

# Diagnostic médical à l'échelle nanométrique

## Détection des biomarqueurs des maladies par des technologies de fluorescence

*Niko Hildebrandt est professeur à l'Université Paris-Sud, responsable de l'équipe de NanoBioPhotonique de l'Institut de Biologie Intégrative de la Cellule<sup>1</sup> (Université Paris-Sud-CNRS-CEA).*

Après avoir expliqué ce qu'est la fluorescence, nous allons voir ce qu'elle peut apporter pour le diagnostic médical à travers son application dans la Technologie FRET (« *Fluorescence Resonance Energy Transfert* », **Figure 1**), ou le transfert d'énergie entre molécules fluorescentes.

La nanobiophotonique exploite les données apportées par la fluorescence (**Figure 2**), les couleurs, les spectres, mais aussi les durées de vie, pour des applications biologiques : analyse des interactions, des structures, des

concentrations et des fonctions des biomolécules et biomarqueurs, études dynamiques de leur transport, etc.

Les molécules fluorescentes, ou plus généralement luminescentes, qui peuvent être des nanoparticules ou des colorants, interagissent avec les biomolécules, les anticorps, les ADN, les ARN, et permettent leur étude par spectroscopie ou microscopie optique.

Après avoir rappelé le principe de la fluorescence, nous verrons quelques applications notamment au diagnostic du cancer, à partir de biomarqueurs.

1. [www.i2bc.paris-saclay.fr](http://www.i2bc.paris-saclay.fr)

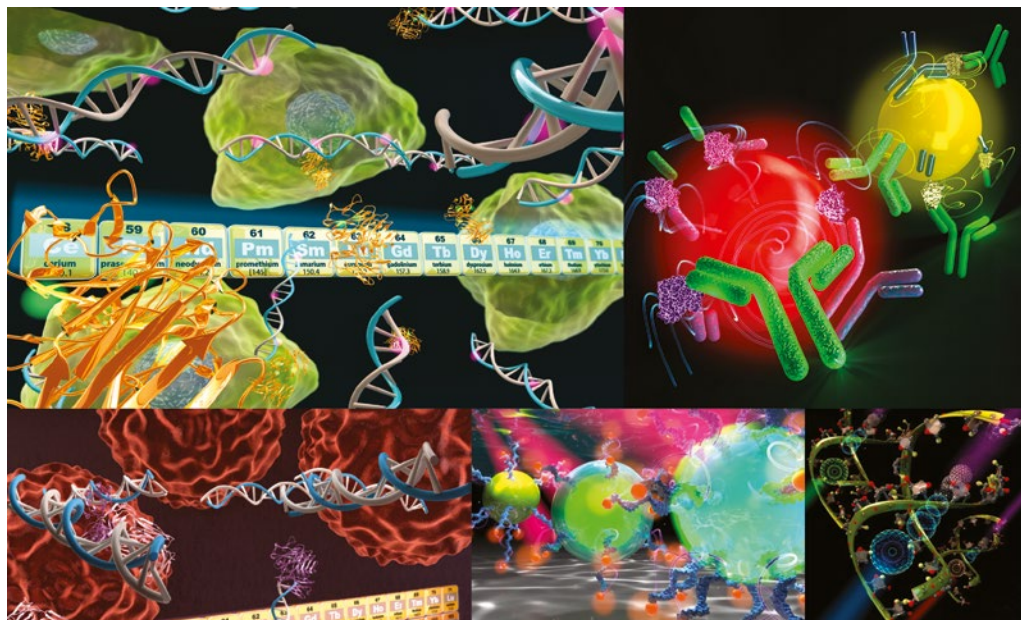
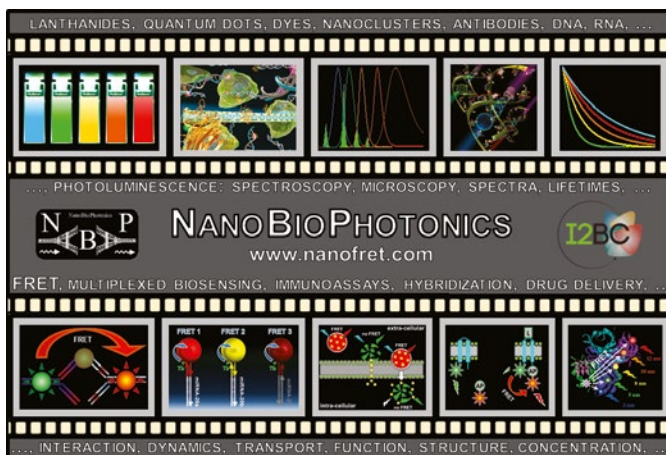


Figure 1

La technologie FRET est la base des technologies de fluorescence pour le diagnostic médical.

Figure 2

L'équipe interdisciplinaire de NanoBioPhotonique de l'Université Paris-Sud travaille sur des biomarqueurs luminescents et le transfert d'énergie par résonance pour mettre en place de nouvelles biotechnologies applicables au diagnostic médical.



