



HAL
open science

Développement et optimisation de capteurs de gaz à base de silicium : analyse des composés organiques volatils contenus dans l'air expiré par les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Selim Boudjaoui

► **To cite this version:**

Selim Boudjaoui. Développement et optimisation de capteurs de gaz à base de silicium : analyse des composés organiques volatils contenus dans l'air expiré par les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Chimie analytique. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1113. tel-01926908

HAL Id: tel-01926908

<https://theses.hal.science/tel-01926908>

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2018LYSE1113

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N°206
Ecole doctorale de Chimie

Spécialité de doctorat :
Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 06/07/2018, par :
Selim Boudjaoui

**Développement et optimisation de
capteurs de gaz à base de silicium :
analyse des composés organiques
volatils contenus dans l'air expiré par
les patients atteints d'insuffisance
cardiaque**

Devant le jury composé de :

Jaffrezic-Renault, Nicole

Directrice de recherche CNRS

Présidente

BAUSSELS ROIGE, Joan

Directeur de recherche (Espagne)

Rapporteur

AGUIR, Khalifa

Professeur des universités IM2NP

Rapporteur

YAAKOUBI, Nourdin

Maître de conférences (LAUM)

Examineur

KORRI YOUSOUFI, Hafsa

Directrice de recherche (ICMMO)

Examinatrice

ZINE LOUKILI, Nadia

Maître de conférences (ISA)

Examinatrice

ERRACHID EL SALHI, Abdelhamid

Professeur des universités (ISA)

Directeur de thèse

BARAKET, Abdoulatif

Post-doctorant (ISA)

Co-directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : M. le Professeur G.RODE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. X. PERROT

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOSNE

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux personnes qui ont contribué de loin ou de près à rendre ce travail possible. C'est avec tout mon cœur que je vous rends mérite.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à Pp. Frachid Abdelhamid pour m'avoir accepté et intégré dans son équipe, pour m'avoir supervisé durant la période de ma thèse, pour sa disponibilité, sa générosité, ses connaissances et ses précieux conseils, ainsi que pour son soutien constant. Je tiens à le remercier pour l'ambiance formidable dans laquelle j'ai pu exercer mon activité au sein de son Laboratoire.

Je remercie très chaleureusement mon codirecteur Mr Baraket Abdoulatif pour sa précieuse aide durant ma thèse. Tout ceci n'aurait pas été possible s'il ne m'avait pas soutenu et accompagné dans les épreuves difficiles que nous avons pu traverser.

Un grand merci à l'ensemble des membres de jury qui ont honoré ma soutenance par leur présence. Merci à Mme Jaffrezic Nicole d'avoir présidé mon jury de thèse, ainsi qu'aux rapporteurs Mr Bausells Joan et Mr Aguir Khalifa. Je tiens à remercier également Mme Zine Nadia, Mme Korri Hafsa et Mr. Yaakoubi Nourdin pour leur participation dans le jury.

Par la même occasion, j'exprime mes sentiments les plus sincères à toutes les personnes de l'institut qui ont participé de près ou de loin à ce projet : Mr Mateos Mickael, Mme Bonhomme Anne, Mr Vera Ruben, Mr Marote Pedro, Mr Dupont Stéphane, Mr Pages Christophe, Mme Jose Catherine, Mme Deregnacourt Maryline, Mr Jatangelo David, Mme Canehan Mai, ainsi qu'à l'ensemble du service technique et informatique. Une pensée également pour les partenaires du projet Hearten avec qui nous avons travaillé, avec une mention particulière pour Mr Alcaccer Albert, Mr Streklas Angelos et Mme Bellagambi Francesca. Je ne saurais oublier évidemment de remercier mes collègues et amis du laboratoire des sciences analytiques, qui ont traversé ses trois ans pour une courte ou une plus longue durée. Je citerai en particulier Mr Lee Michael, Mme Lagouanelle Florence, l'ensemble du « Crypto-cartel de La Monera », Mr Palacio Francisco, Mr Universe Mickael, et enfin Mr Gallardo Juan. Nino, merci pour tout, je te transmets mon flambeau, à ton tour maintenant.

Une partie de mes pensées est également réservée à mes amis proches qui ont supporté mon caractère, mes humeurs, m'ont soutenu et toujours encouragé : « Les Trab Du city », « 33 », « la Grcf », « Jonton » et les « Maitres B ». Le temps qu'on a passé ensemble m'a permis de tenir durant ces 3 ans, merci du fond du cœur.*

Enfin, j'adresse une éternelle reconnaissance à mes parents et à ma famille, Mme Reguieg Khedidja, Mr Reguieg Smain, Mr Reguieg Cherif, Mr Omar Reguieg, Mme Farah-Noor Boudjaoui. 28 ans plus tard, nous voici là, merci pour tous vos sacrifices, je vous suis à jamais redevable.

Je vais maintenant clôturer ces remerciements par une phrase d'un célèbre auteur qui me tient particulièrement à cœur. Puisse cette citation vous aider dans vos futures recherches.

Une thèse, au final, c'est plus pas facile que c'est compliqué

Nicolas PQ Longatte

Table des matières

Acronymes.....	xi
Liste des Figures	xiii
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Analyse de l'air expiré par des patients	7
I. Introduction.....	9
II. L'air expiré par les patients	9
II.1. La physiologie de l'air expiré	9
II.2. Les VOCs comme biomarqueurs de maladies	10
II.3. Le prélèvement de l'air expiré du patient	13
III. Les techniques d'analyse de l'air expiré par les patients en laboratoire	16
IV. La chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse.....	20
IV.1. Principe.....	20
IV.2. La GC-MS pour le diagnostic de l'HF.....	23
IV.3. Etablissement d'un modèle statistique pour le diagnostic d'une maladie par analyse des résultats issus de la GC-MS.....	24
V. Conclusion	27
Chapitre II : Analyse des technologies utilisées pour la conception d'un capteur de gaz	33
I. Introduction.....	35
II. Le capteur de gaz.....	35
II.1. Principe de mesure.....	36
II.2. Analyse de la réponse du capteur et performances associées	37
III. Les capteurs de gaz existant dans la littérature	39
III.1. Les capteurs piézoélectriques	40
III.2. Les capteurs optiques.....	45
III.3. Les capteurs électrochimiques	47
IV. Conclusion	70
Chapitre III : Fabrication du capteur de gaz, développement de la plateforme d'analyse des gaz, et modélisation des paramètres de mesure	83

I.	Introduction.....	85
II.	L'environnement des mesures analytiques et électrochimiques	85
II.1.	Les mesures électrochimiques	85
II.2.	Les appareils de caractérisation du laboratoire	90
III.	La plateforme de détection et d'analyse de <i>VOCs</i>	96
III.1.	Module de génération du flux de gaz à analyser	97
III.2.	Module d'instrumentation	99
III.3.	Module de la cellule de gaz et des capteurs	105
III.4.	Conclusion	121
IV.	Modélisation et caractérisation de la microélectrode	122
IV.1.	Modélisation de la microélectrode dans un milieu liquide	122
IV.2.	Caractérisation des μ IDEs par tests de conductimétries en milieu aqueux	131
IV.3.	Caractérisation des μ IDEs dans un milieu gazeux	135
V.	Conclusion	137
Chapitre IV : Développement d'une membrane sensible de chitosan sensible à l'acétone pour la fonctionnalisation du capteur de gaz.....		139
I.	Introduction.....	141
II.	Réalisation d'une membrane sensible de chitosan.....	141
II.1.	Le chitosan.....	141
II.2.	Propriétés physiques et chimiques du chitosan.....	143
II.3.	Protocole de dépôt de la membrane	144
II.4.	Etude de la sensibilité du capteur fonctionnalisé	150
III.	Incorporation de zéolites dans la membrane sensible de chitosan.....	169
III.1.	Principe d'utilisation.....	170
III.2.	Protocole de fabrication	170
III.3.	Dopage de la membrane de chitosan avec les zéolites.....	173
III.4.	Test en situation réelle	178
III.5.	Conclusion	185
IV.	Modification chimique du chitosan.....	186
IV.1.	Greffage de l'acide 4-aminophénylacétique pour l'électrodéposition du chitosan.....	186
IV.2.	Première stratégie envisagée : dépôt de l'acide à la surface de la microélectrode puis greffage du chitosan.....	187

IV.3. Stratégie finale : greffage du CMA sur le chitosan puis dépôt de l'ensemble sur l'électrode.....	190
IV.4. Caractérisation de la membrane de chitosan modifié par CMA	192
IV.5. Résultats préliminaires	196
V. Conclusion du chapitre.....	197
Chapitre V : Développement d'une couche sensible de ionophores pour la détection de VOCs... 201	
I. Introduction.....	203
II. Réalisation d'une couche sensible à base de MPcs.....	203
II.1. Les MPcs considérées.....	204
II.2. Le mécanisme de réaction.....	204
II.3. Protocole de dépôt de la membrane sensible aux VOCs	206
II.4. Analyse de la réponse des capteurs	207
III. Réalisation d'une couche sensible basée sur une membrane de Ppy dopée avec une molécule de Césium Cobaltabis	209
III.1. Principe de réaction.....	209
III.2. Protocole de dépôt de la membrane de Ppy-Co	211
III.3. Caractérisation de la membrane de Ppy	212
III.4. Analyse de la réponse de la membrane de Ppy-Co soumis aux VOCs	216
IV. Copolymérisation de la molécule de NiPc dans la membrane de Ppy-Co.....	220
IV.1. Protocole de dépôt.....	220
IV.2. Caractérisation de la membrane Ppy-Co-NiPc	222
IV.3. Analyse de la réponse de la membrane de Ppy-Co-NiPc soumis aux VOCs	226
V. Conclusion du chapitre.....	231
Conclusion générale	235

Acronymes

AFM :	Microscope à Force Atomique
CA :	Chrono-Ampérométrie
CV :	Voltamétrie Cyclique
EEM :	Echantillonnage Expiratoire Mixte
EA :	Echantillonnage Alvéolaire
FET :	<i>Field Effect Transistor</i>
FTIR :	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier
GC-MS :	Chromatographie Gazeuse-Spectroscopie Masse
HF :	Insuffisance Cardiaque
μIDES:	Micro-Electrodes Interdigitées
LCU :	<i>Liquid Calibration Unit</i>
LD :	Limite de Détection
Mid-IR :	Spectroscopie infrarouge moyen
MEB :	Microscope Electronique à Balayage
MOS :	Oxyde Métallique Semi-conducteur
Pc :	Phthalocyanines
PCB :	<i>Print Circuit Board</i>
Ppy :	Polypyrole
PTR-MS :	<i>Proton Transfer Reaction- Mass Spectroscopy</i>
PVC :	<i>Polyvinyl Chloride</i>
QCL :	<i>Quantum cascade laser sensors</i>
QCM :	Microbalance à Quartz
SAW :	Surface Acoustic Wave
SIFT-MS :	<i>Selected Ion Flow Tube-Mass Spectroscopy</i>
VOCs:	Composés Organiques Volatils
WE :	Electrode de travail

