

Microbiologie *prédictive*

Une analyse rapide spécifique et fiable : la cytométrie en flux répond à la demande des industries pharmaceutique, agroalimentaire et vétérinaire

Par **Laetitia Becq-Giraudon**

En 1998, l'idée de créer une société qui développerait les nouvelles applications de la cytométrie en flux naît dans l'esprit de quatre jeunes docteurs en science. Lauréat de plusieurs concours d'aide à la création d'entreprise, le projet voit le jour et la société Mêtis Biotechnologies (du nom de Mêtis, déesse de toutes les sciences et de tous les savoirs dans la mythologie grecque), implantée à Limoges, est effectivement créée en février 2000.

La cytométrie en flux est une technique analytique et préparative relativement récente. Son objectif est d'analyser, pour éventuellement les trier, des cellules en suspension. Le principe utilisé est simple : les cellules sont incubées en présence de marqueurs spécifiques de molécules choisies. On peut par exemple marquer spécifiquement deux populations de cellules du sang : les lymphocytes T et les lymphocytes B. La suspension est ensuite injectée devant un faisceau laser. Les cellules, qui passent en file indienne devant la source lumineuse, diffractent la lumière et émettent alors une fluorescence. Cette émission de lumière varie selon la nature et la quantité de marqueur fixé par la cellule. Les données lumineuses sont collectées puis filtrées avant d'être converties en données numériques et analysées par ordinateur. Un module de tri peut aussi séparer les cellules, toujours sur le même principe de «marquages» différents. Cette tech-

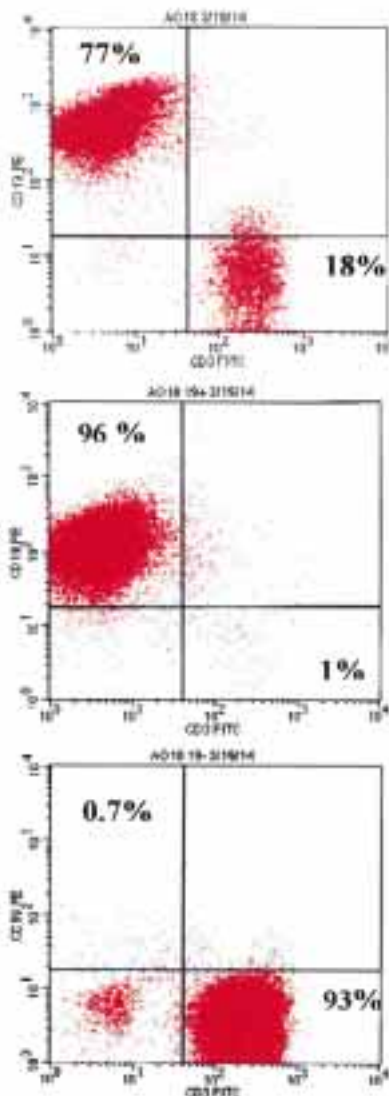
nique en plein essor s'applique aujourd'hui à divers domaines de la biologie végétale, animale (dont l'homme), et de la microbiologie.

«Les activités de Mêtis Biotechnologies s'exercent autour de trois pôles : la microbiologie, la santé humaine et la recherche et le développement, particulièrement dans le domaine du diagnostic vétérinaire, explique Stéphane Sermadiras, le président de l'entreprise. Nous disposons de trois laboratoires. Le premier est dédié à la santé humaine, à la culture de cellules et au tri cellulaire. Nous y effectuons de la recherche sous contrat en mettant notre technologie et nos compétences au service des industries pharmaceutiques, cosmétiques et même de certains laboratoires de recherche. Le second est un laboratoire de recherche et développement, axé sur le développement et la validation de nouveaux tests microbiologiques et sur l'amélioration de protocoles existant déjà dans ce domaine. Enfin, un laboratoire dédié à l'analyse de routine, entièrement automatisé, sera opérationnel cet automne. Sa capacité de production sera de 800 analyses par jour.»