## 1 La biologie nanométrique, pour des marqueurs moléculaires

### 1.1. L'accès à l'échelle nanométrique

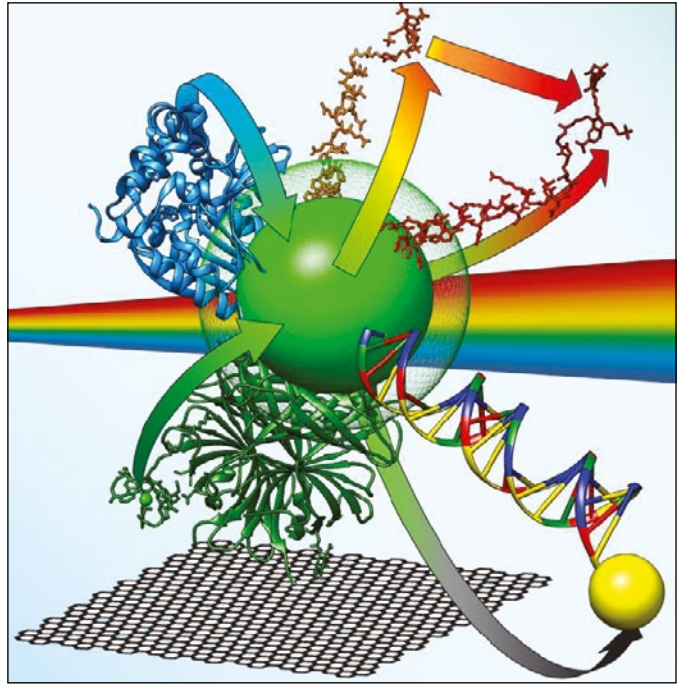
Pour passer de la caractérisation d'un doigt à celle de l'un de ses atomes, l'accès à l'échelle nanométrique (de l'ordre de  $10^{-9}$  m) s'effectue en

différentes étapes, et à chaque étape la résolution doit être augmentée d'un facteur dix environ. On passe du pouce (2 cm) aux dermatoglyphes<sup>2</sup> (0,2 mm), et il faut ensuite

2. Dermatoglyphes : figures dessinées par les plis et crêtes de la peau, présentes sur la face palmaire des mains et la face plantaire des pieds. Elles sont caractéristiques de chaque individu.

utiliser un microscope pour voir les cellules (20  $\mu\text{m}$ ) avec des compartiments intracellulaires. À l'échelle de 2  $\mu\text{m}$  on peut observer une mitochondrie<sup>3</sup>, où est produite l'énergie pour notre corps, l'ATP. Dans ces mitochondries, si on augmente encore la résolution par un facteur de dix, on voit des ribosomes<sup>4</sup>, qui sont des protéines d'environ 20 nm. Enfin, dans les ribosomes se trouvent des molécules, et dans les molécules il y a des atomes.

Les biomarqueurs moléculaires tels que les protéines, les ADN et les ARN, sont tous dans cette région nanométrique, qui n'est pas facilement accessible. Pourtant c'est à cette échelle nanométrique, qui contient les informations élémentaires nous intéressent, qu'il faut accéder pour décrire et comprendre les phénomènes biologiques. Dans un film de Richard Fleischer, *Le voyage fantastique*, paru dans les années 1970, on a imaginé des nanohumains pour aller voir ce qui se passe dans le corps. Vingt ans plus tard une autre série télé d'animation, *Il était une fois la vie*, explique le comportement des globules rouges sous forme de petits



**Figure 3**

*La prochaine série :  
les nanoparticules aux propriétés  
fluorescentes ?*

Source : Hildebrandt N.,  
Spillmann C.M., Algar W.R.,  
Pons T., Stewart M.H.,  
Oh E., Susumu K.,  
Díaz S.A., Delehanty J.B.,  
Medintz I.L. (2017).  
*Chemical Reviews*, 117 : 536-711.

bonhommes. En 2016, une série d'animation scientifique explique le comportement des nanoparticules fluorescentes, comme ce nanocluster (un assemblage de nanoparticules) sur la **Figure 3**.

On peut donc transmettre des informations scientifiques de façon simple et ludique pour comprendre ce qui se passe à cette échelle nanométrique en biologie.

## 1.2. Principe de fonctionnement d'un biosenseur

Un biosenseur<sup>5</sup> (**Figure 4**) permet d'avoir accès aux

3. Mitochondrie : élément (organe) contenu dans le cytoplasme d'une cellule qui a pour fonction de décomposer les nutriments en molécules simplifiées comme l'ATP, permettant ainsi la respiration cellulaire et la production d'énergie.

4. Ribosomes : complexes présents dans le cytoplasme des cellules qui permettent de synthétiser des protéines par lecture de portions de molécules d'ARN.

5. Biosenseur : indicateur permettant d'évaluer la qualité d'un milieu biologique, ou de détecter la présence d'une molécule particulière dans ce milieu.

interactions biologiques. Son principe de fonctionnement est presque toujours le même, en trois étapes :

- la *reconnaissance biologique* : dans l'exemple de la **Figure 4**, deux anticorps reconnaissent spécifiquement la biomolécule qui nous intéresse, soit une molécule antigène<sup>6</sup> ou un biomarqueur d'une maladie. Dans ce dernier cas, c'est un biomarqueur moléculaire ;
- *cette reconnaissance biologique génère un signal*, qui peut être un signal optique de fluorescence, un signal acoustique, ou encore électrique ;
- il faut *détecter et traduire ce signal* avec des détecteurs qui peuvent être optiques, électriques ou acoustiques. Ces

détecteurs doivent transmettre et traduire le signal sous la forme d'une information (une liaison entre deux anticorps et un biomarqueur a eu lieu), que l'on comprend bien.

Nous utilisons la détection optique et la fluorescence pour faire apparaître cette information.

Dans cet exemple de reconnaissance biologique, l'échelle est de cinq nanomètres, et sur un très grand écran, on peut même voir les toutes petites molécules.

