

Les biocapteurs constituent une solution attractive permettant de fournir des systèmes simples et sélectifs pour l'analyse de différents composés. Ces instruments analytiques, peuvent apporter des solutions originales et efficaces à des problèmes concernant de nombreux domaines : médecine, agro-alimentaire, pharmaceutique, environnement, recherches scientifique et militaire.

1. EN MEDECINE.

Le domaine médical est le domaine qui a été pionnier dans les développements des technologies de biocapteurs et a permis les avancées les plus significatives au cours des dernières années. Les applications potentielles sont multiples comme le diagnostic (du diabète, cancer, Alzheimer, hypercholestérolémie...) [14].

1.1. Le diabète.

Le diabète comme on l'a connu se caractérise par une déficience de la régulation de la glycémie. Les patients diabétiques peuvent ainsi passer par des phases d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. L'hyperglycémie provoque la majorité des conséquences à long terme comme la cécité, la neurodégénérescence ou les lésions du rein. Cependant, à court terme, le principal danger est lié à l'hypoglycémie, qui peut se manifester de jour comme de nuit et provoquer un coma. Les patients diabétiques ont donc besoin de suivre le plus fidèlement possible les variations de leur glycémie pour ajuster leur prise alimentaire ou l'administration d'insuline. Actuellement, le suivi de sa glycémie par un patient diabétique se fait le plus souvent de façon manuelle : le patient doit se piquer au doigt plusieurs fois par jours pour prélever une goutte de sang, afin d'analyser sa glycémie via un glucomètre portable. Cette méthode comporte beaucoup d'inconvénients : outre les contraintes fortes qu'elle impose aux patients, elle ne permet que difficilement de suivre la glycémie pendant la nuit et donc de prévenir les hypoglycémies nocturnes, fréquentes chez le diabétique. Dans ce contexte, l'utilisation de biocapteurs à glucose implantables et capables d'assurer un suivi en continu de la glycémie constitue une avancée considérable pour les millions de patients diabétiques [28].

1.2. Le cancer.

Le développement d'une tumeur chez un patient s'accompagne d'une augmentation de la concentration en un certain nombre de marqueurs au niveau sanguin. La détection de ces marqueurs est donc extrêmement utile pour diagnostiquer la maladie et suivre son évolution. Ces biomarqueurs sont essentiellement quantifiés à l'aide de techniques immunochimiques (essentiellement ELISA) qui sont bien implantées dans les laboratoires d'analyses médicales. Toutefois, les performances des biocapteurs en termes de sensibilité ne leur permettent, pour

l'instant, d'être compétitifs avec les techniques immunochimiques classiques que pour des marqueurs présents en relativement fortes concentrations. Ainsi, les futurs biocapteurs dédiés à une utilisation en routine devront être multiparamétriques et permettre un criblage simultané de plusieurs dizaines de marqueurs, Mais la technologie qui semble être la plus prometteuse à l'heure actuelle pour le diagnostic et le suivi de cancers est celle des puces à anticorps qui permettent de détecter de façon simultanée de multiples marqueurs en parallèle avec une quantité minimale d'échantillon biologique [14].

1.3. L'hypercholestérolémie.

Le cholestérol et ses esters d'acides gras sont des constituants essentiels de la membrane des cellules de mammifères et sont les précurseurs d'autres matériels biologiques tels que les acides biliaires et les hormones stéroïdes. L'augmentation alarmante des pathologies telles que les maladies cardiaques, l'hypertension, l'artériosclérose liées à des niveaux anormaux de cholestérol dans le sang ont amené les chercheurs à développer de nouveaux outils rapides et sensibles de quantification du cholestérol ; près de 80 publications présentent des développements les plus récents de biocapteurs appliqués à la quantification du cholestérol [1]. Parmi les quelques biocapteurs disponibles commercialement pour le dosage du cholestérol, on peut toutefois citer le *CardioCheck* «Cholesterol & Glucose Test Monitors » [14].

1.4. L'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative pour laquelle il n'y a, à l'heure actuelle, ni traitement ni diagnostic possibles et qui correspond à la cause majeure de déficience intellectuelle des personnes de plus de 65 ans [14]. Les études génétiques, biochimiques et sur modèles animaux suggèrent fortement le rôle central de l'amyloïde β dans le développement de la maladie (L'amyloïde β est un peptide de 42 résidus d'acides aminés qui fut d'abord découvert en tant que sous-unité monomérique des larges fibres amyloïdes insolubles présentes dans les plaques causées par cette maladie). Il a également été montré qu'au-delà de la formation des plaques, l'amyloïde β est capable de s'auto-assembler en petites oligomères solubles également à l'origine de dysfonctions neurologiques. L'apparition des premiers stades de la maladie correspond d'ailleurs à l'impact synaptique de ces oligomères solubles qui pourraient donc constituer des biomarqueurs pertinents pour le diagnostic de cette maladie. Une technique de biocapteur basée sur la spectroscopie SPR a été appliquée au dosage de ces oligomères dans des extraits de cerveaux humains et de fluide cérébro-spinal [19].