Liste des Figures

Figure I-1 : le système respiratoire humain.....	10
Figure I-2 : Production d'acétone dans le foie par les hépatocytes via décarboxylation des molécules d'Acétyl-CoA en excès	12
Figure I-3: Phases de prélèvement de l'air expiré : échantillonnage alvéolaire ou mixte	14
Figure I-4 : Photo et schéma du système de prélèvement de l'air expiré développé par Miekisch et al. [32] a) embouchure – b et d) tubes en plastique (zone morte artificielle) – c) Monitoring du taux de CO ₂ – d) sac en Tedlar – f) seringue étanche.....	15
Figure I-5 : Prélèvement de l'air expire par un patient à l'aide d'un sac en Nalophan - (1) embouchure pour la bouche du patient, (2) connectique, (3) valve de non-retour, (4) sac en Nalophan	16
Figure I-6: Schéma de principe de la GC-MS	21
Figure I-7 : Applications cliniques de la GC-MS pour le diagnostic de maladies [31]	22
Figure I-8: Concentration en Acétone pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque congestive CHF et aigue ADHF. a) Concentration acétone pour le groupe contrôle et le groupe HF - c) Concentration en Acétone pour le groupe CHF et le groupe ADHF.....	23
Figure I-9 : Etablissement d'un modèle statistique réalisé sur 25 personnes souffrant d'ADHF (bleu) et 16 personnes saines (rouge). L'emprunte a par la suite permis de classifier un groupe indépendant de 36 patients souffrants d'ADHF (vert) sans erreur de classification.....	26
Figure II-1 : Les différents étages d'un capteur	35
Figure II-2 : Présentation d'un capteur de gaz et de sa cellule d'analyse	36
Figure II-3 : les trois phases de la réponse d'un capteur de gaz [79]	37
Figure II-4: Les différentes technologies de détection d'un gaz	40
Figure II-5: Famille de capteurs piézoélectriques [85]	41
Figure II-6 : Capteur SAW	42
Figure II-7 : Impact de l'épaisseur du matériau sensible chez les capteurs SAW[85]	43
Figure II-8 : Microbalance à quartz.....	44
Figure II-9 : Absorption spectrale en fonction des régions du spectre électromagnétique [109]	45
Figure II-10 : Spectre d'absorption pour 5 gaz dans la région mid-IR, exporté de la base de données Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) [109], [131]	47
Figure II-11 : Schéma d'un FET à jonction (JFET)	48
Figure II-12 : Schéma d'un transistor MOSFET	49
Figure II-13 : a) Image au microscope des électrodes en or utilisées – b,c) Diagrammes schématique du dispositif – d) Image au microscope de la couche sensible formée.....	50
Figure II-14 : a) Réponse du capteur à l'exposition aux différentes vapeurs de gaz – b) Evolution du courant mesuré dans les différents milieux lumineux – c) Sélectivité et variation de courant mesurés du dispositif – d) Schéma du dispositif.....	51
Figure II-15: FET en Pt-InN pour la détection d'acétone. a) Réponse à différentes températures pour 10 ppm d'acétone dans l'air. B) Réponse à différentes concentrations d'acétone à 200°C [149]	52
Figure II-16 : Structure d'un capteur conductimétrique – a) variation de courant du dispositif en présence d'analytes gazeux – b) vue des μ IDES de face et vue de l'élément chauffant de dos.....	53

Figure II-17 : Capteur en WO ₃ chauffé à 3000C pour la détection d'acétone. a) Réponse du capteur à l'acétone et aux gaz interférents. b) Réponse du capteur à l'acétone sous différents taux d'humidité relatifs RH [171].....	56
Figure II-18 : Représentation chimique des structures des différents polymères	57
Figure II-19: Vue au microscope d'un film de Ppy électrodéposé sur une μ IDE en platine [152]	58
Figure II-20 : A) a) Schéma de fabrication de la couche sensible de Pani – b,c) Images MEB des différentes couches sensibles déposées à la surface du capteur– B) a,b,c,d) Réponse des différents capteurs à l'exposition aux vapeurs d'ammoniac	58
Figure II-21 : Dopant utilisé dans l'électrodéposition de différents polymères pour la détection de VOCs [152].....	61
Figure II-22 : Metallophthalocyanine [207].....	63
Figure II-23 : Vue du dispositif intégré sur un circuit imprimé de type SO8	64
Figure II-24 : Vue d'une μ IDE enrichie en nanotubes de carbone (Single Wall CNTs SWCNTs) [231] ..	65
Figure II-25 : Représentations schématiques de différentes fenêtres de zéolites [233]	66
Figure II-26 : Aperçu de la liaison SI-O-Al	66
Figure II-27 : Représentation de 2 types de zéolites [233] : a) Zeolite FAU : chaînes 3D, 12 anneaux d'oxygène 0,74 nm, cage de 1-2 nm de diamètre b) Zeolite FER : chaînes 2D, 10 anneaux d'oxygène 0,54x0,42 nm, 8 anneaux d'oxygène 3,5x4,8 nm.....	67
Figure II-28 : Capteur de chitosan pour la détection d'acétone. a) Réponse relative dynamique du capteur en présence d'air humide chargé en acétone. b) Réponse du capteur à la variation d'humidité relative.....	69
Figure II-29 : Stabilité de la réponse du capteur face au taux d'humidité relative du gaz.....	69
Figure III-1: Photo de la cellule électrochimique, de la macro électrode en or, des électrodes Référence/Contre à gauche Ag/AgCl - à droite calomel saturé	86
Figure III-2 : Montage de la cellule électrochimique.....	86
Figure III-3 : a) Circuit équivalent du montage à 3 électrodes – b) Vue du potentiostat VMP3	86
Figure III-4 : Voltampérogramme d'une macroélectrode d'or nue avec une solution de [Fe(CN) ₆] ³⁻ / [Fe(CN) ₆] ⁴⁻ tamponnée avec PBS (pH = 7.4), vitesse de balayage de 50mV/s	88
Figure III-5 : a) Schéma de principe de mesure d'un milieu diélectrique – b) circuit électrique équivalent.....	88
Figure III-6 : Visualisation du champ électrique formé par application d'un potentiel sur le capteur .	89
Figure III-7 : Structure d'un capteur à IDEs	90
Figure III-8 : Principe de fonctionnement de l'AFM	91
Figure III-9 : Photo de l'équipement CSI Instrument permettant de réaliser des caractérisations AFM dans notre laboratoire	91
Figure III-10 : Schéma de principe d'un interféromètre de Michelson	93
Figure III-11 : Schéma de principe d'un MEB et vue de la plateforme de l'Université Lyon 1	94
Figure III-12: Diffractomètre Bruker D8 Advance et schéma de principe	95
Figure III-13 : Les éléments composant la plateforme de détection des VOCs	96
Figure III-14: Schéma de fonctionnement du HPZAG.....	97
Figure III-15: a) Vue avant du LCU -- b) Schéma de fonctionnement du LCU	97
Figure III-16 : Module de conception du gaz à analyser et son interface logicielle	98
Figure III-17 : le capteur de flux gazeux AWM3300V	99
Figure III-18 : Les performances du capteur de flux de gaz	99

Figure III-19 : Face avant du Lock-In Amplifier	100
Figure III-20 : Signaux du Lock-In.....	100
Figure III-21 : Diagramme de block du Lock-In Amplifier	101
Figure III-22 : Schéma électrique du principe de fonctionnement de la mesure.....	103
Figure III-23 : Configuration du Lock-In en mesure différentielle	104
Figure III-24 : L'interface développée via Labview pour le pilotage du Lock-In et la mesure conductimétrique.....	105
Figure III-25 : Cellules de gaz conçues par le CNM.....	105
Figure III-26 : Chambre d'analyse conçue	106
Figure III-27 : Vue du capteur d'humidité/température SHTC1	106
Figure III-28 : Tolérance typique et maximal pour la mesure de l'humidité en %RH à 25°C - pour la mesure de température en °C.....	107
Figure III-29 : les broches du SHTC1	107
Figure III-30 : Circuit d'interfaçage du capteur SHTC1	108
Figure III-31 : Carte de développement STM32-H103.....	108
Figure III-32 : Connection entre le PC, le microcontrôleur et le capteur SHTC1	108
Figure III-33 : Emprunte du SHTC1 disponible dans la fiche technique (dimensions en mm)	109
Figure III-34 : Layout de la carte conçue (dimensions en mm) et photo du PCB fabriqué avec les composants soudés	109
Figure III-35 : Interface graphique conçue pour la mesure de l'humidité et de la température dans la cellule de gaz	110
Figure III-36 : Microélectrodes interdigitées conçues pour le projet Hearten – Design 1 et 2.....	111
Figure III-37 : Variation de la forme des digits de la μ IDE circulaire	111
Figure III-38 : Microélectrodes interdigitées conçues pour le projet Hearten – Design 3	112
Figure III-39 : Microélectrodes interdigitées conçues pour le projet Hearten – Design 4 et 5.....	112
Figure III-40 : Structure géométrique d'une μ IDE	113
Figure III-41 : Visualisation des 3 géométries différentes des μ IDEs, de gauche à droite μ IDEs de type A, B et C	113
Figure III-42 : Layout du wafer conçu	115
Figure III-43 : Etapes du processus de lithographie standard – a) Dépôt d'or – b) Dépôt de platine – c) Dépôt d'argent – d) Passivation	115
Figure III-44 : Coupe transversale de la μ IDE fabriqué – a) Croquis avec épaisseurs des couches métalliques –b) vue tridimensionnelle.....	116
Figure III-45 : Masques utilisées pour la fabrication des électrodes μ IDES - a) Dépôt de la couche d'or - b) Dépôt de la couche de platine (dans le cas des pistes en platine) - c) Ouverture des microélectrodes et des pads de connexion pour la passivation - d) Motifs d'alignement des couches de métal.....	117
Figure III-46 : Wafer de silicium où les IDEs ont été gravées	117
Figure III-47 : Visualisation des différentes microélectrodes produites par microscopie optique	118
Figure III-48 : Photo prise par le MEB – a) Vue de la piste en or placée entre les digits de la μ DE - b) la couche de passivation est en contraste avec la couche d'or de la μ IDE.....	118
Figure III-49 : Design du PCB – en rouge contact en face avant – en violet contact en face arrière ..	119
Figure III-50 : Photo de la μ IDE et de son PCB avant et après collage	119
Figure III-51 : Appareil de soudure et vue des dispositifs avant et après soudure	120
Figure III-52 : Soudures protégées par la résine Epoxy et vue complète du dispositif encapsulé.....	120

