

(Bio)capteurs électrochimiques pour la détection des antibiotiques

Bogdan Feier

Discipline de Chimie Analytique
Université de Médecine et Pharmacie « Iuliu Hatieganu »
Cluj-Napoca, Roumanie
Feier.george@umfcluj.ro

Cecilia Cristea

Discipline de Chimie Analytique
Université de Médecine et Pharmacie « Iuliu Hatieganu »
Cluj-Napoca, Roumanie
ccristea@umfcluj.ro

Résumé— Les antibiotiques, l'une des classes de médicaments les plus importantes, ont un grand impact sur la santé publique, mais l'utilisation incorrecte et massive d'antibiotiques conduit aux effets adverses ; des réactions allergiques et la propagation de la résistance aux antimicrobiens. Pour assurer un traitement antibiotique efficace et pour éviter les aspects négatifs associés à la contamination avec antibiotiques, il faut développer des méthodes de détection sensibles et sélectives pour la détection des antibiotiques dans des échantillons biologiques, alimentaires ou environnementaux. Parmi elles, les avantages des (bio)capteurs électrochimiques les recommandent pour la détection *in situ* des antibiotiques. Les électrodes imprimées par sérigraphie (SPE) constituent une solution pratique pour les analyses sur site et présentent de nombreux avantages. L'utilisation de nanomatériaux, de polymères à l'empreinte moléculaire ou d'aptamères comme éléments de reconnaissance biologique, améliore la sensibilité et la sélectivité de la détection. Trois stratégies ont été employées pour la détection des antibiotiques : (i) l'empreinte électrochimique des antibiotiques électroactifs, (ii) des capteurs à base de MIP et (iii) des capteurs à base d'aptamères.

Mots-clés — détection des antibiotiques, (bio)capteurs électrochimiques, nanomatériaux

I. INTRODUCTION

Les antibiotiques représentent l'une des classes de médicaments les plus importantes. Depuis leur découverte, ils ont eu un impact considérable sur la santé humaine, augmentant l'espérance, la qualité de vie, ainsi que la population mondiale. Cela s'explique par l'efficacité exceptionnelle des différentes classes des antibiotiques pour prévenir et combattre les infections causées par différents types de bactéries (Gram négatif, Gram positif, aérobies, anaérobies, etc.). Les antibiotiques sont largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire, dans la production agricole, l'élevage, l'aquaculture etc. Mais l'utilisation incorrecte et massive d'antibiotiques conduit aux effets adverses, comme des réactions allergiques et la propagation de la résistance aux antimicrobiens (RAM), qui est définie comme la capacité naturelle ou acquise d'un micro-organisme à résister aux effets d'un ou plusieurs antimicrobiens. La RAM correspond au développement de facteurs de résistance chez les pathogènes, ce qui limite nos possibilités de traitement des infections et entraîne d'importantes pertes économiques [1]. La RAM est un processus de sélection qui s'est accéléré ces dernières années suite à l'utilisation massive d'antibiotiques. La Roumanie occupe la première place et la France la cinquième dans le classement de pays européen en termes de consommation par jour des antibiotiques à spectre large rapporté à 1000 habitants (Figure 1). L'utilisation des antibiotiques systémiques en Roumanie est beaucoup plus élevée que la moyenne européenne [2].

Roumanie 25.7	Pologne 20.2	Belgique 17.4	Islande 16.8	Slovaquie 16.0	Luxembourg 15.9
Chypre 25.0	Espagne 20.0	Malte 15.8	République tchèque 13.7	Lituanie 13.7	Hongrie 11.9
Bulgarie 24.4	Croatie 18.2	Portugal 15.3	Lettonie 11.6	Estonie 10.1	Suède 10.1
Grèce 23.5	Irlande 17.8	Danemark 14.4	Finlande 11.3		
France 21.5	Italie 17.5	Norvège 14.0	Slovénie 10.2	Autriche 8.8	Pays-Bas 8.3

Fig.1. Antibiotiques systémiques DDD/1000 habitants/jour (ATC J01), EU/EEA, 2021. Adapté de [2].