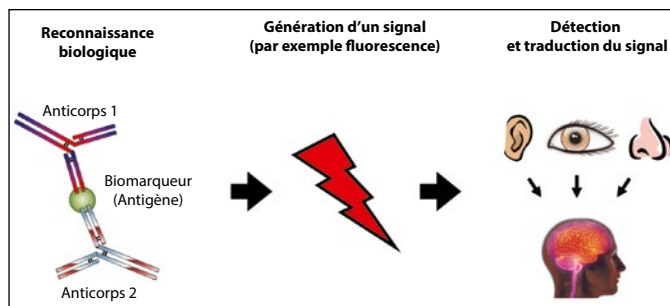
*Les détecteurs optiques (Figure 5)* sont des molécules fluorescentes ou des molécules biologiques, par exemple :

- des colorants organiques (comme ceux que l'on trouve dans les surligneurs roses, jaunes ou verts) ;

6. Antigène : macromolécule permettant le déclenchement d'une réaction immunitaire.

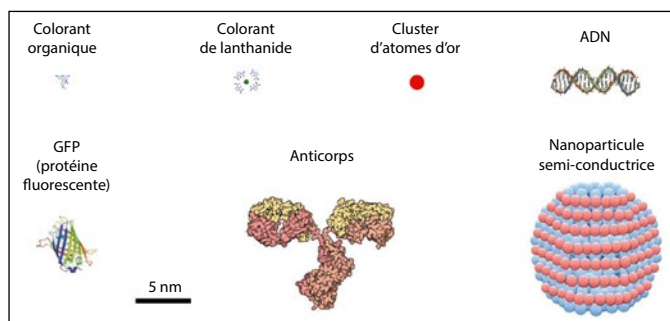
**Figure 4**

Les trois étapes du fonctionnement d'un biosenseur sont la reconnaissance biologique du biomarqueur, la génération d'un signal et sa détection, puis sa transformation en information compréhensible.



**Figure 5**

Molécules fluorescentes et biologiques : les colorants, les protéines, les anticorps, les molécules d'ADN, les nanoparticules et les clusters d'atomes sont autant de particules fluorescentes pouvant être étudiées à l'échelle nanométrique.



- des colorants luminescents, qui contiennent un ion de lanthanide tel que l'euprium, le terbium ou le néodyme ;
- des complexes supramoléculaires<sup>7</sup>, fluorescents ;
- plusieurs atomes, par exemple l'or ou l'argent, qui forment des clusters luminescents ;
- des protéines fluorescentes comme la GFP (« *Green Fluorescent Protein* »), qui donne une fluorescence verte ;
- des nanoparticules qui, bien que très petites, sont beaucoup plus grandes que tous les autres fluorophores<sup>8</sup>. La **Figure 5** montre une nanoparticule appelée « quantum dot »<sup>9</sup>, semi-conductrice, qui émet aussi de la fluorescence. Tous ces détecteurs doivent détecter les signaux émis par les biomolécules à une échelle donnée. Nous pouvons imaginer que, par liaison chimique, on puisse mettre une dizaine voire une vingtaine de colorants organiques sur un anticorps, mais on ne pourra pas mettre une vingtaine de nanoparticules sur cet anticorps.

À l'inverse, on peut utiliser la surface de nanoparticules pour y coupler des anticorps et les utiliser comme générateurs de signal afin de

mesurer les interactions biologiques (**Figure 5**).

### 1.3. La photoluminescence et ses applications en analyse biologique

Quand un composé est excité avec de la lumière et réémet une lumière différente, on parle de photoluminescence. Les molécules peuvent aussi être excitées, c'est-à-dire recevoir de l'énergie, avec d'autres moyens que la lumière (**Figure 6**), par exemple l'électricité (l'électroluminescence) ou la chaleur (la thermoluminescence) ; les méduses émettent de la bioluminescence en utilisant l'énergie chimique. Un signal sonore peut conduire à la sonoluminescence et les anciennes montres utilisaient la radioluminescence.

La **Figure 7** permet de comprendre le phénomène de photoluminescence. L'échelle des ordonnées à gauche représente l'énergie  $E$ , celle de droite les longueurs d'onde  $\lambda$ , c'est-à-dire l'inverse à partir de la formule  $E=hc/\lambda$ . La lumière bleue transporte une grande énergie et la lumière rouge transporte une plus petite énergie.

Toutes les molécules, y compris les molécules photoluminescentes, préfèrent être relaxées dans leur état fondamental d'énergie la plus basse, et quand elles sont excitées elles passent dans un état énergétique supérieur, mais elles reviennent toujours à l'état fondamental.

Les molécules ont trois possibilités pour perdre l'énergie

7. Complexe supramoléculaire : assemblage de molécules à l'aide de liaisons non covalentes intermoléculaires.

8. Fluorophore : espèce ou substance chimique capable de réémettre de la lumière par fluorescence après avoir été excitée.

9. Quantum dot : structure cristalline de l'ordre du nanomètre, semi-conductrice, qui présente la plupart du temps des propriétés de fluorescence remarquables.

