autres développements de cette technologie offrent la possibilité, en tant qu'« alerteurs précoces », de détecter rapidement des contaminations dans les systèmes fluidiques, les solutions de nettoyage et de lavage, les sources d'aérosols et les systèmes d'approvisionnement en eau, élevant ainsi le niveau d'hygiène. Le risque de contamination microbienne dans les hôpitaux pourrait ainsi être réduit et la consommation d'antibiotiques contenue.

Thérapie télématique personnalisée

La situation sociodémographique dans le secteur de la santé demande de plus en plus des systèmes qui favorisent l'autonomie de la population. Grâce à l'utilisation ciblée de technologies microélectroniques, il est aujourd'hui possible de mesurer des données telles que la pression artérielle, le pouls, la saturation en oxygène du sang, l'hydratation, le poids et l'intensité de l'activité physique de manière autonome, et de les contrôler par échange de données. Les capteurs biomédicaux sont une composante essentielle de ces systèmes. La combinaison des cap-

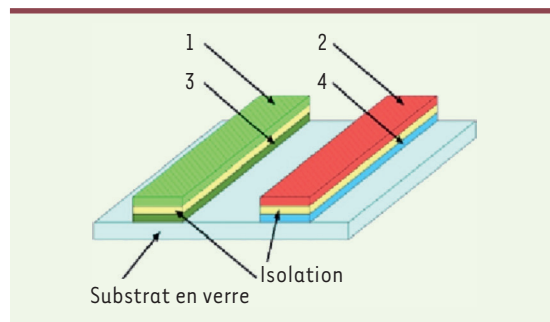


Figure 1. Structure générale du capteur. Les couches de métal 1 et 3 ainsi que 2 et 4 sont séparées entre elles par une couche isolante.

teurs modernes et des technologies de l'information et de la communication qui, dans le reste du monde technique ont déjà généré d'énormes potentiels d'efficacité au cours des dernières décennies, renferme également de considérables potentiels de qualité et de réduction de coûts pour le domaine médical [2].

La plateforme de télémédecine autonome COMES® permet aux patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, par exemple, de mesurer eux-mêmes leurs constantes vitales et de les transmettre automatiquement par téléphonie mobile à une base de données. Le médecin traitant a ainsi accès aux données de ses patients à tout moment – en cas de valeurs inhabituelles, il est alerté immédiatement et peut intervenir. Grâce à cette surveillance régulière, les patients se sentent en sécurité et plus indépendants. COMES® est conçu comme un système autonome d'accompagnement du patient. Celui-ci peut contrôler ses données médicales sur la base de données et les transmettre au médecin en cas de besoin. Il peut également obtenir des renseignements supplémentaires, grâce à des systèmes de *feedback* (retours) s'appuyant sur la base de données. Le médecin est, quant à lui, en mesure de suivre les patients équipés de la plateforme COMES®, d'intervenir préventivement si les données le demandent ou, s'il est absent ou indisponible, d'organiser la prise en charge du patient par le centre médical tout en restant en contact avec lui.

COMES®, en tant que « laboratoire virtuel », offre aussi la possibilité de développer des formes diagnostiques et thérapeutiques télématiques, dont certaines sont présentées ci-dessous à titre d'exemples [6].

Ton et tonus : la musique pour réduire la pression artérielle

La prévalence élevée de l'hypertension, et en particulier de l'hypertension artérielle essentielle, et