2. DANS LES INDUSTRIES AGROALIMENTAIRE ET PHARMACEUTIQUE.

Des nouvelles applications portant sur les contaminants des aliments (toxines, pesticides, résidus médicamenteux, microorganismes pathogènes.) ont été développées. Et des efforts considérables restent à faire pour que ces techniques soient utilisées en routine sur ce type d'applications.

2.1. Contaminants chimiques.

Quelques applications de biocapteurs à enzyme, d'immunocapteurs et de biocapteurs microbiens appliqués à la détection des contaminants chimiques (de type pesticides et herbicides) dans les aliments sont décrites par Patel 2002 [13].

2.2. Microorganismes pathogènes.

Les microorganismes pathogènes présents dans les aliments sont susceptibles de provoquer des pertes économiques, des maladies chez les consommateurs, voire parfois leur mort. Au cours des dernières années, de nombreux biocapteurs ont été développés pour permettre la détection, en quelques minutes, de microorganismes pathogènes dans les aliments contribuant fortement à renforcer leur sécurité [13].

2.3. Toxines d'origine bactérienne.

Certains microorganismes, en particulier des bactéries et des champignons, sont des pathogènes qui peuvent attaquer les récoltes et provoquer des pathologies, Par exemple: L'infection par des champignons et la production d'aflatoxine peut intervenir à chacune des étapes de la croissance des plantes, L'exposition par ingestion ou inhalation d'aflatoxines peut provoquer de sérieux dommages au niveau du foie, des infections respiratoires, des hémorragies intestinales, des malaises et de la fièvre. Récemment, un biocapteur fluorimétrique a été développé pour détecter et quantifier les aflatoxines dans le maïs, les graines de coton [13,14].

2.4. Antibiotiques et résidus médicamenteux.

L'utilisation d'antibiotiques et de médicaments dans le domaine de l'élevage peut conduire à l'apparition de résidus médicamenteux dans les aliments d'origine animale, Par exemple: Les sulphonamides sont une famille de médicaments très utilisés à des fins thérapeutiques dans les pathologies animales, sont administrés dans le cas d'infections provoquées par des pathogènes Gram-négatifs tel que E. coli. [13] Un biocapteur à SPR a été comparé avec les méthodes existantes (tests microbiologiques, ELISA, HPLC) pour la détection de sulfaméthazine dans le lait [30].

2.5. Allergènes.

L'allergie alimentaire représente un réel problème de santé dans les pays industrialisés. Jusqu'à maintenant, la seule solution qui s'offre aux malades atteints d'allergie alimentaire est de suivre un régime d'éviction. L'industriel doit donc être capable d'apporter la preuve au client que son produit est dépourvu d'allergènes. Aussi, les biocapteurs, grâce à leurs caractéristiques de spécificité et sensibilité, semblent constituer des techniques de choix pour détecter la présence éventuelle de traces d'allergènes au sein d'une matrice alimentaire [14].

3. LE MONITORING ENVIRONNEMENTAL.

Depuis quelques années, les biocapteurs commencent à faire leur apparition dans le domaine de l'environnement. Ils vont permettre la détection rapide de toxiques et donc d'intervenir plus rapidement en cas de pollution. L'eau est aujourd'hui encore la principale application pour le monitoring environnemental. Par contre pour le sol et l'air sont très peu nombreuses, et encore à un stade de développement expérimental.

3.1. L'eau.

Le contrôle de la qualité de l'eau est aujourd'hui encore la principale application pour le monitoring environnemental. Les biocapteurs basés sur des principes de luminescence sont par exemple aujourd'hui largement développés pour la mesure de la demande biologique en oxygène (DBO). La mesure d'éléments toxiques, que ce soit des composés biologiques ou chimiques fait encore parti des applications actuelles [18].

3.2. L'air.

Le premier biocapteur appliqué à l'air date de 1974 et a été développé par Goodson et Jacobs. Il s'agissait d'un biocapteur enzymatique, permettant d'identifier les toxines inhibitrices du cholinestérase. [34] Les travaux de recherche menés jusqu'ici l'ont été non pas dans un but de surveillance de la qualité de l'air ambiant, mais plutôt dans un but de caractérisation de milieux confinés, et des atmosphères de travail en particulier. Ceci s'explique à la fois par la considération des marchés les plus porteurs, la surveillance de la qualité de l'air ambiant étant un marché assez restreint, mais surtout par la capacité des biocapteurs à pouvoir mesurer des composés spécifiques, présents en très faibles concentrations, tels qu'ils peuvent l'être dans des milieux confinés [18].

3.3. Le sol.

La mesure de polluants dans le sol, métaux ou métalloïdes, nécessite le plus souvent une série de manipulations et d'appareillages lourds dans des laboratoires d'analyse chimique. Afin de faciliter la surveillance de la pollution des sols avec un appareil léger,

les scientifiques du BRGM, établissement de recherche public, ont mis au point un biocapteur original. « Notre biocapteur enzymatique permet de doser le chromate de chrome. L'enzyme d'une bactérie interagit avec le chromate, et un signal électrique, proportionnel à cette réaction, permet de mesurer la quantité de métal dans le sol », explique Ioannis Ignatiadis de l'unité Biotechnologies du BRGM [40].