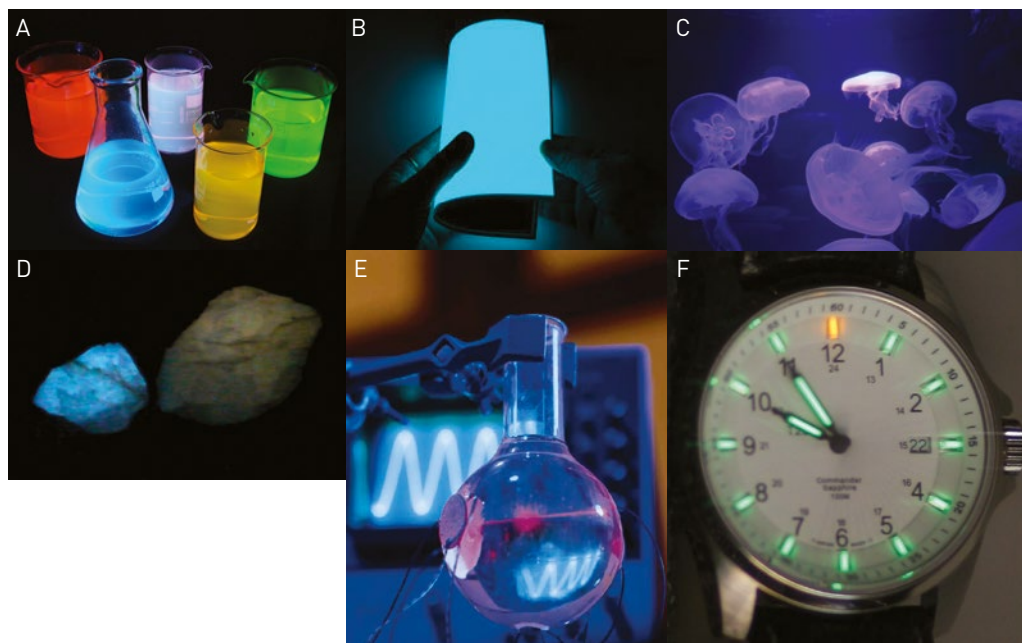


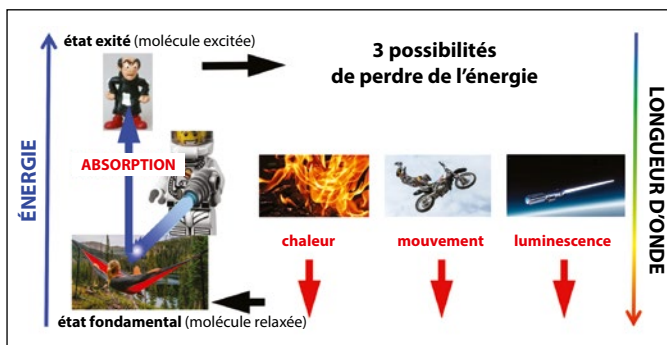
Figure 6

A) Photoluminescence ; B) électroluminescence ; C) bioluminescence (certaines méduses émettent une luminescence d'origine chimique) ; D) la thermoluminescence est l'excitation de molécules par la chaleur ; E) sonoluminescence (l'émission d'un signal sonore entraîne une luminescence rose dans une solution appropriée) ; F) radioluminescence (les aiguilles et le cadran de certaines montres émettent une luminescence d'origine radioactive permettant de lire l'heure dans le noir).

Sources : A) Wikipédia, licence cc-by-sa-4.0, Maxim Bilovitsky ; D) Wikipédia, licence cc-by-sa-3.0, Mauswiesel ; E) www.chm.bris.ac.uk ; F) Wikipédia, licence cc-by-sa-3.0, Autopilot.

Figure 7

La photoluminescence : les molécules qui reçoivent une certaine quantité d'énergie par rayonnement (énergie qui est inversement proportionnelle à la longueur d'onde) cherchent à revenir dans leur état fondamental par un mouvement, une émission de chaleur ou de luminescence.



avant de revenir à l'état fondamental : la chaleur, le mouvement (rotation, translation, vibration) ou la luminescence.

La **Figure 8** explique le même phénomène sous une forme plus scientifique ; c'est un diagramme de photoluminescence, le diagramme de

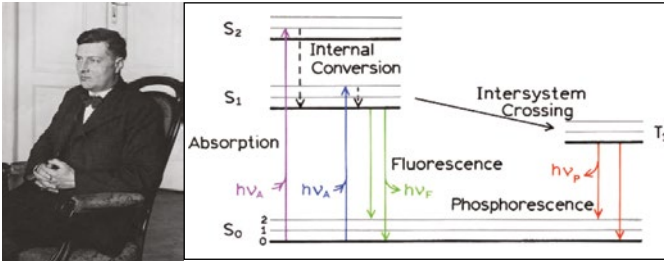


Figure 8

La photoluminescence : le diagramme de Jablonski (d'Aleksander Jablonski) permet de faire apparaître les transitions de grande énergie (dues aux rayonnements de faible longueur d'onde) et celles de faible énergie (dues aux rayonnements de grande longueur d'onde). Les flèches représentent les transitions énergétiques.

Jablonski, du nom du chercheur ukrainien-polonais Aleksander Jablonski, qui l'a mis au point. On y retrouve l'état excité et l'état fondamental, et entre les deux des flèches des transitions énergétiques possibles. Une grande flèche correspond à l'émission d'une grande énergie, donc d'une lumière de petite longueur d'onde (l'ultra-violet ou le bleu). Une luminescence verte correspond à une perte d'énergie plus faible. La couleur de la lumière émise renseigne donc sur la perte d'énergie.

Mais il faut aussi tenir compte des probabilités pour qu'on ait ces transitions : si la probabilité est forte, l'émission aura une forte intensité, mais la durée de l'émission sera courte, de l'ordre de la nanoseconde. Si la probabilité n'est pas très forte – c'est le cas pour la phosphorescence –, la durée de l'émission sera longue.

Dans la luminescence ou la fluorescence, la couleur du rayonnement est mesurée par la longueur d'onde, et la durée de vie et l'intensité du rayonnement représentent

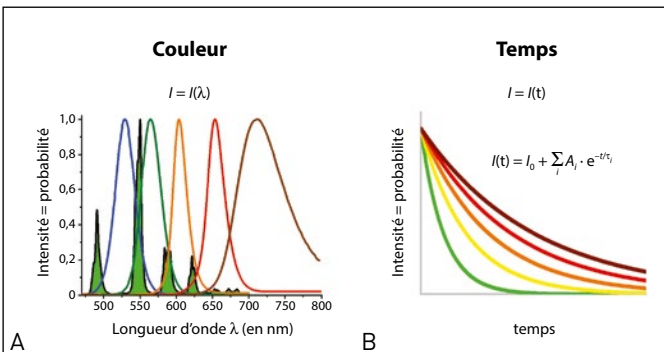


Figure 9

Propriétés de la luminescence utilisée pour l'analyse biologique : A) un spectre est représenté par une intensité, qui est une probabilité, en fonction de la longueur d'onde correspondant à une couleur ; B) l'intensité de la luminescence décroît de manière exponentielle en fonction du temps, et ce, pour chaque couleur même si l'allure de la décroissance dépend de la couleur.

la probabilité de transition (Figure 9A). Quand la transition est probable, la décroissance de l'intensité avec le temps est normalement exponentielle (Figure 9B), et pour la fluorescence ou pour la luminescence la décroissance est rapide, de l'ordre de la nanoseconde, parfois de la microseconde.