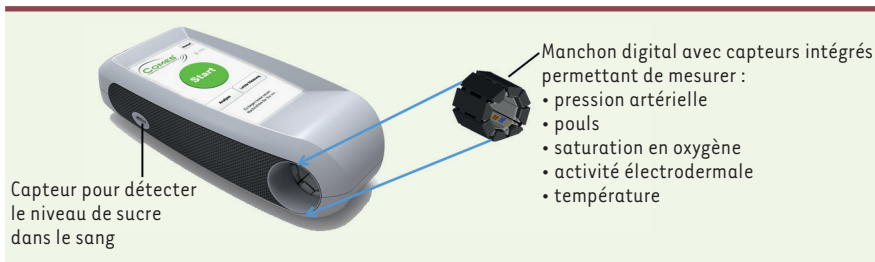


Figure 2. Le dispositif tout-en-un. Un téléphone mobile comportant des capteurs médicaux intégrés permet de mesurer l'oxymétrie de pouls, la pression artérielle, la température, la résistance cutanée (hydratation). Des interfaces pour des instruments de mesure peuvent renseigner sur le poids, la glycémie, ainsi que d'autres données (d'après [3,4]). Les mesures sont collectées à partir d'un doigt (en général l'index) qui est introduit dans l'ouverture du manchon (à droite).

les risques ainsi que les causes multifactorielles qui y sont associées, nécessitent de nouveaux concepts thérapeutiques. Implants, concepts pharmacologiques, musicothérapie, il existe déjà toute une série d'approches.

Nous avons mis au point une thérapie de *feedback* musicale qui, en fonction de la pression artérielle du patient, diffuse des mélodies à effet hypotenseur au moyen d'un téléphone portable. COMES® a permis d'étudier le mode d'action de différents motifs sonores ainsi que leur adéquation aux interventions systémiques. Les premiers résultats ont été déterminés dans le cadre d'une étude d'observation prospective sur 20 patients hypertendus et un effet très positif et significatif de la musique sur la pression artérielle a pu être observé chez la moitié des patients [7].

Cet examen clinique, ainsi que d'autres séries de mesures obtenues avec le système, ont montré que les mesures réalisées de façon autonome par le patient dans son environnement personnel sont intimement liées à celui-ci, révélant la forte corrélation entre les mesures et le contexte dans lequel elles sont effectuées. Il a été possible de recueillir des groupes de données authentiques dans un environnement personnalisé du patient, et d'obtenir ainsi, pour la première fois, une impression directe et réaliste de n'importe quelle forme d'intervention. Le système ne se limite pas à mesurer la pression artérielle mais peut, grâce à l'intégration de capteurs supplémentaires (par exemple dans le manchon du tensiomètre), produire des groupes de données complexes liés à chaque forme d'intervention.

L'environnement virtuel de laboratoire fournit ainsi une plateforme de développement et d'expérimentation idéale pour les thérapies personnalisées ou autres approches de musicothérapie [7].

La gouttière dentaire intelligente – diagnostiquer et traiter le bruxisme

Le rôle des implants est de fournir des informations importantes pour une thérapie ciblée, ou de remplacer les fonctions corporelles qui dysfonctionnent. Nous utilisons pour cela des systèmes dits « à boucle fermée » (*closed-loop*) : selon les signes vitaux détectés, une régulation active agit sur les fonctions corporelles, par exemple à travers l'administration d'un médicament ou l'envoi d'un « biofeedback » ciblé au patient concerné.

Un exemple illustrant le fonctionnement de ces systèmes pilotés par rétroaction dans le corps humain est la gouttière dentaire intelligente¹ que nous avons développée pour le diagnostic et le traitement du bruxisme (grincement de dents) [8,9]. L'appareil très compact peut être intégré dans une gouttière dentaire classique (Figure 4). L'activité des muscles masticateurs est mesurée au moyen d'un système de capteurs piézo-électriques. Un émetteur radio envoie les données à un

récepteur sans fil de la taille d'une boîte d'allumettes pouvant être situé près du lit ou sur le corps du patient. Le récepteur enregistre les données reçues pendant plusieurs mois qui, grâce à une interface USB, peuvent être transférées vers l'ordinateur du médecin traitant. Le système permet de surveiller l'activité de bruxisme, de jour comme de nuit. Un logiciel permet d'analyser sa fréquence et les moments où elle survient.