L'exposition des bactéries à des concentrations d'antibiotiques inférieures à la concentration inhibitrice minimale (CIM), mais supérieures à la concentration de sélection, favorise la sélection de souches résistantes. Ce phénomène est fréquent dans l'environnement, notamment dans les zones fortement polluées par les antibiotiques. La pollution des eaux usées par les antibiotiques suggère une corrélation possible entre leurs concentrations dans l'environnement et le développement de la RAM. Cependant, cette corrélation est difficile à établir et nécessite une surveillance concertée des concentrations d'antibiotiques, des gènes de résistance et des bactéries résistantes [3].

Avec l'augmentation de la population mondiale et l'amélioration du niveau de vie, la consommation d'antibiotiques a augmenté, entraînant des concentrations plus élevées dans l'environnement et une contamination plus fréquente. La principale source de pollution est constituée des déchets domestiques issus de la consommation et de l'excrétion humaine, contenant des antibiotiques et leurs métabolites (figure 2). Les eaux usées hospitalières et industrielles peuvent contenir des concentrations élevées d'antibiotiques, qui doivent être prises en compte malgré leur dilution dans les eaux usées municipales. La consommation vétérinaire non réglementée est une autre source importante de pollution, les substances s'accumulant dans les excréments animaux et contaminant ainsi le sol et l'eau. Les décharges des médicaments par les acteurs industriels et les patients contribuent également à la pollution environnementale, bien que ces sources soient potentiellement contrôlables. Les polluants pharmaceutiques se retrouvent principalement dans le sol, les eaux de surface et les eaux souterraines. Les masses d'eau deviennent des vecteurs majeurs de ces substances, affectant la vie aquatique et la santé humaine. La faible biodégradabilité de certains antibiotiques entraîne des concentrations élevées dans les effluents des stations d'épuration, qui se retrouvent ensuite dans les cours d'eau, les rivières et les lacs [3]. La pollution par les antibiotiques favorise le développement de bactéries résistantes, limitant ainsi les options de traitement des infections microbiennes. Le

manque de données sur leurs concentrations environnementales rend difficile la corrélation avec les effets toxiques observés. Pour ces raisons il est nécessaire de développer des méthodes de détection d'antibiotiques dans différentes matrices.

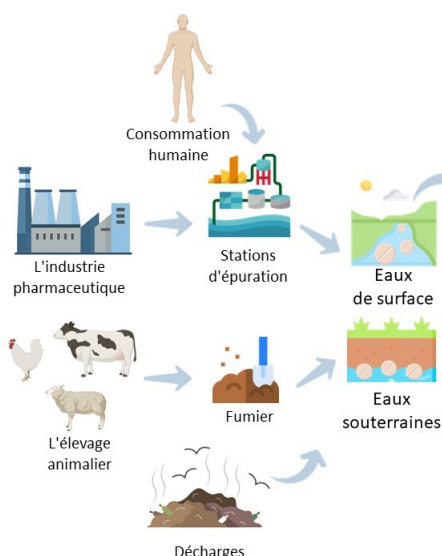


Fig. 2. Les sources de pollution de l'environnement avec antibiotiques

La détermination de concentration d'antibiotiques dans des échantillons biologiques assure que la CIM est touchée et que les concentrations toxiques sont évitées. La détermination de concentration d'antibiotiques dans des échantillons alimentaires et environnementaux aide à éviter les réactions allergiques et à empêcher le développement de RAM.

II. MÉTHODES DE DÉTECTION DES ANTIBIOTIQUES

Les méthodes standards pour la détection d'antibiotiques combinent les propriétés de séparation des techniques chromatographiques (pour exemple, chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou chromatographie de liquides (CL)) avec la haute sélectivité et sensibilité de la spectrométrie de masse (SM). Leur excellente résolution, sélectivité et sensibilité constituent des atouts indéniables pour l'analyse d'antibiotiques dans différents échantillons (biomédicaux, alimentaires ou environnementaux). Cependant, ces méthodes présentent des inconvénients : coût élevé des appareillages et de l'analyse, manque de portabilité, préparation des échantillons avec plusieurs étapes, temps d'analyse long, utilisation de solvants polluants et nécessité d'opérateurs qualifiés [3].