L'analyse biologique utilise toutes ces propriétés, les couleurs, les durées de vie, les intensités, en vue d'analyser le comportement des biomolécules ou détecter des biomarqueurs dans le diagnostic médical.

#### 1.4. L'analyse des interactions biologiques : Transfert de Förster (FRET)

Les interactions biologiques peuvent être étudiées à partir du transfert d'énergie entre une molécule donneur et une

molécule accepteur : le transfert d'énergie de Förster. Si donneur et accepteur sont éloignés, il n'y a pas d'interaction (Figure 10A), mais si la distance entre donneur et accepteur est inférieure à dix nanomètres, on peut observer une interaction et un transfert d'énergie de ce donneur vers l'accepteur. Dans ce cas, si on excite le donneur avec une radiation lumineuse, c'est l'accepteur qui émet la lumière de photoluminescence. La lumière émise dépend des interactions biologiques à l'échelle nanométrique entre donneur et accepteur, les paramètres étant le changement de couleur des spectres et le changement de l'intensité et de la durée de vie de la photoluminescence (Figure 10B).

## 2 Application au diagnostic médical

### 2.1. La technologie TRACE : application à la détection de biomarqueurs

La technologie TRACE (« Time-Resolved Amplified Cryptate Emission ») est une application commercialisée par ThermoFisher, inventée en France à Bagnols-sur-Cèze, en collaboration avec Jean-Marie Lehn (Prix Nobel de Chimie), et qui utilise la reconnaissance d'un biomarqueur par deux anticorps (Figure 12). TRACE permet de détecter les biomarqueurs pour les maladies infectieuses, les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, les diagnostics prénataux, et d'autres biomarqueurs. Dans tous les cas, l'objectif est de lire les informations transmises par

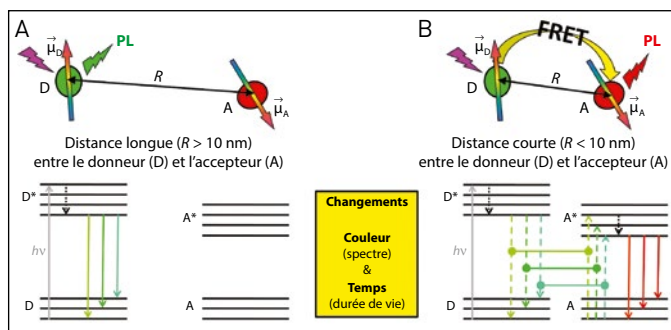


Figure 10

A) Principe du FRET (« Förster Energy Transfer ») : lors du transfert de Förster, le donneur et l'accepteur sont trop éloignés, c'est pourquoi le donneur retourne dans son état fondamental en émettant une énergie sous forme de luminescence qui le caractérise ; B) si le donneur et l'accepteur sont suffisamment proches, le donneur transmet son énergie à l'accepteur, qui retournera à l'état fondamental en émettant une luminescence caractéristique du donneur, de l'accepteur et de leur interaction.



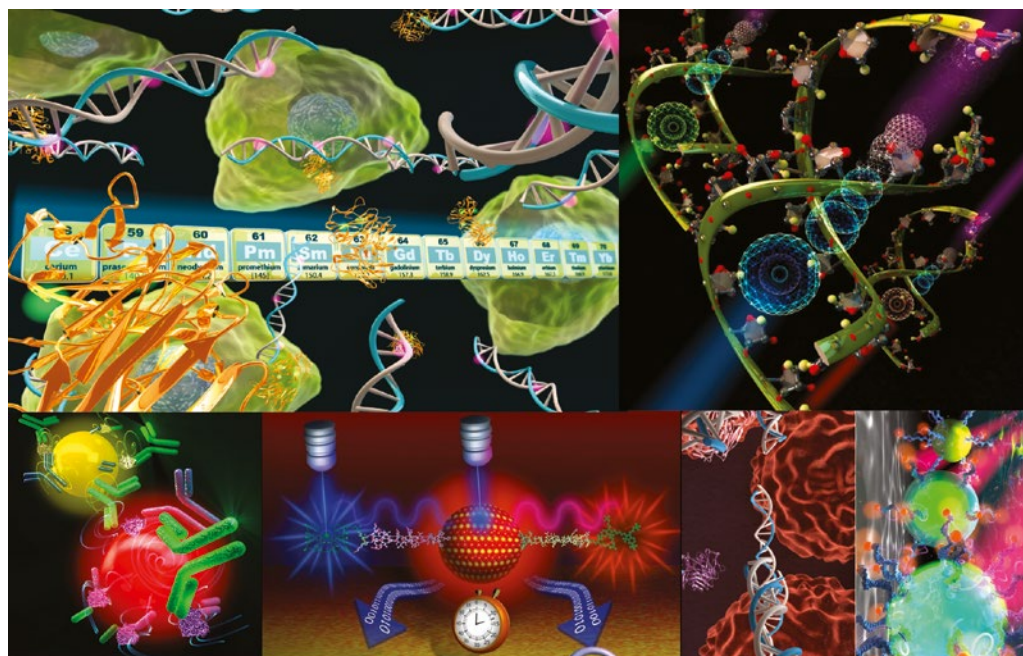


Figure 11

Les propriétés de fluorescence des nanoclusters ou des « quantum dots » peuvent conduire à de nombreuses applications.

le biomarqueur sur l'état de la maladie.

Le principe de fonctionnement de TRACE est expliqué sur la **Figure 13**. Nos anticorps contiennent de l'euprium et du terbium, qui sont naturellement photoluminescents sous irradiation UV. On observe la même luminescence quand on éclaire sous UV des billets de 100 €, contenant eux aussi du terbium (**Figure 13**). L'accepteur utilisé est un pigment (allophycocyanine) des protéines des algues.