La Figure 4 présente les données d'un patient recueillies sur trois mois, chaque barre correspondant à la fréquence des événements de bruxisme en une nuit. Pour ce patient, cette fréquence a toujours augmenté en fin de mois et il a pu être établi que le stress professionnel en était le déclencheur. Ainsi, grâce à un logiciel d'analyse, il est possible d'identifier les causes individuelles du bruxisme, puis d'en déduire une thérapie personnalisée.

En plus d'être utilisé pour son diagnostic, ce système peut également servir à traiter le bruxisme grâce à un « biofeedback » immédiat, tactile (vibration) ou acoustique, à travers l'unité réceptrice placée dans la gouttière. Cette stimulation conduit, à long terme, au conditionnement du patient, et donc à une réduction de son bruxisme.

L'implant intelligent pour le traitement des tumeurs

Les systèmes de rétroaction et en boucle fermée peuvent être également d'une grande importance pour le diagnostic et les thérapies en oncologie. Le système d'implant pour une surveillance ciblée de l'oxygène dissous que nous avons développé dans le cadre du projet IntelliTUM² [10] en est un exemple. Ce système se fonde sur le fait que la saturation en oxygène des tissus joue un rôle majeur dans les processus invasifs des tumeurs

¹ Gouttière « SensoBite », initialement commercialisée par Sense Inside GmbH

² Projet financé par le BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche.