Figure III-53 : Vue des capteurs intégrés dans la cellule de gaz	121
Figure III-54 : Vue complète de la plateforme de détection des VOCs	121
Figure III-55 : a) Interface polarisée de la μ IDE plongé dans un milieu liquide – b) Profil de potentiel	122
Figure III-56 : Schéma du modèle de circuit équivalent	124
Figure III-57 : Impédance du circuit équivalent en fonction de la fréquence d'excitation	127
Figure III-58 : Variation du facteur K_{Cell} en fonction de W et N	129
Figure III-59 : Schéma de mesure des tests de conductimétrie en milieu aqueux	131
Figure III-60 : Evolution de l'impédance de la microélectrode dans l'eau distillée en fonction de la fréquence	132
Figure III-61: Impact de la résistance R sur la conductivité mesurée par le capteur, à $f = 50\text{kHz}$ et $A = 100\text{mV}$	133
Figure III-62: Impact de la fréquence f sur la conductivité mesurée par le capteur, à $R = 1\text{ k}\Omega$ et $A = 100\text{ mV}$	134
Figure III-63: Impact du potentiel d'excitation sur la mesure de conductivité, avec $R = 1\text{ k}\Omega$ et $f = 50\text{ kHz}$	135
Figure III-64 : Evolution de l'impédance de la microélectrode à l'air libre, $A: 100\text{ mV}$, $R= 1\text{ k}\Omega$	136
Figure IV-1 : Procédé de dé-acétylation du chitosan	142
Figure IV-2 : Représentation chimique du chitosan	142
Figure IV-3 : Comportement du chitosan en fonction du pH de la solution	144
Figure IV-4 : Principe d'électrodéposition du chitosan à la surface d'une électrode	145
Figure IV-5 : Chronoampérométrie sur macroélectrode d'or à -1 V durant 300 s d'une solution d'acide acétique 0.1 M contenant 1% de chitosan à pH 5 (rouge), pH 5.5 (bleu) et pH6 (noir)	146
Figure IV-6 : Voltamétrie cyclique d'une solution d'acide acétique 0.1M contenant 1% de chitosan à pH 6, vitesse de balayage 50 mV/s	147
Figure IV-7 : CA sur or d'une solution d'acide acétique 0.1M pH6 contenant 1% de chitosan à -1.3V (noir), -1.25V (rose), -1.2V (vert) et -1.15V (bleu), accompagné de l'évolution temporelle de la quantité d'électricité Q	148
Figure IV-8 : Electro-dépôt sur macroélectrode d'or d'une solution à 1% de chitosan dans l'acide acétique 0.1M pH6 par CA à une tension de -1.3V	149
Figure IV-9 : Image au microscope optique d'un électro dépôt d'une solution à 1% de chitosan dans l'acide acétique 0.1M pH6 par CA à une tension de -1.3V pendant a) 3min - b)5min - c)8min.....	149
Figure IV-10: Voltamétrie cyclique d'une solution de ferrocyanide 5mM tamponnée avec le PBS pH 7.4, vitesse de balayage 50mV/s , sur or nu (rouge) et or fonctionnalisé (bleu)	150
Figure IV-11 : Mécanisme de réponse d'un capteur de chitosan – a) absorption des molécules d'oxygènes – b) formation des espèces oxygènes – c) exposition à des molécules d'eau – d) relargage d'électrons.....	151
Figure IV-12 : Mécanisme d'absorption des espèces oxygène à la surface du chitosan.....	151
Figure IV-13 : Réaction du chitosan avec l'eau.....	152
Figure IV-14: Formation des ponts d'hydrogène par réaction entre les molécules d'eau et les groupes amines	152
Figure IV-15 : les μ IDEs commerciales.....	153
Figure IV-16 : Membrane de chitosan déposée sur la microélectrode gauche par CA : 30min ; -1.3V	154

Figure IV-17 : Tension de sortie du capteur mesurée par le Lock-In à des solutions d'acétone pure, eau et eau + acétone ; 1,5V - 36kHz.....	155
Figure IV-18 : Tension de sortie des capteurs mesurées par le Lock-In à une solution d'eau distillée 3mL (E) et un mélange d'acétone/eau (1.5 mL/1.5 mL) (E+A)	157
Figure IV-19 : Impédance mesurée par le Lock-In pour l'analyse de l'impact de l'épaisseur de la membrane sur la détection d'acétone	157
Figure IV-20 : Membrane de chitosan électro-déposée sur la μ IDE gauche Hearten.....	160
Figure IV-21 : Réponse du dispositif en montage différentiel à l'air humide enrichi en acétone contenu dans des bouteilles hermétiques.....	161
Figure IV-22 : Réponse du dispositif en montage différentiel à l'air humide enrichi en éthanol contenu dans des bouteilles hermétiques	161
Figure IV-23 : Comparaison des réponses normalisées du dispositif en montage différentiel à l'air humide enrichi en éthanol (rouge)/acétone (bleu) contenu dans des bouteilles hermétiques.....	162
Figure IV-24 : Réponse du capteur à la variation du taux d'humidité relative du gaz	164
Figure IV-25 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan en fonction de la fréquence à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU	166
Figure IV-26 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan en fonction de la fréquence à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (paliers de tension).....	167
Figure IV-27 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan en fonction de la tension à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (paliers de tension)	168
Figure IV-28 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (faibles concentrations)	169
Figure IV-29 : Visualisation des images MEB des zéolites ZSM5 avant et après modification chimique	171
Figure IV-30 : Données d'analyse EDX des zéolites avant et après modification chimique – a) NH_4 -ZSM5 – b) Ag-ZSM5	172
Figure IV-31 : Diffractogramme obtenu pour l'analyse par rayons X des zéolites avant et après modification chimique.....	172
Figure IV-32 : Photo de la μ IDE fonctionnalisée par chitosan/zéolites après dépôt par CA à -1.3V – WE1 : 5 min, WE4 : 10 min, WE2 : 20 min.....	174
Figure IV-33 : Superposition des spectres IR du chitosan (violet) et des zéolites (rouge)	175
Figure IV-34 : Images AFM.....	176
Figure IV-35 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan dopé en zéolites à 10 % à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU.....	177
Figure IV-36 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan dopé en zéolites à 10% à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (paliers de tension)	178
Figure IV-37 : Assemblage du sac en Nalophan	179
Figure IV-38 : Banc de mesure pour l'air expiré des patients	179
Figure IV-39 : Capteur Hearten placé dans la cellule de gaz relié aux sacs de prélèvement	181
Figure IV-40 : Prise de vue du conductimètre MXP3	181
Figure IV-41 : Montage pour la mesure de conductivité via MXP3	182
Figure IV-42 : Prise de vue du bulleur et de la valve permettant de simuler un échantillon d'air expiré	183
Figure IV-43 : Réponse du capteur à l'air contenu dans les sacs de Nalophan par diffusion.....	183
Figure IV-44 : Réponse du capteur à un air médical humidifié	185

Figure IV-45 : Modification chimique du chitosan a) méthylation - b) thiolation - c) acylation - d) copolymérisation - e) N-succinylation.....	186
Figure IV-46 : Principe de formation et d'électrodéposition du diazonium.....	187
Figure IV-47 : Chemin réactionnel de la première stratégie adoptée.....	188
Figure IV-48: a) Dépôt du sel de diazonium sur or nu par voltamétrie cyclique, vitesse de balayage : 80 mV/s – b) Caractérisation de la microélectrode fonctionnalisé par CMA (bleu), après 4h d'incubation de chitosan (brun), et 24h (vert) par voltamétrie cyclique dans une solution de ferrocyanure, vitesse de balayage : 50mV/s.....	189
Figure IV-49 : Chemin réactionnel pour la formation de la liaison amide	190
Figure IV-50 : Chemin réactionnel de la seconde stratégie adoptée	191
Figure IV-51: a) CV correspondant à l'électro-dépôt de chitosan modifié par CMA sur macroélectrode d'or, vitesse de balayage 80 mV/s – b) caractérisation de la macroélectrode nu (rouge) et après fonctionnalisation (bleu) par une solution de ferrocyanure, vitesse de balayage : 50 mV/s	193
Figure IV-52 : Photographie du dépôt de chitosan fonctionnalisé obtenu par microscopie optique. 193	
Figure IV-53: CV correspondant à l'électro-dépôt de chitosan modifié par CMA sur μ IDEs, vitesse de balayage 80mV/s.....	194
Figure IV-54: a) Caractérisation par CV de la μ IDE nue (rouge) puis après électro-dépôt de chitosan modifié par CMA(bleu) dans une solution de ferrocyanure – b) Caractérisation par CV de la μ IDE de référence avant et après contamination par la solution de chitosan	194
Figure IV-55 : Spectre IR du chitosan pure en rose, en rouge le spectre associé au CMA et en violet le spectre associé au chitosan fonctionnalisé.....	195
Figure IV-56 : Visualisation des images MEB prise pour la caractérisation de la membrane de chitosan fonctionnalisé sur les IDEs Hearten.....	196
Figure V-1 : Structure chimique des molécules Pcs choisies.....	204
Figure V-2 : Principe de chemioption des analytes L sur les films de MPcs a) Liaison au niveau de l'atome métallique b) Compétition et liaison au niveau des sites oxygénés.....	205
Figure V-3 : Dépôt des différentes membranes polymériques de MPcs sur les IDEs commerciales..	206
Figure V-4 : Tension de sortie du capteur à base de NiPc mesurée par le Lock-In, à 3mL de solutions pures de solvants, Tension appliquée : 15mV, Fréquence : 36kHz.....	207
Figure V-5 : Tensions de sortie des capteurs mesurées par le Lock-In en contact avec la vapeur dégagée à partir de solutions pures de solvants.....	208
Figure V-6 : Photo par microscopie optique des différentes membranes polymériques de MPcs déposées sur les μ IDES Hearten.....	208
Figure V-7 : Structure de l'anion de colbaltabis [3,3'-Co(1,2-C ₂ B ₉ H ₁₁) ₂]	210
Figure V-8 : Réaction d'oxydation du Pyrrole dopé avec du Cobalt bis par application d'un potentiel	210
Figure V-9 : Voltamétrie cyclique sur électrode d'or d'une solution d'acétonitrile, 1wt% d'eau avec 0.1M de Pyrrole et 0.035M de Cobalt Bis, vitesse de balayage 100mV/s.....	211
Figure V-10 : Vue de la membrane de Ppy déposée sur les μ IDES Hearten	212
Figure V-11 : Voltammétrie cyclique d'une solution de ferrocyanure sur microélectrode nue (bleu) et microélectrode modifié par Ppy-Co, vitesse de balayage : 50mV/s	213
Figure V-12 : Spectre IR du Pyrrole	213
Figure V-13 : Spectre IR du Cobalt Bis	214
Figure V-14 : Spectre IR de la membrane de Ppy électropolymérisé sur l'IDE, vibration du Pyrrole (vert), vibration pour le Colbat bis (bleu).....	214

Figure V-15: Images MEB de la membrane de Ppy-Co déposée sur μ IDE.....	216
Figure V-16 : Photo obtenue par microscopie optique de la membrane active de Ppy-Co et de la membrane de référence de PVC	217
Figure V-17: Tension de sortie en mode différentiel des capteurs (Ppy-Co/Ppy-Co-PVC) lors de l'exposition aux vapeurs des solutions d'acétone, éthanol et méthanol mesurée par le Lock-In, Amplitude : 10mV - Fréquence : 36kHz.....	217
Figure V-18 : Tension de sortie du capteur (Ppy-Co/Ppy-Co-PVC) lors de l'exposition à différentes concentrations d'acétone, éthanol et méthanol, mesurée par le Lock-In, Amplitude : 10mV - Fréquence : 36kHz.....	219
Figure V-19: Réponse du capteur à différentes concentrations de solvants	220
Figure V-20 : Voltamétrie cyclique sur microélectrode d'or d'une solution d'acétonitrile, 1wt% d'eau avec 0.1 M de Pyrrole, 0.01 M de CTAB, 0.01 M de NiPc et 0.035M de Cobalt Bis , vitesse de balayage 100mV/s	221
Figure V-21: Vue des membranes de Ppy-Co-Nipc et Ppy-Co déposées sur les μ IDES Hearten	222
Figure V-22 : Spectre IR enregistré en réflexion spéculaire pour les 2 types de membrane, Ppy-Co-NiPc et Ppy-Co	223
Figure V-23 : Spectre IR de la NiPc	223
Figure V-24 : Spectre IR du CTAB.....	224
Figure V-25 : Spectre IR de la membrane de Ppy-Co-NiPc électropolymérisée sur la μ IDE en vert, Ppy-Co (bleu), CTAB (rouge)	225
Figure V-26 : Spectre IR de la membrane de Ppy-Co-NiPc électropolymérisée sur la μ IDE en vert, Ppy-Co (rouge), NiPc (violet)	225
Figure V-27 : Capteurs préparés pour l'analyse de la réponse de la membrane Ppy-Co-NiPc	226
Figure V-28 : Système de bullage	227
Figure V-29: Réponse du capteur 1 à l'acétone- Mesure différentielle WE2 3cycles / WE4 3cycles..	228
Figure V-30 : Réponse du capteur 2 à l'acétone- Mesure différentielle WE1 3cycles / WE3 6cycles.	229
Figure V-31 : Variation d'impédance calculée pour les différents capteurs	230