En l'absence de biomarqueur, quand on excite dans l'UV l'anticorps donneur, le donneur et l'accepteur sont trop éloignés et la couleur, l'intensité et la durée de vie

de la photoluminescence sont caractéristiques du terbium du donneur. Dès qu'on introduit un biomarqueur, il y a reconnaissance biologique et donneur et accepteur

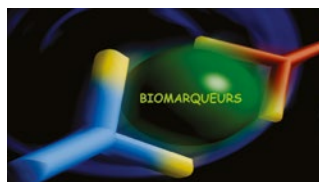


Figure 12

*Biomarqueurs : les deux anticorps en forme de Y interagissent avec le biomarqueur pour lire les informations qu'il a à transmettre sur l'état de la maladie.*

Source : Brahms, ThermoFisher Scientific.

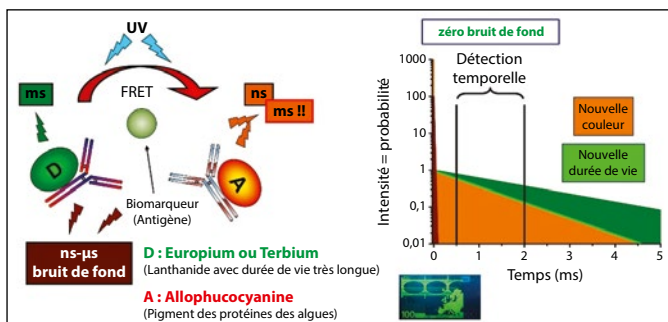


Figure 13

L'immunodosage TRACE (« Time-Resolved Amplified Cryptate Emission ») peut être utilisé pour le diagnostic de maladies infectieuses (par exemple Sepsis), maladies cardiovasculaires, diabète insipide en endocrinologie et troubles métaboliques, maladies du cancer, ainsi que pour le diagnostic prénatal. Les billets de banque sont marqués avec des atomes de terbium présentant des propriétés de luminescence dans l'UV. Le terbium, qui présente une luminescence avec une durée de vie très longue quand on les excite dans l'UV, est fixé aux antigènes. La présence d'un biomarqueur lié aux antigènes diminue la distance donneur-accepteur, et modifie la couleur et la durée de vie de la luminescence.

sont suffisamment proches pour qu'un transfert d'énergie puisse se faire, créant une nouvelle couleur, ainsi qu'une nouvelle durée de vie du rayonnement de photoluminescence (Figure 13B).

## 2.2. Immunodosages de FRET multiples : application au cancer du poumon

Afin de détecter plusieurs biomarqueurs en même temps, nous avons multiplexé<sup>10</sup> : c'est la technologie FRET. Dans le premier exemple nous avons étudié l'effet de cinq biomarqueurs différents du cancer du poumon sur cinq paires d'anticorps (Figure 14). Cette possibilité est très importante car dans notre corps il n'y a

malheureusement pas de biomarqueurs spécifiques d'une seule maladie : la concentration d'un même biomarqueur peut augmenter aussi bien pour un rhume que pour un cancer du poumon.

Le principe est le même (Figure 15), on a juste besoin de plusieurs anticorps pour détecter ces biomarqueurs, afin d'avoir plus d'informations qualitatives sur le type de cancer du poumon. Cela permet notamment de distinguer les carcinomes pulmonaires<sup>11</sup> « à petites cellules » des carcinomes pulmonaires non « à petites cellules », ce qui est très important pour le choix de la thérapie ultérieure. Cela permet aussi d'avoir plus d'informations quantitatives



Figure 14

Cinq paires d'antigènes peuvent se fixer sur cinq biomarqueurs différents pour permettre une détection multiplexée.

10. Multiplexer : transmettre de manière simultanée plusieurs signaux différents sur une même voie.

11. Carcinomes pulmonaires : cellules cancéreuses se situant au niveau des tissus pulmonaires.

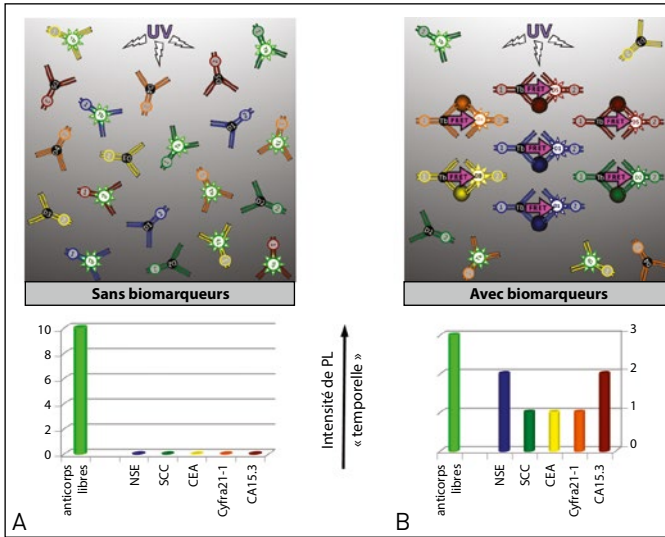


Figure 15

(A) Immunodosages spécifiques sur le cancer du poumon. La présence de cinq types d'antigènes (B) permet de déclencher cinq biomarqueurs simultanément, et leur mesure simultanée dans un seul échantillon permet d'avoir des informations plus précises sur l'état d'un cancer du poumon, ce qui aide à choisir le meilleur traitement.

sur l'état du cancer. Quand cela est possible, l'idéal est d'avoir simultanément plusieurs biomarqueurs dans un seul échantillon et le transfert d'énergie entre un terbium et cinq colorants différents en même temps (Figure 15B).