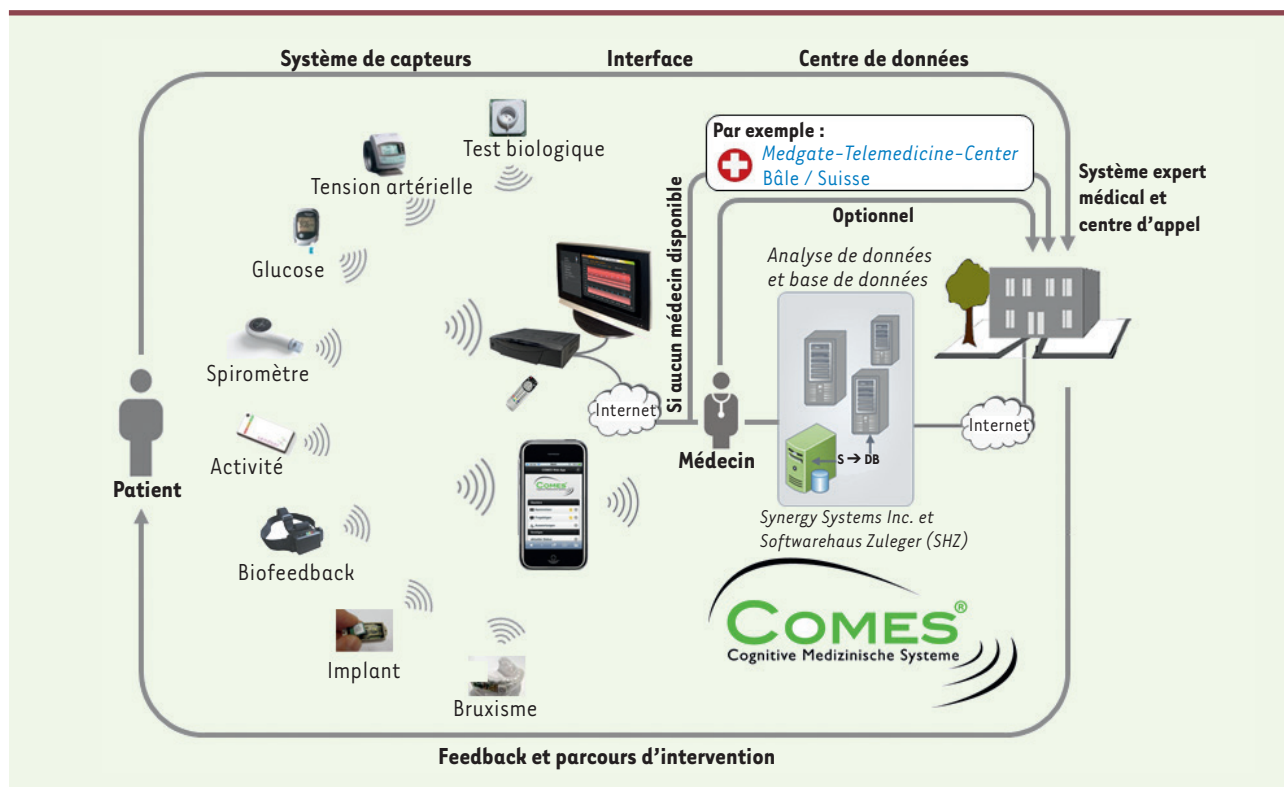


Figure 3. Diagramme représentant le fonctionnement du système COMES®. Des instruments de mesure médicaux et des capteurs sont connectés à des terminaux de télécommunication *via* une interface radio, de manière à permettre à la fois l'envoi de données à une base de données sémantique et interactive et la transmission de messages aux patients, voire une intervention directe sur ceux-ci. Le système peut être utilisé par le patient seul ou en collaboration avec son médecin et/ou un centre d'appel médical. L'amplitude de l'échange de données est déterminée par le patient (d'après [5]).

malignes. Dans de nombreuses tumeurs solides, le manque d'oxygène (hypoxie) coïncide avec des profils métaboliques anormaux et une sensibilité à l'irradiation thérapeutique. Un capteur placé à proximité immédiate d'une telle tumeur peut ainsi détecter une hypoxie croissante et fournir des informations importantes sur l'activité tumorale - celles-ci peuvent alors servir de base à une thérapie individualisée avec un dosage optimal. L'implant peut également être complété par une unité de dosage de médicaments. Si le capteur détecte une carence en oxygène, ce qui indique une croissance tumorale - un agent chimiothérapeutique pourrait alors être administré directement dans la tumeur, depuis le réservoir à produit actif situé dans l'implant [11]. De tels systèmes offrent une alternative aux méthodes thérapeutiques conventionnelles, et ne se limitent pas au traitement des tumeurs. Ils permettent en effet une surveillance à long-terme, peu invasive, ambulatoire et continue, de zones tissulaires critiques et représentent de ce fait un progrès significatif pour le suivi post-opératoire des patients. L'apparition de récurrences ou de métastases peut ainsi être contrecarrée de manière ciblée, grâce à l'actionnement par signal radio de l'unité de dosage. Par rapport aux traitements systémiques, ce système permet d'éviter d'importants effets secondaires et donc de délivrer une plus forte concentration locale du médicament. Grâce à une connexion radio bidirectionnelle, l'implant est en contact constant

avec l'unité de réception qui transmet les données, par exemple au système COMES®. Celui-ci peut détecter des signaux à risque de manière automatique et permet au médecin de déclencher une intervention rapide.

Les puces avec capteurs intégrés (pO₂, pH, etc.) développées dans le cadre de ce projet peuvent aussi être utilisées de manière ciblée pour d'autres applications thérapeutiques. Des études récentes et les résultats que nous avons obtenus³ ont révélé une relation directe entre l'apport en oxygène des tumeurs et de l'organisme et le succès du traitement de patients atteints de cancer [12-14]. L'administration d'oxygène dans le tissu tumoral pendant les séances de radiothérapie augmente en effet l'efficacité du rayonnement, tout en réduisant les effets secondaires. Plus l'irrigation sanguine et donc l'oxygénation des tissus est bonne, moins les tumeurs peuvent se développer et plus leur traitement est efficace.

La qualité de vie des patients atteints de cancer est, dans la majorité des cas, significativement améliorée

³ Projet « Evopot ».