Introduction générale

Le syndrome d'insuffisance cardiaque ou « *Heart Failure (HF)* » est l'une des maladies chroniques cardiovasculaire au cœur de la recherche scientifique actuelle. Cette maladie présente en effet l'un des taux de mortalité le plus élevé dans notre société. L'insuffisance cardiaque est diagnostiquée par l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour subvenir aux besoins énergétiques de l'organisme. On relève généralement deux types d'anomalie ; la dysfonction systolique lorsqu'on détecte une anomalie de contraction du ventricule cardiaque ou la dysfonction diastolique dans le cas d'une anomalie de remplissage. De même on distingue une insuffisance cardiaque gauche ou droite en fonction du ventricule touché, ou globale si les deux ventricules sont défaillants. Il est important de remarquer que les symptômes liés à ce syndrome sont variés et dépendent principalement du mode de vie des patients. La fatigue physique, la gêne respiratoire ou encore un gonflement de certaines parties du corps font partis des symptômes les plus communs retrouvés chez une majorité de patients. D'autres découlent de l'hygiène de vie du patient ou d'une absence d'activité physique régulière. Des études épidémiologiques ont montré que le syndrome frappe durement les populations des pays développés avec une incidence de 3 à 20 pour 1000 personnes [1]. Les personnes âgées font parties des catégories de population les plus touchées par le HF avec un âge moyen de survenue de 73,5 ans. En 2001, un rapport de l'Association Américaine du Cœur (*American Heart Association AHA*) et de l'Université Américaine de Cardiologie (*American College of Cardiology ACC*) indiquait que 5 millions de personnes aux Etats Unis sont atteintes d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, 6.5 millions d'hospitalisations et de 12 à 15 millions de consultations lui sont attribués chaque année à travers le monde [2].

Les études menées sur la population française montrent que le nombre de patients connu en 2001 était de 500 000, avec un recensement de 120 000 nouveaux cas par an [3]. On relevait ainsi 4 hommes (respectivement 3 femmes) atteints pour 1000 chez une population dont la moyenne d'âge se situe entre 55 à 64 ans, et jusqu'à 50 hommes pour 1000 (respectivement 85 femmes) pour une population entre 85 et 94 ans. La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte est maintenant estimée à 2,3%, soit à plus d'un million de personnes. Elle dépasse même 15 % chez les personnes âgées de 85 ans ou plus [4]. Environ 3,5 millions de consultations et 150 000 hospitalisations sont répertoriées par an, avec 32 000 décès annuel essentiellement attribués à l'insuffisance cardiaque. En France, les dépenses liées au syndrome d'insuffisance cardiaque représentent plus de 1% des dépenses médicales totales.

De nombreux paramètres tels que les traitements médicamenteux, l'activité physique, la nutrition, la pression sanguine ou encore la surveillance par électrocardiogramme permettent un diagnostic de la maladie et un suivi efficace des patients. Néanmoins, ces traitements sont relativement couteux et

lourds à réaliser en hôpitaux, notamment pour la psychologie des patients âgés, puisqu'ils impliquent des mesures invasives, ce qui pousse les chercheurs scientifiques à se tourner vers des nouveaux moyens d'analyses. Le diagnostic préalable de l'insuffisance cardiaque repose de plus en plus sur le suivi de substances chimiques secrétées par le corps dans le sang, la salive ou dans l'air expiré. Ces substances, généralement définies par le terme biomarqueur, ouvrent un nouvel axe de diagnostic de l'insuffisance cardiaque, dont l'identification et la quantification fournit des informations cruciales pour le traitement d'*HF*.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser uniquement à l'analyse des biomarqueurs dans l'air expiré par les patients. Par exemple, dans le cas de maladies comme le diabète ou la cirrhose du foie, l'air expiré par les patients possède une odeur marquée. En ce sens, on peut concevoir que l'air expiré est assimilable à une matrice de molécules contenant des informations sur l'état de santé des patients, de la même manière que peut l'être le sang, les urines, la salive ou la sueur. Comparé aux techniques classiques basées sur l'analyse des bio-fluides, le diagnostic à travers l'air expiré présente l'avantage d'être une technique non invasive et donc facile d'utilisation au regard de l'impact de la psychologie sur les patients dont la prise en charge est contraignante. Cette technique d'analyse a montré que ces données pouvaient être un reflet concret des paramètres physiologiques du corps humain. Ces biomarqueurs ou composés organiques volatils (*VOCs*) présents dans l'air expiré sont sécrétés dans le sang, transportés vers les poumons et expirés quelques minutes seulement après leur création.

Les *VOCs* sont généralement analysés par des techniques analytiques comme la chromatographie gazeuse couplée (*GC-MS*) à la spectroscopie de masse ou la chimiluminescence [5]. Chacune de ces techniques présente ses propres avantages et inconvénients. En effet, la *GC-MS* implique dans un premiers temps la séparation des *VOCs* dans une colonne de chromatographie, puis leur analyse par spectroscopie de masse. Cette technique possède une très faible limite de détection de l'ordre de la centaine de ppb et une bonne sélectivité. Elle implique cependant des procédés de mesures complexes et impose des mesures en laboratoire coûteuses. Quant à la chimiluminescence, elle consiste à étudier la lumière produite par le retour à l'état fondamental d'une molécule excitée précédemment par une réaction chimique. Elle présente l'avantage d'être une technique portable, cependant elle entraîne des difficultés d'analyse pour une détection multiple d'espèces distinctes. Afin de surmonter les problèmes liés à ces techniques, une nouvelle tendance d'analyse a vu le jour dans les deux dernières décennies, basée sur le développement de biocapteurs de gaz capables de détecter et quantifier sélectivement des *VOCs* caractéristiques du syndrome *HF*.

Portabilité, acquisition en temps réel, efficacité et faible coût sont les mots d'ordre de fabrication de ces biocapteurs novateurs.

Les premiers systèmes de ce type sont ainsi apparus dans les années 1960 avec la fabrication de capteurs conductimétriques en Oxyde Métallique Semi-conducteur (*MOS*). Ce matériau joue le rôle de transducteur chimique en traduisant la présence d'analytes gazeux à sa surface par une modification de sa conductivité. L'avantage majeur de ce type de capteur est de fournir des temps de réponse et de recouvrement très rapides, ainsi qu'une très forte sensibilité et sélectivité au *VOC* ciblé en fonction de l'oxyde choisi. Cependant leurs performances dépendent principalement de la température de fonctionnement du capteur. En effet, la partie sensible doit être chauffée à des températures de l'ordre de 500 °C ce qui augmente considérablement la consommation d'énergie de ce type de capteurs. Il est donc difficile de les intégrer dans des systèmes portables. Pour surmonter ce problème, plus récemment, de nouveaux types de capteurs de gaz conductimétriques sont apparus, mettant en jeu des membranes sensibles de type polymérique. Ces capteurs présentent l'intérêt de fonctionner à température ambiante tout en ayant des performances similaires aux précédents systèmes développés.

Dans ce même contexte, et dans le cadre de ma thèse menée dans le projet européen intitulé « *Hearten* », « *A co-operative mHealth environment targeting adherence and management of patients suffering from Heart Failure* », nous nous proposons de développer un capteur de gaz conductimétrique permettant l'étude des *VOCs* caractéristiques du syndrome *HF* par le biais de la mesure de biomarqueurs dans l'air expiré par les patients. En effet, nous présentons dans ce manuscrit le procédé de fabrication d'un capteur de gaz miniaturisé. Ce dernier est formé de paires de microélectrodes interdigitées (*Micro Interdigitated Electrodes μ IDEs*) en or réalisées sur substrat de silicium. La partie sensible du capteur consistera en une membrane polymérique sensible aux *VOCs*. La molécule d'acétone, connue dans la littérature pour être l'un des biomarqueurs les plus discriminants de l'insuffisance cardiaque, sera ciblée. Il s'agira ici de développer par des techniques de mesure conductimétrique un capteur de gaz sensible à l'acétone.

Nos travaux explorent ainsi l'objet de recherche à travers cinq chapitres. Dans le premier chapitre, nous exposons brièvement l'état d'art existant sur le syndrome de l'insuffisance cardiaque, en s'attardant particulièrement sur l'analyse des biomarqueurs existants dans l'air expiré humain. Les techniques classiques de mesure en laboratoire de ces molécules cibles seront également abordées.

Dans un second chapitre, nous présenterons les nouvelles technologies développées pour la détection de VOCs, en l'occurrence les biocapteurs chimiques, véritable enjeu de la recherche actuelle. Leurs technologies de fabrication ainsi que les différentes techniques de mesure qu'ils mettent en jeu seront évoquées.

Dans le troisième chapitre, nous décrirons l'environnement de mesure mis en place au sein de notre laboratoire pour l'analyse de l'air expiré, ainsi que l'ensemble des équipements de notre plateforme. La fabrication du capteur de gaz sera abordée, ainsi que l'instrumentation associée permettant la détection et l'analyse des VOCs.

Enfin, nous nous attèlerons à la résolution de la problématique, à savoir le développement d'un capteur pour la mesure des biomarqueurs HF contenus dans l'air expiré des patients. Deux capteurs conductimétriques mettant en œuvre des membranes sensibles polymériques distinctes ont été développés au cours de ces 3 années de recherche et seront présentés dans les chapitres quatre et cinq.

Références

- [1] M. R. Cowie, "Annotated references in epidemiology," vol. 9842, no. 98, 1999.
- [2] S. A. Hunt, D. W. Baker, S. Goldstein, G. S. Francis, and S. C. Smith, "ACC / AHA PRACTICE GUIDELINES ACC / AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (, " *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 7, pp. 2101–2113, 2001.
- [3] F. Delahaye, O. Roth, J. F. Aupetit, and G. de Gevigney, "[Epidemiology and prognosis of cardiac insufficiency]," *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, vol. 94, no. 12, p. 1393–1403, 2001.
- [4] S. Brunet *et al.*, "Prévalences Et Statut Fonctionnel Des Cardiopathies Ischémiques Et De L'Insuffisance Cardiaque Dans La Population Adulte En France : Apports Des Enquêtes Déclaratives « Handicap-Santé », " vol. 200, no. 221, pp. 152–161, 2015.
- [5] Y. Fang and J. Lahiri, "Breath analysis: biomarkers, nanosensors, and mid-infrared absorption sensors," *Chem. Sensors*, vol. 3:9, pp. 1–9, 2013.

Chapitre I : Analyse de l'air expiré par des patients

I. Introduction

De nos jours l'analyse de l'air expiré par un patient est au centre de la recherche médicale. Elle permet le diagnostic de certaines maladies chroniques dont le suivi doit être permanent. Les avancées récentes de la médecine et de la technologie ont ainsi permis aux chercheurs d'acquies d'une part une meilleure compréhension du métabolisme humain, et d'autre part de posséder des systèmes de mesure toujours plus performants pour améliorer le diagnostic de certaines maladies. En hôpitaux, des systèmes d'analyse de l'air expiré ont ainsi été développés et ont permis d'identifier et d'associer à certaines maladies la présence de nombreux biomarqueurs dans le souffle des patients. Par la suite, des systèmes de mesure portables comme les biocapteurs ont vu le jour. Ces derniers sont capables d'identifier et de quantifier des biomarqueurs de maladies distinctes présents dans l'air expiré du patient. Ces capteurs continuent d'être perfectionner pour une meilleure prise en charge des patients.