4. DANS LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

4.1. Découverte de molécules actives.

Les techniques modernes utilisées pour la découverte de nouveaux médicaments ou principes actifs sont majoritairement des systèmes à haut débit utilisant des supports de type microplaque. Les échantillons à analyser sont classiquement isolés directement de la nature ou issus de synthèses chimiques ou biochimiques, La plupart des techniques de criblage actuelles sont basées sur l'utilisation d'enzyme et de cellules entières. Ainsi, ces éléments biologiques ont été fortement utilisés comme ligands pour biocapteurs. Les biocapteurs utilisant une enzyme comme ligand donnent une information de type analytique alors que les biocapteurs à cellules entières donnent une information de type fonctionnelle. Par exemple, la plupart des médicaments actuels interagissent avec des récepteurs spécifiques, souvent localisés dans les cellules nerveuses [14].

4.2. Pancréas artificiel.

Une des perspectives majeures dans le traitement du diabète est l'utilisation d'un « pancréas artificiel » capable de réguler automatiquement la concentration sanguine d'insuline en fonction de la glycémie (**figure 3.1**) [28]. Un tel système doit contenir trois éléments [36] ; Un dispositif de stockage et d'injection ou d'infusion d'insuline (une pompe à insuline) ; Un dispositif de mesure de la glycémie en temps réel (un biocapteur à glucose implantable) et ; Un système de contrôle permettant de moduler les injections d'insuline en fonction de la glycémie.

Les pompes à insuline existent déjà : elles se présentent la plupart du temps sous forme d'un dispositif externe d'infusion sous-cutanée d'insuline. Le patient peut ajuster le débit de l'infusion en fonction de son activité (repas, sport...). Le contrôle des paramètres d'injection d'insuline pose encore problème, surtout en réponse à des profils de glycémie complexes tels que ceux observés au cours de l'effort. Des essais chez l'animal [39] et chez l'homme [33], sont actuellement réalisés : il en faudra sans doute beaucoup pour générer des algorithmes apportant toute la sécurité nécessaire au patient [28].

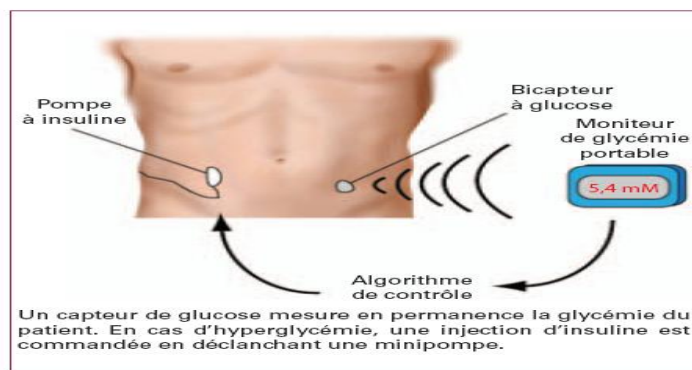


Figure 3.1 : Principe du " pancréas artificiel" [28].

4.3. Le développement de capteurs adaptés au cerveau.

Les neurosciences sont le deuxième grand domaine d'application des biocapteurs implantables. En effet, la communication chimique entre les neurones est à la base du fonctionnement de notre cerveau. Cette communication chimique s'opère par la libération dans le milieu extracellulaire de molécules appelées neurotransmetteurs. La détection de ces neurotransmetteurs dans le cerveau est donc une des clés de la compréhension de la chimie du système nerveux central. Cette détection a d'abord été réalisée par des techniques de prélèvement de milieu extracellulaire comme la microdialyse, qui est encore une méthode de référence en neurochimie. Plus récemment, plusieurs neurotransmetteurs ont pu être détectés par des capteurs ou des biocapteurs électrochimiques. L'introduction de ces nouvelles techniques a contribué à modifier la vision qu'ont les scientifiques du fonctionnement du cerveau [28].

5. DANS LE DOMAINE MILITAIRE " BIOTERRORISME".

À la suite des attaques terroristes sur les États-Unis le 11 septembre 2001 et les envois de courriers contenant des spores d'anthrax, le besoin de renforcer la sécurité nationale s'est fait ressentir dans la plupart des pays d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord. De nombreuses techniques de biosurveillance ont été développées depuis et les technologies de biocapteurs vont fortement contribuer à renforcer ce système de surveillance. La plupart de ces poudres n'étaient que des canulars et leur analyse ne révéla la présence que de sucre en poudre, levures boulangères et poudres infantiles. Toutefois, ces alertes ont renforcé les pouvoirs publics dans l'idée que des techniques rapides d'identification de spores pathogènes seraient indispensables dans les années à venir. Un biocapteur sur fibre optique a été développé pour détecter rapidement des concentrations moyennes de spores de *Bacillus anthracis* en moins d'une heure et sans que de faux positifs ne soient observés cette détection rapide et *in situ* de tels composés est donc un enjeu important pour la protection des populations. Enfin, dans la lutte contre le terrorisme, les biocapteurs sont également utilisés pour la détection des explosifs. Ce type d'application a fait l'objet d'une revue récente [14].