### 2.3. Détecteurs transmembranaires et nanoparticules

On peut aussi coupler les anticorps avec des nanoparticules semi-conductrices afin de détecter des biomarqueurs récepteurs transmembranaires (comme EGFR ou HER2, Figure 16), dont les mutations sont associées à plusieurs types de cancer (dont le cancer du poumon). La

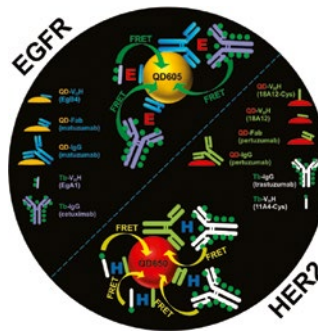


Figure 16

Couplage d'anticorps et de nanoparticules pour obtenir des détecteurs transmembranaires.

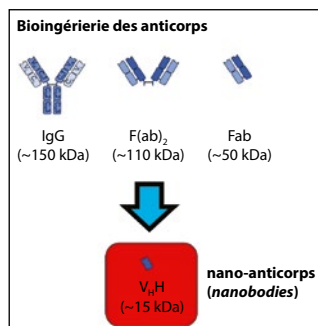


Figure 17

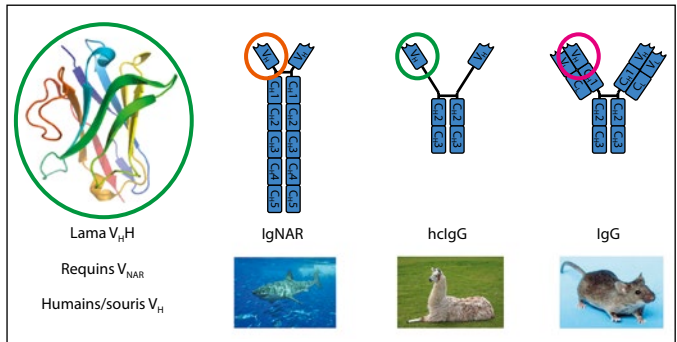
On peut découper les anticorps en plus petites fractions plus légères pour les fixer à la surface de nanoparticules.

grande surface des nanoparticules est utilisée pour faire de la bio-ingénierie à l'échelle nanométrique. Comme les liaisons dans les anticorps sont chimiques, on peut les couper pour créer de plus petits anticorps, des nano-anticorps (*Figure 17*), ce qui permet d'en mettre beaucoup plus sur une nanoparticule pour avoir une reconnaissance encore plus efficace.

La *Figure 18* présente plusieurs anticorps animaux ou humains, et montre que pour la détection des récepteurs EGFR et HER2 (biomarqueurs), seules les parties supérieures encerclées, appelées « nano-body », sont nécessaires. Ces nano-anticorps peuvent être facilement isolés dans les anticorps de lamas ou de requins.

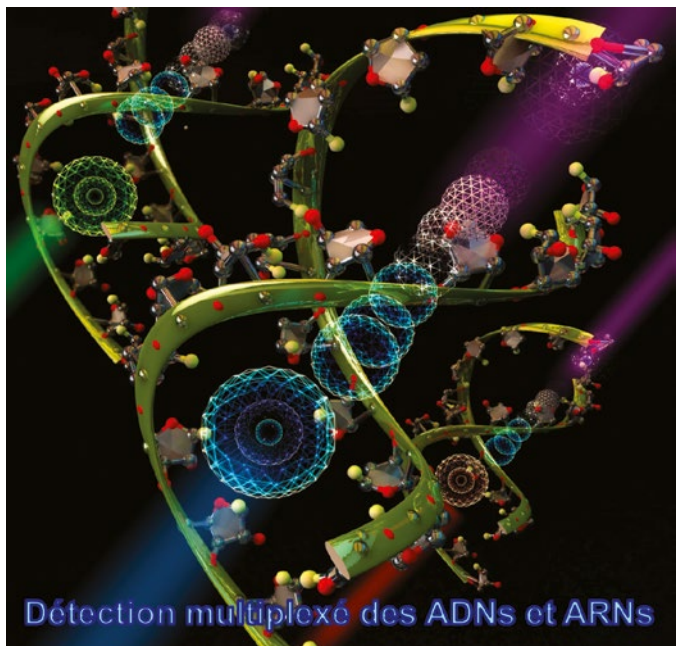
**Figure 18**

On isole la partie supérieure des anticorps des lamas ou des requins qui suffit à la détection des récepteurs transmembranaires auxquels les mutations sont associées.



**Figure 19**

Les chercheurs de l'équipe de NanoBioPhotonique utilisent l'amplification de l'ADN pour améliorer la détection des molécules luminescentes ou fluorescentes.



## 2.4. Améliorer l'analyse par photoluminescence par amplification des ADN ou ARN

Les ADN ou les ARN peuvent aussi être des biomarqueurs pour des maladies, et dans ce cas, nous avons détecté des micro-ARN, qui sont de petits ARN non codants jouant un rôle important pour de nombreuses maladies ou états biologiques (Figure 19).

Une polymérase<sup>12</sup>, capable de produire beaucoup plus d'ADN utilisé comme biomarqueur, permettra d'augmenter l'intensité des signaux donc de mesurer des concentrations plus faibles d'anticorps. Il faut pour cela utiliser un ADN « padlock »

(ou cadenas). C'est un ADN linéaire qui sera fermé par une molécule appelée ligase<sup>13</sup>. Dès la fermeture, ce petit double brin peut être utilisé par une polymérase pour commencer la synthèse de l'ADN (Figure 20A). La polymérase synthétise un autre simple brin et mille tours peuvent ainsi se faire autour de cet ADN circulaire ; à chaque fois, la polymérase déplace l'ADN qu'elle a synthétisé avant pour avoir un grand produit avec la même séquence répétée mille fois.