Dans la première partie de ce chapitre, nous allons tout d'abord nous intéresser à la composition de l'air expiré par les patients atteints du syndrome *HF*. On présentera les différents éléments qui le composent, à savoir des molécules assimilables à des biomarqueurs caractéristiques du syndrome *HF*, ainsi que les différentes méthodes de prélèvement de l'air existantes.

Dans la seconde partie de ce chapitre, on étudiera les techniques d'analyse de l'air expiré référencées dans la littérature, en s'attardant plus particulièrement sur la *GC-MS*, celle-ci étant la plus utilisée actuellement par les chercheurs scientifiques et les laboratoires d'analyses. On présentera par la suite les modèles d'analyse statistiques qui en découlent et qui permettent le diagnostic ou le suivi des patients atteints d'*HF*.

II. L'air expiré par les patients

II.1. La physiologie de l'air expiré

L'air expiré est assimilable à un flux de gaz transportant des molécules qui reflètent l'état du corps humain. Le développement de dispositifs de mesure de l'air expiré a permis d'identifier nombreuses de ces substances. Ces *VOCs* sont produits dans nos cellules durant des procédés biochimiques, puis transportés via le flux sanguin vers les poumons et expirés quelques minutes seulement après leur création.

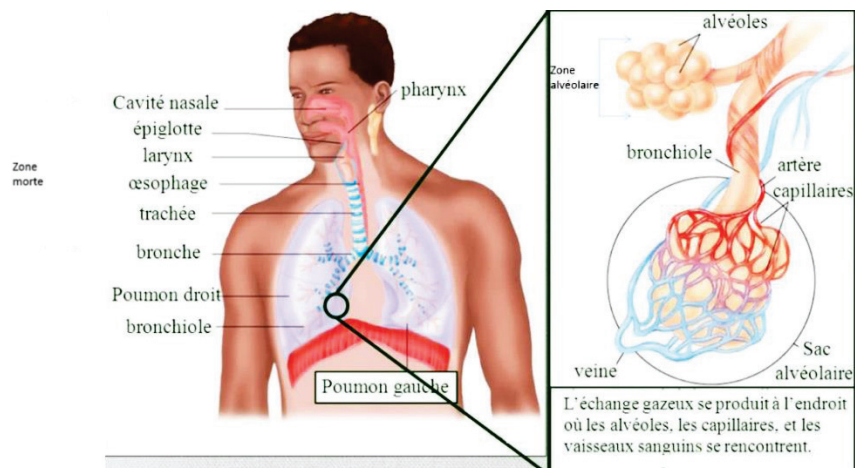


Figure I-1 : le système respiratoire humain

Le trajet de l'air expiré par l'être humain dans le tractus respiratoire se décompose en deux zones, la zone morte et la zone alvéolaire comme le montre la Figure I-1. La zone morte regroupe l'air contenu dans les cavités nasales et orales, la trachée et les bronches, assimilable à un volume d'environ 150 mL. La zone alvéolaire se compose de l'air contenu dans les alvéoles des poumons, assimilable à un volume d'environ 350 mL. La majorité de l'air expiré est assimilable à un mélange de dioxyde de carbone, d'azote, d'oxygène, d'eau et de gaz inertes. La fraction restante est constituée de plus de 1000 molécules différentes, inorganiques comme le monoxyde de carbone (CO) ou le monoxyde d'azote (NO), et organiques comme l'acétone et l'éthanol ($VOCs$). Ces derniers sont présents à l'état de traces dans l'air expiré, les rendant ainsi difficilement identifiables.

II.2. Les $VOCs$ comme biomarqueurs de maladies

Depuis le lancement de cet axe de recherche en 1971, le nombre de $VOCs$ identifiés a significativement augmenté, permettant une meilleure compréhension du métabolisme humain. Cependant, l'établissement d'un modèle de diagnostic à part entière reste relativement difficile. La composition en $VOCs$ de l'air expiré varie qualitativement et quantitativement en fonction des patients, notamment vis-à-vis de différents paramètres tels que leur sexe, l'état physique des patients et leur mode de vie. Des travaux de recherche menés en 1999 [6] sur l'air expiré chez 50 personnes saines par $GC-MS$, que nous allons aborder plus en détail plus loin dans ce chapitre, a notamment démontré la présence moyenne de 204 $VOCs$ par personnes. De plus, sur un total de 3481 $VOCs$ retrouvés chez ces mêmes patients examinés, 27 $VOCs$ étaient communs à tous les sujets.

Les nombreuses recherches effectuées sur l'air expiré ont permis d'identifier un nombre fixe de biomarqueurs dont la variation de concentration est significative en cas de maladies particulières. Le Tableau I-1 présente une partie des $VOCs$ les plus communs, leurs concentrations chez des personnes saines et la maladie associée en cas de concentration excessive [7][5].

Espèces chimiques	Maladies associées	Concentration
Acétone ((CH ₃) ₂ CO)	Diabète Cancer des poumons Insuffisance cardiaque	0 – 1 ppm
Acétaldéhyde (CH ₃ CHO)	Cancer du poumon Alcoolisme Maladie du foie	0 – 1 ppm
Ammoniac (NH ₃)	Maladie rénale	0 – 1 ppm
Benzène [8]	Cancer du sein Cancer du poumon	0 – 10 ppb
Dihydrogène (H ₂)	Trouble de la digestion	-
Ethane (C ₂ H ₆)	Stress oxydant Carence en vitamine E Cancer du sein	0 – 10 ppb
Ethanol (CH ₃ CH ₂ OH) [9]	Hépatite Obésité	0 – 1 ppm
Isoprène (C ₅ H ₈)	Hypercholestérolémie	50 – 200 ppb
Méthane (CH ₄)	Problèmes intestinaux	2 – 10 ppm
Monoxyde d'azote (NO)	Asthme Maladie pulmonaire Cancer du poumon Rhinite	10 – 50 ppb
Monoxyde de carbone (CO)	Fibrose cystique Inflammation pulmonaire Stress oxydant	1 – 10 ppm
Pentane (C ₅ H ₁₂)	Schizophrénie Cancer du sein Maladie du foie Stress oxydant Infarctus du myocarde Asthme	0 – 10 ppb
Sulfure de carbonyle	Maladie du foie	0 – 10 ppb

Tableau I-1 : Biomarqueurs de l'air expiré, maladies associées et concentrations mesurées

Plusieurs de ces biomarqueurs ont été associés à des pathologies liées aux maladies cardiaques. Le monoxyde d'azote a ainsi été reconnu comme molécule cible pour le diagnostic de l'asthme [10].

Cette molécule est produite par les muqueuses des voies respiratoires puis expiré par notre organisme. Ce biomarqueur est présent en faible quantité dans l'air expiré par les patients sains et augmente relativement lorsque les voies respiratoires sont atteintes d'inflammations ou de rétrécissement [11]–[13]. Les concentrations de molécules NO exhalées mesurées chez les patients malades permettent ainsi d'une part de diagnostiquer l'asthme, et d'autre part de valider l'efficacité de médicaments anti-inflammatoires prescrits comme les corticostéroïdes [14]. Cette molécule a également été validée comme biomarqueur pour d'autres applications biomédicales, notamment

dans le cas de problèmes respiratoires comme la maladie des sinus, l’infection virale des voies respiratoires supérieures ou le rejet du greffon dans le cas de transplantation du poumon [15], [16].

D’autres maladies ont également été reliés à l’évolution des concentrations de *VOCs* comme le stress oxydant, un mécanisme pathologique qui découle de maladies lourdes comme le cancer, l’insuffisance cardiaque ou le désordre neuronal [17], [18]. Il se manifeste par des perturbations physiologiques des espèces responsables de réactions redox dans le corps humain, et se traduit par l’apparition de réactions chimiques induisant la formation de radicaux libres. Ces radicaux vont par la suite dégrader les lipides saturés et insaturés présents dans le corps humain et causer des lésions cellulaires graves. Cette maladie se traduit par une augmentation de la concentration des molécules d’aldéhyde, d’isoprène, d’éthane et de pentane identifiables dans l’air expiré [5], [19]–[22].

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la détection de la molécule d’acétone, considérée comme l’un des *VOCs* les plus abondants chez l’homme dans l’air expiré [6]. L’impact de l’acétone sur le métabolisme humain a été largement étudié ces dernières années [23]–[25]. Les désordres métaboliques sont généralement les témoins du fonctionnement défectueux d’un organe endocrinien comme le foie. La Figure 1-2 décrit le mécanisme de fabrication des molécules d’acétones dans le foie [20] .

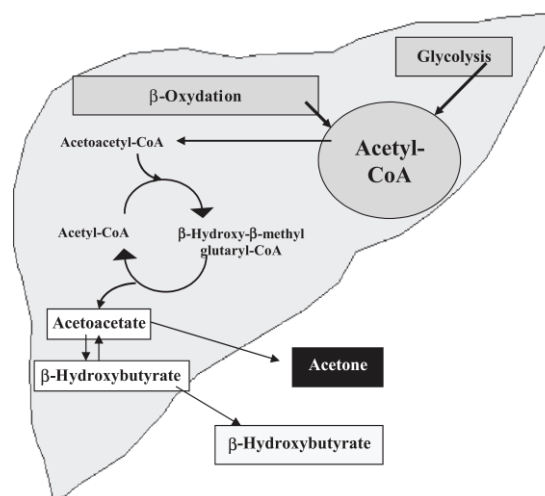


Figure 1-2 : Production d’acétone dans le foie par les hépatocytes via décarboxylation des molécules d’Acétyle-CoA en excès

Lorsque le corps utilise les réserves de graisse comme source d’énergie plutôt que le glucose, les réactions métaboliques produites dans le corps humain se dérèglent. L’oxydation des acides gras dans les hépatocytes conduit par exemple à la formation d’Acétyle-coenzyme A en excès, de la même manière que la peroxydation des lipides conduit à la formation d’Acétoacétate en excès. Ceci engendre la production d’acétone par décarboxylation de ces molécules présente en excès, ce qui conduit à l’augmentation de la quantité d’acétone dans le corps humain.

Cette molécule a donc été identifiée comme biomarqueur du diabète ou de la perte de graisse [26]. A titre d'exemple, des concentrations inférieures à 0.8 ppm d'acétone sont mesurées chez des patients sains, alors que des concentrations supérieures à 1.8 ppm sont retrouvées chez les patients souffrants de diabète [27].

Par ailleurs, l'évolution des techniques de détection et d'analyse des *VOCs* ont permis aux chercheurs d'étudier plus en détail l'impact de la molécule d'acétone sur le métabolisme humain. Cette molécule a été récemment reconnue comme biomarqueur du syndrome *HF* [28]–[30]. Ces études montrent clairement que l'acétone permet le diagnostic de ce symptôme puisqu'il permet de discriminer de manière efficace les patients sains et ceux atteints de *HF*. De plus, la molécule d'acétone peut être utilisée comme marqueur de la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Avant de passer aux différents procédés de détection d'acétone qui existent dans la littérature, nous allons tout d'abord voir dans la partie suivante comment l'air expiré des patients est prélevé, conditionné, puis stocké pour faire des analyses.