Une méthode analytique idéale pour l'analyse des antibiotiques devrait être sensible, sélective, moins chère et portable. Ces exigences peuvent être satisfaites par des systèmes miniaturisés tels que les capteurs électrochimiques. Ces nouveaux outils analytiques permettent de pallier les principaux défauts des méthodes conventionnelles. Les (bio)capteurs électrochimiques présentent plusieurs avantages, notamment pour la détection des composés électroactifs : analyse rapide (temps d'analyse de l'ordre de la minute), protocoles simples (peu d'étapes nécessaires, pas de personnel spécialisé requis), miniaturisation (volume d'échantillon réduit, inférieur à 0,1 mL), portabilité (analyse sur le terrain avec un petit potentiostat portable et des électrodes à usage unique), faible coût (appareils économiques (potentiostats portables à moins de 1000 euros) et électrodes à usage unique à moins de 3 euros), sélectivité (assurée par le

matériau de l'électrode et les conditions d'analyse) et bonne sensibilité (grâce aux méthodes électrochimiques (voltamétrie différentielle par impulsions, par exemple) et à la modification des électrodes avec des nanomatériaux (nanoparticules d'or, graphène, nanotubes de carbone, etc.) [3].

Les électrodes imprimées (SPE) offrent une solution pratique pour la détection sur site des molécules cibles et présentent de nombreux avantages : production en série, coût réduit, utilisation unique (évitant la contamination des électrodes), utilisation facile et faible volume d'échantillon requis, facilité de modification et de fonctionnalisation, biocompatibilité.

Le développement des capteurs intègre divers nouveaux matériaux pour améliorer leurs performances analytiques. Pour une sensibilité accrue, des nanomatériaux à base de carbone, métaux et d'oxydes métalliques sont utilisés pour leurs propriétés : conductivité élevée, rapport surface/volume important, stabilité chimique à long terme, résistance mécanique accrue et facilité de modification par des éléments biologiques ou biomimétiques.

Les nanomatériaux à base de carbone (nanotubes de carbone, graphène, oxyde de graphène (réduit), points quantiques) sont les plus utilisés en détection électrochimique grâce à leur excellente stabilité, leur conductivité élevée, leur large fenêtre de potentiel et leur grande surface spécifique [1,3].

Parmi les différents matériaux métalliques, les nanoparticules de métaux précieux (Au, Ag) sont les plus couramment utilisées pour la fabrication de (bio)capteurs. Ces nanoparticules présentent une grande surface spécifique, une bonne conductivité, des propriétés optoélectroniques uniques et une bonne biocompatibilité. Les nanoparticules d'or (AuNPs) sont les plus utilisées pour la fabrication de (bio)capteurs. L'immobilisation des AuNPs à la surface de l'électrode ou la formation des AuNPs par électrodéposition permet d'augmenter la surface active, ce qui se traduit par une amélioration significative du signal et une meilleure accessibilité pour les modifications ultérieures. La morphologie des AuNPs (forme, taille, distribution) influencent fortement leurs propriétés et les performances du capteur [1,3].

Pour une meilleure sélectivité, de nombreuses conceptions ont été proposées, notamment l'utilisation de composants de reconnaissance naturelle (enzymes, anticorps, protéines) ou synthétiques (polymères à empreinte moléculaire (MIP), ligands, aptamères). Parmi ces derniers, les MIP et aptamères sont de plus en plus utilisés pour le développement de plateformes de détection.

Les polymères à empreintes moléculaires (MIP) sont des récepteurs artificiels conçus pour imiter la sélectivité naturelle. Le procédé de synthèse MIP nécessite la polymérisation d'un monomère en présence de l'analyte, qui sert de matrice. Après l'étape de polymérisation, la matrice est éliminée, laissant des cavités complémentaires de l'analyte en termes de forme, de taille et de fonctionnalité chimique. Les principaux avantages de la technologie MIP sont une sélectivité élevée, une résistance aux conditions telles que la température et la pression, et un coût inférieur à celui des agents biologiques [4].