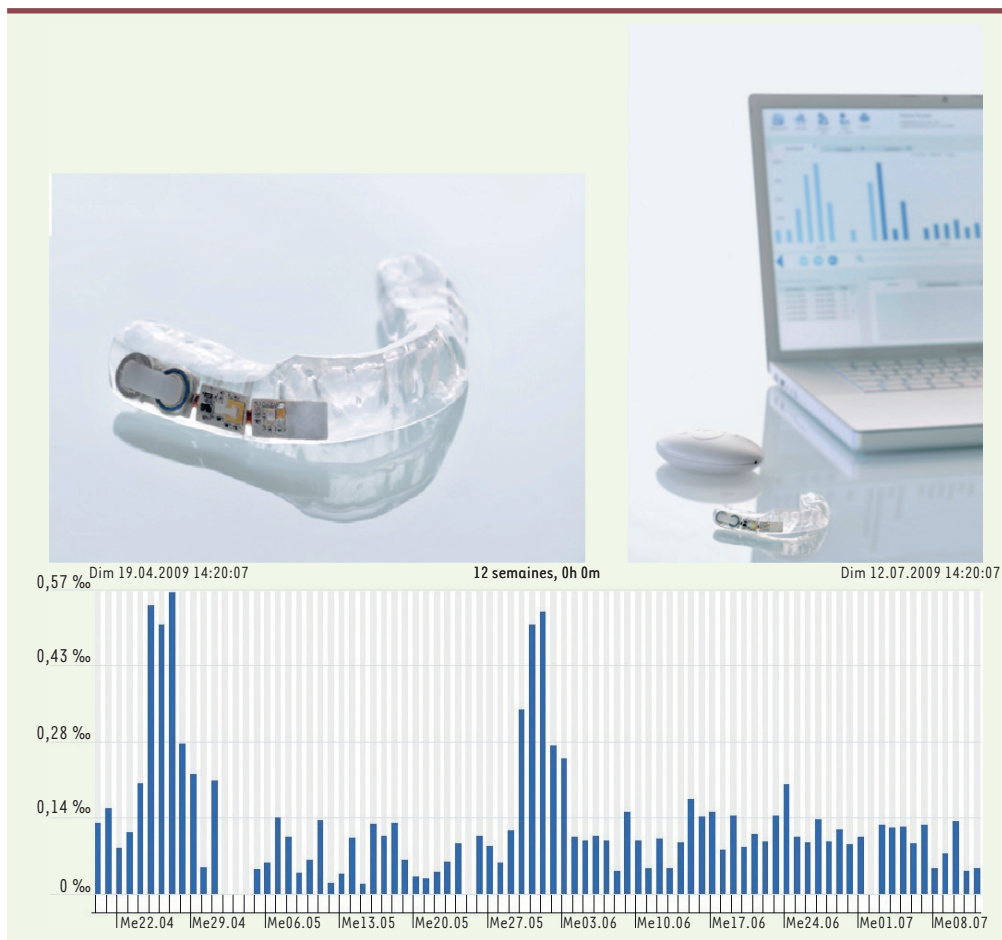


Figure 4. La gouttière dentaire intelligente comme support d'essai de la plateforme technologique pour les implants intelligents, et pour la détection et le traitement du bruxisme.

Les données révélant une activité accrue de bruxisme sont faciles à identifier lors de l'analyse. Chaque barre correspond à la fréquence des grincements de dents en une seule nuit.

par une oxygénothérapie. Ceci est particulièrement important lorsque l'oxygénation du patient est affectée par un alitement prolongé, un handicap, le manque d'exercice, le stress ou d'autres circonstances. De petits implants pourraient permettre une concentration plus élevée d'oxygène dans certaines parties du corps, augmentant ainsi le bien-être du patient.