II.3. Le prélèvement de l'air expiré du patient

L'air expiré des patients est très instable et se dégrade facilement. L'étape de prélèvement de l'air expiré par le patient est primordiale pour le bon diagnostic d'une maladie [31]. Malgré des résultats d'analyse des *VOCs* prometteurs, il est difficile d'établir un protocole de prélèvement de l'air expiré stable et efficace en clinique. Les principaux obstacles résident dans le choix des protocoles d'échantillonnage, de pré-concentration et de désorption afin d'uniformiser les résultats des différentes équipes de recherche. Des standards ont été mis en place afin d'éviter au maximum les erreurs d'analyse, que nous allons maintenant présenter dans la section suivante.

II.3.1. La collecte de l'air expiré

Pendant le procédé d'échantillonnage, la dilution et la contamination des échantillons par des gaz présents dans la zone morte, ou encore la perte d'analytes lors d'éventuelles réactions chimiques sont des phénomènes qui peuvent influencer les résultats d'analyse. La fiabilité et la répétabilité des résultats diffèrent selon différentes études menées sur l'analyse des *VOCs*. C'est pour ces raisons que l'étape de collecte de l'air expiré est cruciale, afin d'avoir des analyses efficaces et uniformes des *VOCs*. Deux méthodes d'échantillonnage sont généralement utilisées comme l'illustre la Figure I-3 :

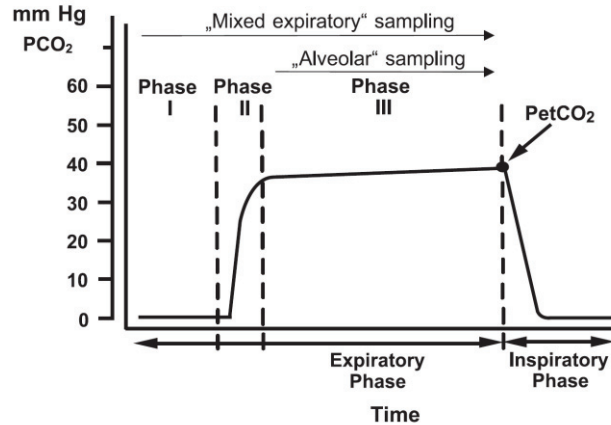


Figure I-3: Phases de prélèvement de l'air expiré : échantillonnage alvéolaire ou mixte

La première méthode repose sur un échantillonnage expiratoire mixte (EEM) qui consiste à récupérer la globalité du souffle, y compris l'air compris dans la zone morte. Cette méthode se déroule selon trois phases ; la première phase représente la fin de l'inspiration et le début de l'expiration du patient. Le gaz échantillonné pendant cette phase représente l'air contenu dans la zone morte et ne doit normalement pas contenir de CO₂ ou de VOCs endogènes. Durant la seconde phase, on observe sur le capnographe une montée exponentielle qui traduit l'apparition de CO₂. Le gaz ici prélevé contient généralement un mélange d'air provenant de la zone morte et de la zone alvéolaire. La troisième phase représente le plateau associé à l'air alvéolaire, avec une légère augmentation de la concentration en CO₂ du au vidage de la zone alvéolaire. La deuxième méthode, appelée, échantillonnage alvéolaire (EA), consiste quant à elle à collecter le gaz pur alvéolaire (uniquement phase 3). A l'aide d'un capteur mesurant le taux de CO₂ expiré par le patient, on peut déclencher l'échantillonnage partiel de l'air expiré lorsqu'une valeur seuil de CO₂ est dépassée. Cette valeur est fixée en fonction d'un taux moyen de CO₂ dépendant du patient et choisi lors d'analyses réalisées au préalable. La technique EEM reste la plus utilisée car elle permet d'une part de collecter l'air expiré du patient sans équipement complexe, et d'autre part de faciliter la prise en charge des cliniques puisqu'on recueille une respiration spontanée du patient.

Par ailleurs , le choix de la technique de collecte est cruciale car les concentrations en VOCs à analyser diffèrent selon les zones choisies [32]. Les concentrations des substances volatiles endogènes dans la zone alvéolaire sont par exemple deux fois plus élevées que celles mesurées dans les échantillons expiratoires mixtes, ce qu'on peut expliquer par un phénomène de dilution lors du passage en zone morte. De même, les échantillons alvéolaires possèdent un faible taux de molécules contaminantes [33], [34]. Il est également possible de prélever une seule exhalation ou de prélever sur une période plus longue. Dans le premier cas, l'exhalation doit être assez importante et bonne pour être considérée comme représentative de toutes les autres.

Dans le second cas, le volume d'air expiré varie considérablement par exhalation c'est pourquoi il est nécessaire de réaliser des calculs de moyenne. Enfin, dans la plupart des études, l'air expiré est collecté au chevet du patient dans un réceptacle, dans lequel les analytes sont accumulés afin de réaliser une préconcentration qui sera analysée en laboratoire.

II.3.2. Les dispositifs d'échantillonnage de l'air expiré

Le prélèvement des échantillons de souffle peut être réalisé par de multiples systèmes existants dans le commerce ou abordés dans la littérature. Leur principe repose généralement sur l'utilisation de valves de contrôle du flux d'air, et de connectiques afin que le sujet puisse remplir un sac de prélèvement, une seringue ou encore un bidon d'acier inoxydable.

Parmi les systèmes commercialisés, on peut relever le système « *QuinTron* » conçu par la société allemande « *Campro Scientific GmbH* », ou le système « *BioVOC* » conçu la société anglaise « *Markes International* ». Bien que ces systèmes ne soient pas optimaux car ils ne permettent de prélever qu'une seule exhalation du patient, ils restent néanmoins attractifs de par leur coût et leur simplicité d'utilisation. Afin d'éviter ce problème de prélèvement d'une unique exhalation, des prototypes ont été proposés dans la littérature. Miekisch et al. proposent un dispositif de prélèvement manuel comme le montre la Figure I-4 [32] :

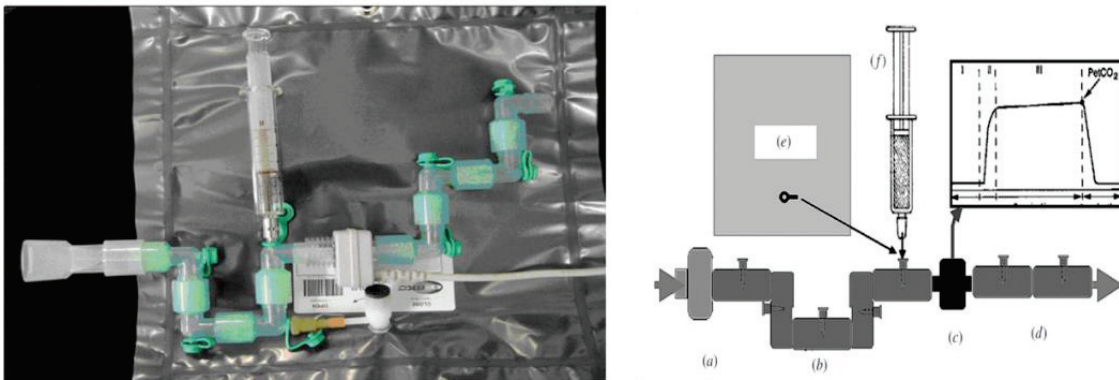


Figure I-4 : Photo et schéma du système de prélèvement de l'air expiré développé par Miekisch et al. [32] a) embouchure – b) et d) tubes en plastique (zone morte artificielle) – c) Monitoring du taux de CO_2 – d) sac en Tedlar – f) seringue étanche

L'air expiré est manuellement échantillonné grâce à la seringue étanche ou au sac en Tedlar, en amont du capteur de CO_2 . L'obtention d'un capnogramme en temps réel permet le prélèvement sélectif d'une partie de l'air expiré. Un autre système similaire permettant le prélèvement automatique de volumes plus importants à travers de multiples exhalations a été proposé par Di Francesco et al. [35], puis plus récemment par Salvo et al. [36]. L'ensemble des prototypes précédemment mentionnés requièrent l'utilisation de sac d'échantillonnage. Des sacs en polymère Tedlar, Teflon ou encore Nalophan sont généralement utilisés pour la collecte et le stockage de l'air expiré [37]. Cependant, l'utilisation de sacs polymériques implique de nombreux problèmes.

On peut par exemple relever les problématiques liées à la stabilité chimique des échantillons, l'impact de l'humidité, les procédures de nettoyage en cas de réutilisation du sac et les coûts de fabrication. De nombreuses études comparatives ont été menées afin de définir le matériau adéquat pour le prélèvement de l'air expiré [38]. Les résultats de ces travaux préconisent l'utilisation d'un sac en Nalophan, comme présenté Figure I-5 :

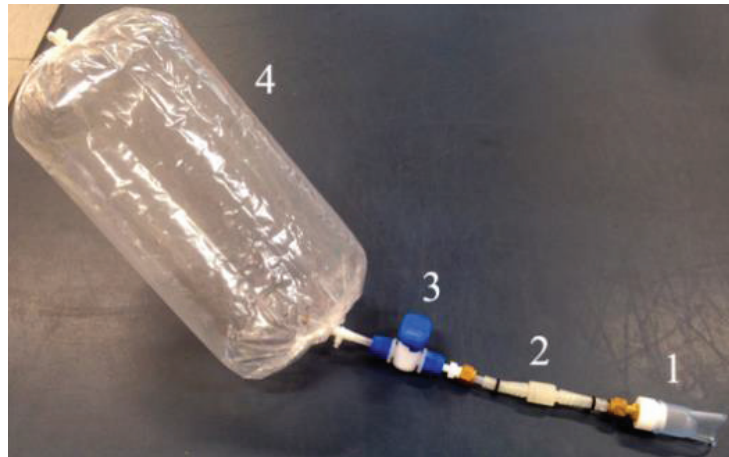


Figure I-5 : Prélèvement de l'air expiré par un patient à l'aide d'un sac en Nalophan - (1) embouchure pour la bouche du patient, (2) connectique, (3) valve de non-retour, (4) sac en Nalophan

Enfin, les autres dispositifs utilisés pour le prélèvement sont soumis à des problématiques similaires. Les seringues sont par exemple peu coûteuses et facile d'utilisation et de nettoyage. Elles sont cependant fragiles et impliquent un volume prélevé restreint [39]–[41]. Les bidons en acier inoxydables sont quant à eux robustes et permettent une stabilité optimale des échantillons grâce à un traitement de surface adéquat [42]. Cependant ils sont lourd et volumineux, chers et requièrent une procédure de nettoyage efficace pour de multiples utilisations. Afin de contourner ces problèmes, les groupes de recherche se tournent vers de nouveaux prototypes capable de collecter l'air expiré à travers des tubes à sorbant [42] ou plus récemment des dispositif de piège à aiguille (needle trap device *NTD*) [43]–[46].

Maintenant que nous avons vu les différentes méthodes et recommandations pour le prélèvement de l'air expiré du patient, ainsi que les différents *VOCs* le composant associés au diagnostic de maladies chroniques, nous allons nous intéresser dans la partie suivante aux méthodes d'analyses des *VOCs* utilisés par les chercheurs en laboratoire.