La création de cette entreprise répondait à un besoin évident. En effet, par comparaison avec des méthodes plus traditionnelles d'analyse microbiologique, les intérêts de la cytométrie en flux sont nombreux. Les classiques cultures sur boîte de Pétri sont longues (de

2 à 14 jours), peu sensibles et peu fiables. Des méthodes alternatives pour l'analyse microbiologique rapide ont donc petit à petit fait leur apparition. L'une des plus utilisées est la PCR, qui fait appel directement à la biologie moléculaire. Bien que spécifique, cette méthode reste encore chère, brevetée et relativement longue. D'autre part, elle ne permet pas de visualiser une différence entre un micro-organisme viable ou non viable. L'industrie était donc demandeuse d'une méthode rapide, fiable, spécifique et quantitative et peu coûteuse. «*En matière de microbiologie, Mêtis Biotechnologies a donc pour objectif de répondre à cette demande de service venant de toute l'industrie agroalimentaire. Les méthodes que nous mettons au point permettent d'analyser des produits solides, liquides ou gazeux. Grâce à des procédures de marquage par anticorps ou activité enzymatique spécifique par exemple, ces produits sont analysés par cytométrie en flux*», ajoute Stéphane Sermadiras. Les avantages de la méthode sont très compétitifs. En particulier, grâce à l'automatisation, les résultats sont obtenus en quelques minutes au lieu de plusieurs jours et avec une sensibilité près de mille fois supérieure à une analyse classique. Et ils sont quantitatifs, ce qui est primordial en matière de sécurité alimentaire par exemple. Quarante tests sont disponibles dans ce domaine et quarante-quatre supplémentaires devraient l'être d'ici la fin de l'année. «*Nous pouvons par exemple rechercher, outre la flore totale d'un aliment, les bactéries Escherichia coli, Salmonella ou Listeria. C'est le cas dans le lait ou le poisson. Nous effectuons ces tests pour un panel d'entreprises assez large : salaisons et industries charcutières, industries de la viande, fruits, jus de fruits, compotes, eaux, produits laitiers, céréales, poissons... Nous intervenons aussi bien sur les matières premières que sur des produits finis ou en cours de fabrication. D'un point de vue plus pratique, cette microbiologie prédictive vise à déterminer quelle sera la qualité microbiologique d'un produit au moment de sa date limite de consommation, par exemple à partir de la connaissance de sa qualité microbiologique le jour de la première analyse.*»

Enfin, Mêtis Biotechnologies se positionne aussi au sein de l'industrie vétérinaire dont les attentes sont les mêmes que celles de l'industrie agroalimentaire : disposer d'une analyse rapide, sensible, spécifique et fiable. Les solutions développées pour l'hygiène alimentaire sont applicables au diagnostic vétérinaire. Il s'agit d'analyser les micro-organismes pathogènes vecteurs de maladies, notamment dans les troupeaux d'élevage. Dans ce cadre, les objectifs de l'entreprise sont donc le développement de tests plus rapides et plus sensibles que ceux existant déjà, avec, à terme, l'espoir de commercialiser des kits de diagnostics auprès des laboratoires d'analyses vétérinaires. ■



Phénotype de la population de lymphocytes B purifiée à partir de cellules mononucléées.

Codifier le vivant

Christian Dumas est professeur à l'Ecole normale supérieure de Lyon et membre de l'Institut universitaire de France. Par ailleurs, il dirige un laboratoire mixte CNRS-ENS-Université de Lyon sur la reproduction sexuée des plantes.

L'Actualité. – Quels sont les apports de la bioinformatique à la biologie végétale ?

Christian Dumas. – La bioinformatique est une discipline assez récente. Ses apports à la biologie végétale sont du même ordre que ceux fournis aux autres disciplines biologiques : humaine, animale, etc. Il s'agit essentiellement de comparer des séquences et de mettre au point

des dispositifs permettant d'identifier tout ou partie d'une séquence qui présente des homologies avec d'autres déjà stockées dans les banques de données. Il peut s'agir de mettre au point des modèles informatiques d'analyse pour étudier l'évolution de certains gènes (séquences) et de retrouver les filiations entre gènes (donc les individus, les familles). Enfin, l'informatique et les mathématiques vont peut-être apporter des « lois » de codification du vivant qui n'existent pas encore.

La connaissance approfondie des génomes et de leur organisation a permis la création de plantes génétiquement modifiées. A-t-elle modifié les notions d'éthique en matière de biologie végétale ?

Il y a la même éthique en matière de biologie végétale que dans les autres sciences en général, les sciences biologiques en particulier : celle du chercheur. Concernant les OGM, on devrait parler de présomptions plutôt que de risques avérés, surtout pour les plantes transgéniques dites de nouvelles générations.