Perspectives

Les quelques exemples cités laissent entrevoir à quel point les bénéfices de ces systèmes pourraient être importants pour les patients. Les dispositifs médicaux pourraient être plus hygiéniques, et l'hygiène pourrait globalement être améliorée au moyen de capteurs adéquats. Le patient pourrait, lui, accompagner sa thérapie grâce à son téléphone portable, et les causes des maladies pourraient être directement influencées au moyen d'implants et de leurs systèmes sensoriels. De plus, il pourrait prendre les décisions concernant son traitement plus facilement s'il était constamment informé de son état de santé. Augmenter la biodisponibilité de médicaments au moyen de systèmes électroniques auxiliaires est également particulièrement intéressant. En effet, seule une fraction du médicament administré de manière systémique atteint le site qu'il est sensé traiter et une grande partie est absorbée par d'autres organes ou est directement

excrétée. Les thérapies localisées permettent d'administrer localement une concentration de drogue plus élevée, sans interférer avec le reste du corps. Ceci n'est pas seulement une grande opportunité pour le traitement des tumeurs, mais aussi, par exemple, pour celui de plaies et pour certaines maladies chroniques. Un problème non négligeable dans le développement de nouveaux systèmes diagnostiques et thérapeutiques assistés par l'électronique tient à la sécurité des communications et à la protection des données. Le niveau d'acceptation que rencontreront les différents systèmes et procédures auprès des patients dépendra de la garantie de sécurité de ces appareils. Cet aspect est primordial, par exemple pour qu'un patient muni d'un implant radiocommandé puisse être certain que des personnes non autorisées ne puissent pas le manipuler de l'extérieur, ou qu'aucune donnée ne soit lisible par des tiers non autorisés. Il s'agit ici d'augmenter la résilience des systèmes techniques de manière à ce qu'ils fonctionnent réellement en toute sécurité dans toutes les circonstances imaginables.

La « Médecine 4.0 », c'est-à-dire l'électronique médicale et les systèmes associés, ne s'oppose pas au

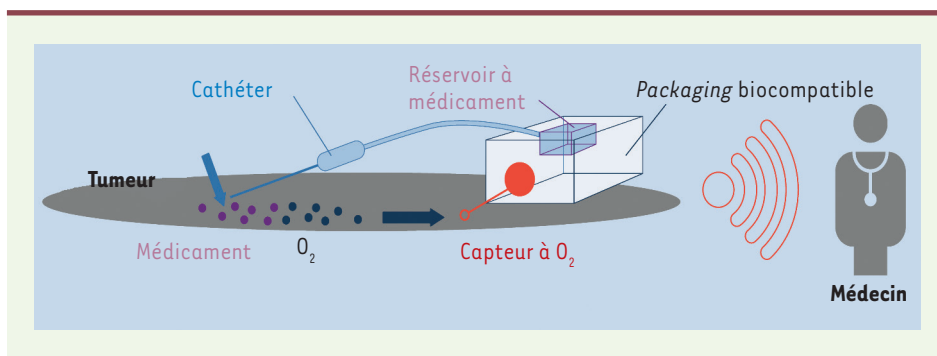


Figure 5. Principe de fonctionnement de l'implant pour le traitement local des tumeurs comme le système à boucle fermée.

médecin, mais tente d'intégrer les avantages des procédures diagnostique et thérapeutique télématiques modernes dans la pratique médicale. Cette médecine a notamment du sens si l'on considère qu'un nombre croissant de patients âgés se trouve face à un nombre sans cesse plus restreint de médecins. Soulageant les soignants de leurs tâches routinières, elle leur permet de se consacrer à leurs patients et peut, grâce aux mesures recueillies et à leur dynamique, détecter très tôt une éventuelle détérioration de leur état de santé. Les concepts de maintenance préventive, tels qu'effectués dans l'industrie, en particulier dans l'« Industrie 4.0 », peuvent aussi être transposés à la prise en charge des malades chroniques et des patients à risque. La détection par capteurs des données vitales et leur évaluation dans des bases de données devraient permettre d'éviter des situations d'urgence imprévues et ainsi éventuellement de réduire les problématiques d'engorgement des services d'urgence. ♦

SUMMARY

Medicine 4.0: examples of applications of electronics, information technology and microsystems in modern medicine