III. Les techniques d'analyse de l'air expiré par les patients en laboratoire

Les chercheurs disposent à présent de nombreuses techniques de caractérisation des *VOCs* [5], [7], [31], [47]. Ces techniques peuvent être catégorisées en 3 groupes ; les méthodes basées sur un appareil de mesure couplé à la technologie de spectroscopie de masse, les techniques basées sur une

détection optique et les capteurs chimi-résistifs. D'un point de vue clinique, le choix de la technique est effectué en fonction du VOC ciblé, du temps de mesure (acquisition en temps réel ou déportée), de la sensibilité et de la reproductibilité du système recherché. Le Tableau I-2 présente les techniques d'analyse de l'air expiré les plus communes dans la littérature :

Technique	Avantage	Inconvénient
GC-MS	Très sensible Spécifique aux espèces moléculaires Sélective à certains analytes	Procédure complexe Non portative Acquisition différée
Proton Transfer Reaction- Mass Spectroscopy PTR-MS	Analyse en temps réel	Gamme de détection des composées étroite
Selected Ion Flow Tube-Mass Spectroscopy SIFT-MS	Faible limite de détection (ppb - ppt) Acquisition en temps réel Large gamme de détection	Pas d'identification des composées
Spectroscopie infrarouge moyen (Mid-IR)	Sensible Acquisition en temps réel Procédure simple Portable	Domaine de détection dynamique des VOCs difficile à identifier
Chimiluminescence	Sensible Spécifique à certaines espèces moléculaires Portable Acquisition en temps réel	Difficulté et complexité associé à une détection multiple d'espèces moléculaires
Capteur chimi-résistif	Portable Sensible à certain analytes	Difficulté de quantification Multiplexage limité Echelle dynamique de concentration des VOCs

Tableau I-2: Avantages et inconvénients des techniques communes d'analyse de l'air expiré

Chaque technique est basée sur l'utilisation d'un échantillonneur et d'un analyseur. La GC-MS est la technique la plus utilisée pour l'analyse des VOCs, car elle permet de séparer efficacement les VOCs du mélange gazeux, et de les analyser précisément grâce au système de spectroscopie auquel la chromatographie est couplée. Cette technique sera développée dans la section suivante. On présente ici à titre d'information les autres techniques mises en œuvre dans la littérature.

La première technique abordée, issue de la technologie de spectroscopie de masse, est le PTR-MS. C'est une technique prometteuse d'analyse rapide et précise des VOCs expirés. Elle met en œuvre le principe de protonation de l'échantillon par un ion précurseur H_3O^+ [48]. En effet, la plupart des VOCs possèdent des affinités de proton supérieures à la molécule d'eau, un transfert de proton peut se produire à chaque collision avec les VOCs.

Ces derniers ainsi protonés peuvent alors être analysés par spectroscopie de masse. Cette technique présente l'avantage de mettre en œuvre une acquisition en temps réel et une limite de détection de l'ordre du ppb [49]. Cette technique est surtout utilisée pour l'analyse de mélange gazeux complexe, et ne requiert pas de préconcentration des échantillons ou d'élément séparateur en amont. Enfin, les composés abondants dans notre environnement comme le N_2 , H_2O ou CO_2 n'interfère pas dans la procédure d'analyse [8].

Dans ce contexte, une étude menée par Boschetti a démontré que ce système permettait de détecter plus de 30 composés en moins de deux minutes, à des concentrations de l'ordre de la dizaine de ppt [50]. Cependant, du fait que cette technique n'utilise qu'une unique espèce chimique réactive (H_3O^+), seul un nombre restreint de *VOCs* peut être détecté par cette technique. De plus, l'analyse étant dépendante de la masse moléculaire du *VOC* à détecter, il est difficile de différencier entre deux *VOCs* de masse moléculaire similaire. Ce problème peut être contourné en couplant le *PTR-MS* à une *GC-MS*, afin que les *VOCs* à analyser soient séparés en amont en différentes masses ioniques, comme il a été rapporté par Karl et al. [51]. Enfin, Bajtarevic a démontré l'efficacité et la fiabilité de cette technique par une étude comparative avec une technique de micro extraction en phase solide des éléments (*Solid-Phase microextraction SPME*) couplé à une *GC-MS* [52].

En parallèle du développement de la technologie *PTR-MS*, les chercheurs se sont tournés vers l'utilisation d'une autre technique mettant en œuvre la spectroscopie de masse, qui est la *SIFT-MS*. C'est une nouvelle technique émergente combinant la technique du tube à écoulement rapide (*Flow Tube FT*) avec la MS. Cette méthode permet l'ionisation chimique des composés retrouvés dans les échantillons d'air expiré par des ions précurseurs positifs comme H_3O^+ , NO^+ ou O_2^+ [53]. Les échantillons sont tout d'abord collectés dans le tube à écoulement à un débit contrôlé afin de les faire réagir avec les ions précurseurs. Les ions ainsi formés sont analysés par la suite par MS. Cette technique a été utilisée par Spanel et al. pour étudier la présence d'isoprène dans l'air expiré chez 29 patients sains sur une période de 6 mois [54].

En parallèle de ces techniques de spectroscopie de masse, d'autres technologies d'analyse optique sont également abordées dans la littérature pour la détection de *VOCs*. A titre d'exemple, la spectroscopie laser a été largement utilisée pour détecter les *VOCs* dans des cas cliniques, dont la mesure du taux d'ammoniac exhalé pour la dialyse rénale, d'éthane pour le stress oxydant et d'oxyde nitrique pour l'inflammation des voies aériennes inférieures [55]–[57]. Les capteurs utilisés pour ces applications mettent en œuvre des lasers à cascade quantique (*Quantum cascade laser sensors QCL*). Les techniques d'absorption optique sont en effet reconnues pour leur grande sensibilité et leur habilité à caractériser rapidement des molécules comme les hydrocarbures ou les *VOCs* [58], [59].

Par rapport aux techniques précédemment présentées, les analyses optiques présentent l'avantage de fournir une acquisition en temps réel sans nécessité d'un processus de prétraitement des échantillons [60]. La technique de détection *Mid-IR* est principalement utilisée avec un intervalle d'émission ($\lambda = 3 - 10 \mu\text{m}$) dans lequel les transitions vibrationnelles et rotationnelles de nombreux *VOCs* conduisent à de fortes lignes d'absorptions. En effet, l'emprunte spectrale des molécules cibles est enregistré suite à l'absorption du rayonnement laser par ces molécules.

Les spectres sont ensuite analysés afin d'étudier la présence et de mesurer la concentration des *VOCs* dans l'air expiré par le patient. Le Tableau I-3 montre l'emprunte spectrale de quelques biomarqueurs de l'air expiré [5] :

Espèces chimiques	Longueur d'onde
Acétone ((CH₃)₂CO)	0.266, 3.4 μm
Acétaldéhyde (CH₃CHO)	5.67, 5.79 μm
Ammoniac (NH₃)	1.5, 6.0, 10.0, 10.3 μm
Ethane (C₂H₆)	3.0, 3.3 μm
Isoprène (C₅H₈)	5.61, 5.74 μm
Méthane (CH₄)	1.65, 3.35, 7.8 μm
Monoxyde d'azote (NO)	2.67, 5.2 μm
Monoxyde de carbone (CO)	1.6, 4.6, 4.88 μm
Pentane (C₅H₁₂)	6.80, 7.27 μm
Sulfure de carbonyle	4.86 μm

Tableau I-3: Empreinte spectrale des biomarqueurs de l'air expiré

Par ailleurs, ces capteurs *QCL* permettent de détecter les *VOCs* à différents stades de l'exhalation avec une forte sensibilité et sélectivité [61], et permettent notamment de diagnostiquer simultanément plusieurs métabolismes associés à l'air expiré [60], [62]. Enfin les améliorations récentes de la technologie ont notamment permis de détecter des *VOCs* à l'état de traces de l'ordre du ppb [63][64]. A ce propos, Lewicki et al. ont montré que ces capteurs peuvent détecter la concentration d'ammoniac expiré avec une limite de détection de 6 ppb et une résolution temporelle d'une seconde [65]. De même, Tittel et al. ont démontré qu'un capteur *QCL* à cavité externe de 5.26 μm peut détecter la molécule *NO* avec une limite de détection de 5 ppb [66]. Enfin, Mandon et al. [67] ont pu repousser les limites de détection de la molécule *NO* jusqu'à 0.5 ppb en couplant le système de détection avec une cellule multi-passe.

D'autres moyens de détection optique des *VOCs* existent également dans la littérature, tels que la chimiluminescence ou les capteurs colorimétriques, et sont de nos jours en cours de perfectionnement. La chimiluminescence consiste à étudier la lumière produite par le retour à l'état fondamental d'une molécule précédemment excitée par une réaction chimique. Elle se traduit généralement par l'étude de l'interaction entre les *VOCs* et des surfaces solides, comme les oxydes

métalliques. On note ainsi l'utilisation d'oxyde de titane TiO_2 [68] pour la détection d'acétone et d'éthanol, ou d'oxyde d'aluminium Al_2O_3 pour la détection d'hydrocarbure [69]. Ces techniques possèdent notamment une limite de détection très faible, comme le montre Ohira et al. avec une détection d'isoprène allant jusqu'à 0.6 ppb [70]. Dans d'autres cas, l'utilisation des techniques de colorimétrie permet d'obtenir des résultats similaires. Ce type de capteur met en œuvre un réseau de réactifs sensibles aux *VOCs* ciblés dont la couleur va être modifiée lors du passage du gaz à analyser. Mazzone et al. ont par exemple développé un réseau de capteurs colorimétriques avec différents éléments sensibles pour le diagnostic du cancer des poumons [71].

Enfin, il existe d'autres types de capteurs dits chimi-résistifs, qui sont actuellement en voie de développement. Ils mettent généralement en œuvre des techniques de mesure électronique comme l'impédancemétrie ou la conductimétrie. La réaction entre les *VOCs* ciblés et la partie sensible de ce type de capteur se traduit par une variation d'impédance à l'interface du capteur et permet ainsi d'identifier et de quantifier l'analyte ciblé. Les avancées technologies de ce type de capteur sont nombreuses et sont au cœur de la recherche scientifique puisqu'elles fournissent de très bonnes performances et présentent l'avantage d'être des dispositifs embarqués peu coûteux. Ces capteurs seront abordés dans le second chapitre de ce manuscrit.

Maintenant que nous avons brièvement exposé les différentes techniques d'analyse des *VOCs* présent dans l'air expiré du patient, nous allons revenir sur la technique de *GC-MS*, technologie la plus utilisée par les chercheurs.

IV. La chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse

IV.1. Principe

La technique de mesure la plus répandue pour l'analyse de l'air expiré est la chromatographie gazeuse (*GC*). Cette technique est généralement couplée avec une seconde technique d'analyse comme la détection d'ionisation de flamme (*Flame Ionization Detection FID*), la spectroscopie de masse (*Mass Spectroscopy MS*) ou encore la spectrométrie par mobilité ionique (*Ion-Mobility Spectrometry IMS*) [47]. Nous allons nous intéresser uniquement à la chromatographie gazeuse couplée avec la spectroscopie de masse *GC-MS*, dont le principe est illustré Figure I-6 :

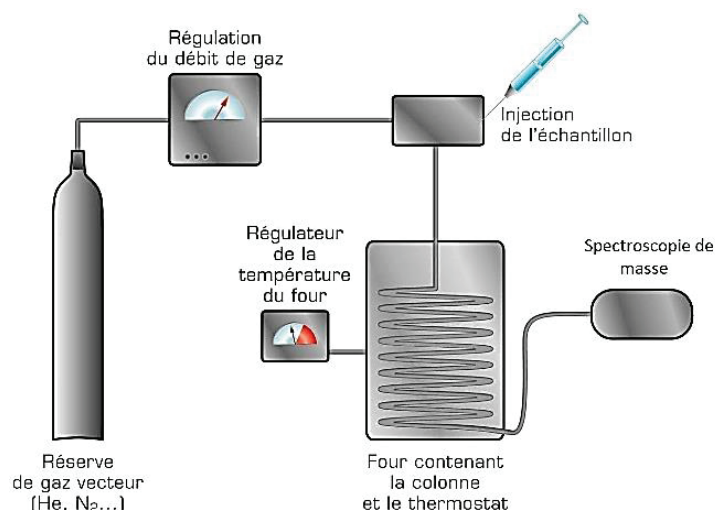


Figure I-6: Schéma de principe de la GC-MS

L'échantillon est tout d'abord injecté dans une colonne chromatographique dans laquelle il va circuler à l'aide d'un gaz porteur inerte comme *He* ou *N₂*. Par optimisation des paramètres de cette colonne, tels que la nature de la phase stationnaire ou la température, les *VOCs* qui y sont contenus sont séparés les uns des autres. Cette colonne peut par exemple être revêtue d'un substrat non-polaire comme le silicone ou polaire comme le polysiloxane. Dans le premier cas, les composés sont séparés en fonction de leur température d'ébullition. Dans l'autre cas, l'étape de séparation dépend de la polarité des composés analysés [72].