Donc si on utilise cette production d'ADN, on peut coupler avec une seule molécule d'ADN ou d'ARN amplifiée environ mille produits fluorescents, que l'on peut aussi utiliser pour le FRET. Ce

12. Polymérase : enzyme intervenant dans la réplication, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

13. Ligase : enzyme permettant d'assembler deux molécules à l'aide d'une liaison covalente.

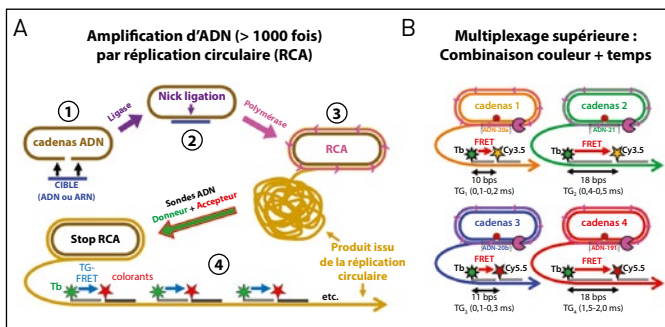


Figure 20

Super multiplexage et augmentation de la sensibilité : A) l'ADN, qui peut aussi servir de biomarqueur, peut être répliqué à l'aide de ligases et de polymérases selon une réaction cyclique : on accède ainsi à une très grande quantité du biomarqueur voulu ; B) ce principe d'amplification peut être appliqué à plusieurs molécules permettant chacune de détecter un biomarqueur, ce qui permet d'augmenter le multiplexage ainsi que la sensibilité.

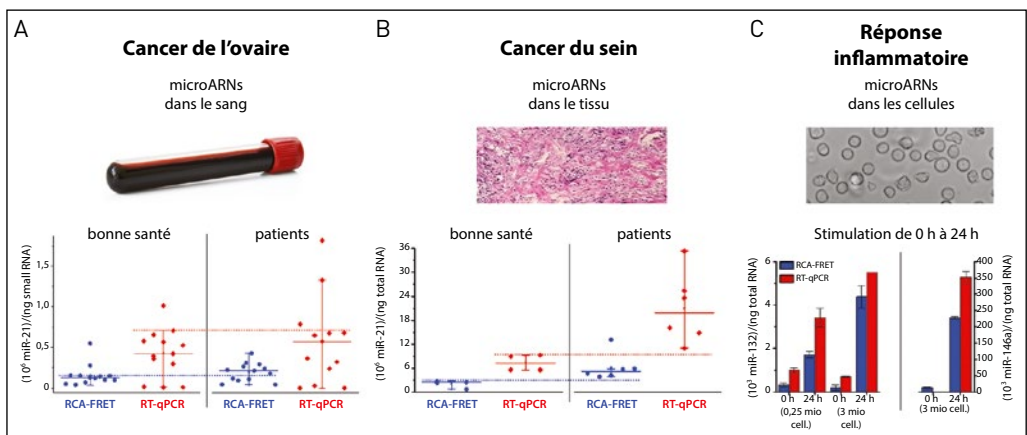
RCA (« Rolling circle amplification ») : amplification par réplication circulaire de l'ADN.

principe d'amplification peut être appliqué à plusieurs ADN différents, que l'on utilisera avec des accepteurs différents, avec une distance différente ou avec différentes couleurs (**Figure 20B**). On peut alors par exemple détecter avec trois couleurs et trois durées de vie, trois fois trois en solution, soit neuf biomarqueurs différents.

Si ce principe est utilisé en imagerie, avec une résolution spatiale, on a vingt-sept codes différents pour distinguer vingt-sept biomarqueurs différents dans une cellule avec seulement trois couleurs et trois durées de vie en plus, avec une amplification qui nous donne accès à des concentrations très faibles.

## La photoluminescence est un outil très performant pour le diagnostic médical

Cette technologie du traçage par photoluminescence peut être utilisée pour détecter les cancers dans les différents spécimens cliniques : le sang, les tissus, les cellules (**Figure 21**). Elle est appelée RCA FRET. La **Figure 21A** montre le résultat dans la détection des biomarqueurs du cancer de l'ovaire dans les cellules du sang : il y a une augmentation des biomarqueurs chez les



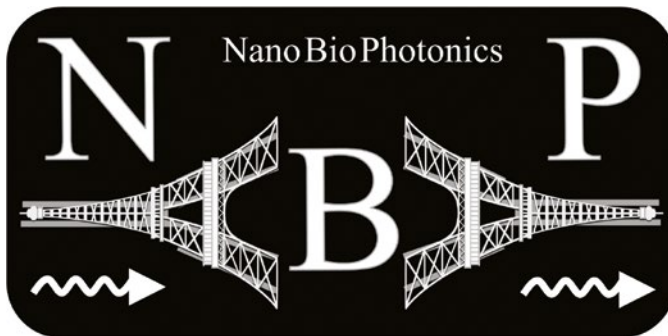
**Figure 21**

Grâce au traçage par fluorescence, on voit que la quantité de biomarqueurs augmente fortement dans le sang, les cellules ou les tissus de la personne malade en fonction de la pathologie considérée. On voit aussi que cette différence entre les personnes saines et malades est plus marquée pour la technologie FRET que pour la technologie qPCR.

RT-qPCR : Réaction en chaîne par polymérase quantitative et avec rétrotranscription.

patients. Cette augmentation est beaucoup plus importante dans les cellules des tissus pour le cancer du sein (**Figure 21B**). Mais on observe aussi que cette technologie de fluorescence est beaucoup plus précise que la technologie normalement utilisée qui est la QPCR (« *Quantitative Polymerase Chain Reaction* »). La technologie RCA FRET permet aussi de mesurer la réponse inflammatoire par la stimulation (**Figure 21C**).

La luminescence est donc une technologie très puissante permettant d'effectuer des diagnostics médicaux de plus en plus précis et riches d'informations (**Figure 22**).



**Figure 22**

*La nanobiophotonique, un outil puissant !*