The electronic advances of the last hundred years have made enormous contributions to medical research and the development of new therapeutic methods. In recent years in particular, it has been demonstrated that intelligent sensors, with appropriate radio interfaces, will soon allow diagnostic and therapeutic processes in medicine to be linked to one another – this will enable the development of completely new forms of therapy [1]. This new “Medicine 4.0” was the subject of a first article in the series, which presented the progress achieved through the merging of microsensor technology, microelectronics, information and communication technologies, with a particular focus on the case of personalized chemotherapy. The purpose of this new article is to present more practical applications of these new therapeutic methods. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wolf B, Spittler T, Herzog K, et al. COMES® – Cognitive Medizinische Systeme für Diagnose und Therapie. In : Duesberg F, ed. *e-Health 2014 Informations- und Kommunikationstechnologien im Gesundheitswesen*. Solingen/Mittweida : Medical Future Verlag, 2013 : 254-62
2. Friedrich P, Clauss J, Scholz A, et al. Sensorik für telemedizinische Anwendungen. In : Goss F, Middeke M, Mendgen T, et al., eds. *Praktische Telemedizin in Kardiologie und Hypertensiologie*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2009 : 6-14
3. Gausemeier J, Wolf B, Clauss J, et al. *Telemedizinische Assistenzsysteme - Technik, Markt, Geschäftsmodelle*. Paderborn/München: Heinz Nixdorf Institut Paderborn et Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der Technischen Universität München, eds., 2014
4. Wolf B, Grothe H, Herzog K, et al. Von der TUM in den Markt: Mikroelektronik für Diagnose und Therapie. In : Duesberg F, ed. *e-Health 2015: Informations- und Kommunikationstechnologien im Gesundheitswesen*. Solingen/Mittweida: medical future verlag, 120-7
5. Wolf B, Spittler T, Clauss J, et al. Telemedizin – rundum gut betreut. *Bulletin* 2014 ; 4 : 33-7.
6. Wolf B, Brischwein M, Grothe H, et al. Komponenten und Systeme für die personalisierte Assistenz. In : Niederlag W, Lemke HU, eds. *Personalisierte Medizin. Sind wir auf dem Weg zu einer individualisierten Gesundheitsversorgung?* Dresden: General Hospital (Health Academy 14), 2010 : 215-34
7. Friedrich P, Kohler T, Wolf B. On the classification of acoustic intervention sequences for essential hypertension. In : *Proceedings NAG DAGA 2009 / International Conference on Acoustics*, Berlin : German Acoustical Society (DEGA), 2009 : 1580-3.
8. Vahle-Hinz K, Clauss J, Seeher W-D, et al. Development of a wireless measuring system for bruxism integrated into occlusal splint. *J Craniomandibular Funct* 2009 ; 1 : 125-35.
9. Clauss J, Sattler M, Seeher W-D, et al. In-vivo monitoring of bruxism with an intelligent tooth splint – Reliability and validity. In: Dössel O, Schlegel WC, eds. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany. IFMBE Proceedings*, vol 25 n° 11, Berlin, Heidelberg : Springer, 2009 : p. 108 et suiv.
10. Clauss J, Becker S, Sattler M, et al. In vivo Diagnostik mit intelligenten Implantaten. In: Bernhard Wolf, ed. *Bioelektronische Diagnose- und Therapiesysteme. m²: microelectronic meets medicine*. Aachen: Shaker Verlag, 2012 : 237-46.
11. Becker S, Xu T, Ilchmann F, et al. Concept for a gas-cell-driven drug delivery system for therapeutic applications. *Proc Inst Mech Eng H* 2011 ; 225 : 1196-201.
12. Yu M, Dai M, Liu Q, et al. Oxygen carriers and cancer chemo- and radiotherapy sensitization: Bench to bedside and back. *Cancer Treat Rev* 2007 ; 33 : 757-61.
13. Daruwalla J, Christophi C. The effect of hyperbaric oxygen therapy on tumour growth in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 3304-11.
14. Matés J-M, Sanchez-Jimenez F-M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2000 ; 32 : 157-70.

TIRÉS À PART

B. Wolf