Les aptamères sont des chaînes d'acides nucléiques (ADN ou ARN) à simple brin qui se lient avec une forte affinité aux molécules cibles pour lesquelles elles ont été conçues. La séquence de leurs nucléotides confère à l'aptamère une séquence primaire spécifique à l'analyte. La sélection de la séquence de l'aptamère avec une grande affinité pour la cible se fait *in vitro* à partir d'une bibliothèque de nucléotides

aléatoires, par une méthode appelée SELEX. La séquence primaire peut adopter différentes conformations tridimensionnelles grâce aux liaisons hydrogène entre les nucléotides, ce qui explique la forte affinité des aptamères pour la cible [5,6].

Ce rapport décrit le développement de capteurs électrochimiques pour la détection des antibiotiques en utilisant trois stratégies différentes :

- la détermination de l'empreinte électrochimique des molécules d'antibiotiques électroactifs, par des analyses électrochimiques avec différents matériaux électrodes, en différentes conditions d'analyse (pH, électrolyte) et avec différentes techniques électrochimiques [7]

- le développement des capteurs à base de polymères à empreinte moléculaire (MIP) générés électrochimiquement à la surface de SPE

- le développement des aptacapteurs, en immobilisant à la surface des électrodes des aptamères spécifiques pour des antibiotiques

III. CONCLUSIONS

L'utilisation incorrecte et massive d'antibiotiques conduit aux effets adverses, comme des réactions allergiques et la propagation de la résistance aux antimicrobiens. Pour assurer un traitement antibiotique efficace et pour éviter les aspects négatifs associés à la contamination avec antibiotiques, il faut développer des capteurs sensibles et sélectifs pour déterminer la concentration des antibiotiques dans des échantillons biologiques, alimentaires ou environnementaux. Parmi elles, les avantages des (bio)capteurs électrochimiques les recommandent pour la détection in situ des antibiotiques. Trois stratégies ont été présentées pour la détection électrochimique d'antibiotiques : l'empreinte électrochimique

des molécules d'antibiotiques électroactifs, des capteurs à base de MIP et à base d'aptamères.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par le programme de recherche et d'innovation Horizon Europe de l'Union européenne dans le cadre de projet "European integration of new technologies and social-economic solutions for increasing consumer trust and engagement in seafood products" (FishEuTrust), No. 101060712/2022 et par une subvention du Ministère de la Recherche, de l'Innovation et de la Numérisation, CCCDI - UEFISCDI, numéro de projet: PN-IV-P7-7.1-PED-20241383, dans le cadre du programme PNCDI IV.

RÉFÉRENCES

- [1] Hong, J. *et al.* A Minireview for Recent Development of Nanomaterial-Based Detection of Antibiotics. *Biosensors* (2023) 13, 327
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* (2021)
- [3] T Lupoi, YR Leroux, B Feier, C Cristea, F Geneste. Electrochemical and photoelectrochemical aptasensors for the detection of environmental pharmaceutical pollutants. *Electrochimica Acta* (2025) 146396
- [4] B. Feier, A. Blidar, A. Pusta, P. Carciuc, C. Cristea, Electrochemical Sensor Based on Molecularly Imprinted Polymer for the Detection of Cefalexin, *Biosensors* 9(1) (2019), 31
- [5] A. Blidar, B. Feier, M. Tertis, R. Gălătuș, C. Cristea, Electrochemical surface plasmon resonance (EC-SPR) aptasensor for ampicillin detection, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 411(5) (2019) 1053-1065
- [6] M Bibani, M Casian, B Feier, D Bogdan, O Hosu Stancioiu, N Ktari, R Kalfat, C Cristea. Electrochemical aptasensor for the selective detection of vancomycin based on nanostructured "in-lab" printed electrodes. *Microchimica Acta* (2025) 192 (2), 107
- [7] B. Feier, A. Blidar, L. Vlase, C. Cristea, The complex fingerprint of vancomycin using electrochemical methods and mass spectrometry, *Electrochemistry Communications* 104 (2019) 106474