Après leur séparation, les *VOCs* sont ensuite transférés vers le système de détection pour leur identification et leur quantification. Le principe de détection par MS repose sur l'identification des composés par mesure de la différence du ratio masse/charge «*m/z*» entre les différents atomes ionisés (ou les molécules) de l'échantillon [73]. Une fois que les composés sont identifiés, cette technique permet également de quantifier les composés par formation d'ions fils [74].

La *GC-MS* a ainsi permis d'identifier la majorité des *VOCs* contenus dans le souffle humain. Ces composés sont résumés dans le Tableau I-4:

Compound	Concentration range	Exogenous (EX) Endogenous(EN)	Assumed origins
Carbon dioxide	%	EN	Cell metabolism
Ethanol	‰	EX	Intoxication and abuse
Hydrogen	ppmv	EN/EX	Bacteria (gut)
Aromatic compounds			
Benzene	ppmv-pptv	EX	Environmental contaminations
Toluene			
Xylene			
Styrene			
Halogenated compounds			
Chloroform	ppmv-pptv	EX	Environmental contaminations/ Medical gases
Dichlorobenzene			
Hydrocarbons			
Methane	ppbv	EN/EX	Bacteria/atmosphere
Ethylene	ppbv	EN/EX	Lipid peroxidation (LPO)
Ethane	ppbv/pptv	EN/EX	LPO
n-Pentane	ppbv	EX	LPO
Isoprene	ppbv	EN	Cholesterol biosynthesis, LPO, metabolism
Branched hydrocarbons	ppbv/pptv	EX	Environmental contaminations
N-containing			
Ammonia	ppbv	EN	Protein metabolism
Methylamine	ppbv	EN	Protein metabolism
Acetonitrile	ppm/ppbv	EX	Smoking
O-containing			
Acetaldehyde	ppbv	EN	Ethanol metabolism
Acetone	ppm/ppbv	EN	Dextrose metabolism
Hexanal	ppbv	EN	LPO
Methanol	ppbv	EN	Bacteria
Ethanol	ppbv	EN	Bacteria
Oxides			
Nitric oxide	ppbv-pptv	EN	Nitric oxide synthases
Carbon monoxide	ppbv-pptv	EN	Heme oxygenase
S-containing			
Dimethyl sulfide	ppbv-pptv	EN	Methionine metabolism
Methane-ethyl sulfide	ppbv-pptv	EN	Methionine metabolism
Carbon disulfide	ppbv	EN	Bacteria
Methyl mercaptan	ppbv	EN	Bacteria (oral)
Carbonyl sulfide	ppbv-pptv	EN	Bacteria

Tableau I-4 : VOCs détectés dans l'air expiré chez le patient, origine et concentrations [31]

On retrouve l'utilisation de cette technique dans de nombreuses études cliniques [20] dans des cas de diagnostic du stress oxydant, de cancer, de rejet de greffons ou encore de mauvaise haleine [75]. Différents cas de diagnostic de maladies distinctes sont présentés en Figure I-7 :

Clinical application	Analytical method	Typical breath markers
Tests in use:		
Capnometry	Infrared spectroscopy	CO ₂ (%)
Approved for clinical use:		
Asthma therapy	Chemiluminescence	NO (ppbv) (branched)
Heart transplant rejection	GC/MS	Hydrocarbons (ppbv)
Experimental:		
ARDS	GC/MS	Isoprene, n-Pentane (ppbv)
Cancer	GC/MS	Aldehydes, hydrocarbons (ppbv)
Diabetes	GC/MS, SIFT-MS	Acetone (ppm-ppbv)
Oral malodor	GC, Sensors	Sulfides (ppm-ppbv)
Liver diseases	GC/MS	Sulfides (ppbv)
Organ transplantation	GC/MS	COS (ppbv)
Renal failure	GC/MS, SIFT-MS	Ammonia (ppm-ppbv)
Sleep disorders	PTR-MS	Isoprene (ppbv)

Figure I-7 : Applications cliniques de la GC-MS pour le diagnostic de maladies [31]

La fiabilité de cette technique n'est plus à démontrer puisqu'elle est maintenant validée dans le cas d'études cliniques. Cependant, un nombre restreint d'études a été mené en utilisant la *GC-MS* dans le cas du diagnostic de problèmes respiratoires. Ceci a incité les chercheurs à se tourner vers la détection de nouvelles molécules par *GC-MS*, telles que l'isoprène, les molécules de NO ou encore d'acétone pour le diagnostic des maladies respiratoires, et ceux afin d'avoir une meilleure connaissance du métabolisme humain. La *GC-MS* a également permis l'émergence d'études sur les biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque [29] dans le souffle humain, que nous allons développer dans la section suivante.

IV.2. La *GC-MS* pour le diagnostic de l'HF

Comme nous l'avons évoqué précédemment la *GC-MS* est largement utilisée pour la détection des *VOCs* liés à plusieurs maladies. Dans cette partie nous allons nous intéresser à la détection des *VOCs* associés au syndrome *HF*.

Les travaux réalisés par Marcondes-Braga et al. [28] mettent en œuvre la *GC-MS* pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque congestive. Une cohorte de 20 sujets sains et 89 sujets atteints d'insuffisance cardiaque a été choisie. Sur les 89 sujets, 59 souffraient d'insuffisance cardiaque aigue. Il a ainsi été prouvé d'une part que la concentration en acétone en tant que *VOC* contenu dans l'air expiré augmente chez les personnes souffrant de ce syndrome (confrontation entre les patients sains et les patients atteints d'HF).

D'autre part il a également été prouvé que l'évolution de la concentration d'acétone est fonction de la gravité incidente du syndrome (confrontation entre les patients atteints d'HF congestive (CHF) et les patients atteints d'HF aigue (Acute Decompensated Heart Failure ADHF)), comme le montre la Figure I-8.

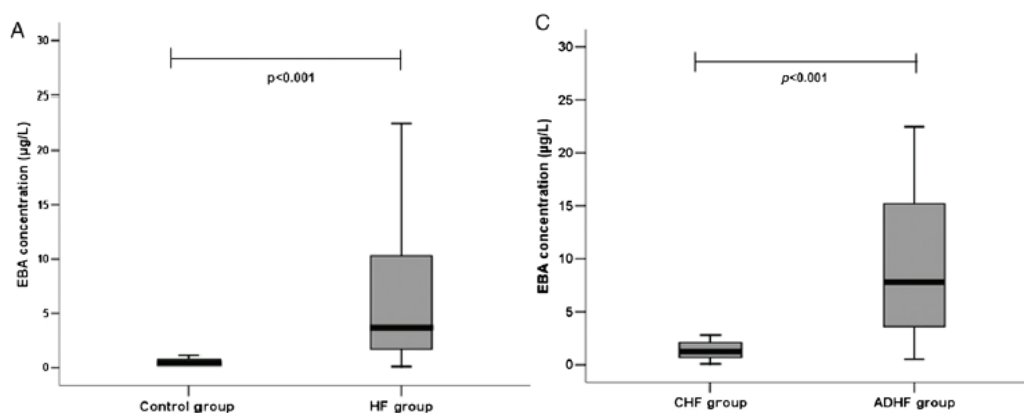


Figure I-8: Concentration en Acétone pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque congestive CHF et aigue ADHF.
a) Concentration acétone pour le groupe contrôle et le groupe HF - c) Concentration en Acétone pour le groupe CHF et le groupe ADHF

Les boîtes sur la figure ci-dessus représentent l'écart interquartile et les barres d'erreurs représentent les valeurs extrémales de concentration d'acétone mesurées dans l'étude. Le graphique montre en (a) l'augmentation significative de la concentration moyenne en acétone chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque :

- Acétone : 0,39 $\mu\text{g/L}$ pour le groupe sain contre 3,71 $\mu\text{g/L}$ pour le groupe HF

De même le degré de sévérité HF est mesuré par GC-MS. La figure montre en (b) une augmentation significative de la concentration moyenne en acétone chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aigue par rapport à ceux atteints d'insuffisance chronique :

- Acétone : 1,22 $\mu\text{g/mL}$ pour le groupe CHF contre 7,80 $\mu\text{g/L}$ pour le groupe ADHF

Cette étude vient confirmer le tournant que prend la recherche autour des maladies pulmonaires et confirme le potentiel de la GC-MS pour leur diagnostic. Elle présente en effet des valeurs significatives de distinction entre des personnes saines et malades, mais permet également de mesurer le degré de sévérité du syndrome de l'insuffisance cardiaque.

IV.3. Etablissement d'un modèle statistique pour le diagnostic d'une maladie par analyse des résultats issus de la GC-MS

Grâce à l'analyse d'une population diversifiée, assez représentative d'une catégorie de personnes pour créer un modèle statistique, il est possible d'analyser les résultats obtenus par GC-MS et d'en extraire des valeurs seuils de diagnostic.

Ces valeurs permettent de classer toute une population n'ayant pas servi à l'établissement du modèle, et de diagnostiquer ou non la présence d'une maladie. Les études menées visent ainsi à classer la population étudiée de manière binaire afin d'identifier les sujets atteints ou non par la maladie.

Une fois les valeurs seuils de concentration fixées, on confronte les patients au modèle puis on les classe selon 4 groupes. On définit par « *True Positive* » (TP) les vrais positifs, « *True Negative* » (TN) les vrais négatifs, « *False Positive* » (FP) les faux positifs et « *False Negative* » (FN) les faux négatifs. Trois variables mathématiques (exprimées en %) sont calculées afin de vérifier la véracité du modèle primaire établi :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{sensibilité} = \frac{TP}{TP + FN} \\ \text{spécificité} = \frac{TN}{TN + FP} \\ \text{précision} = \frac{TN + TP}{TN + TP + FN + FP} \end{array} \right.$$

Ces formules mathématiques ont été appliquées sur les résultats présentés dans l'étude précédente. A l'aide d'un logiciel statistique adéquat, une valeur limite de concentration en acétone a permis d'établir un modèle efficace capable de différencier les sujets sains et les sujets atteints d'insuffisance cardiaque, et de mesurer leur degré de maladie :

- Concentration d'acétone : Sujets sains / Sujets atteints d'HF
 - Moyenne fixée : 1.16 µg/L (toute personne dépassant ce taux est considéré comme atteint)
 - Sensibilité obtenue : 83%
 - Spécificité obtenue : 100% (pas de patients faux positifs)
 - Précision : 86.2%
- Concentration d'acétone : Sujets atteints CHF / Sujets atteints ADHF
 - Moyenne fixée : 2.5µg/L (toute personne dépassant ce taux est considéré comme atteint d'insuffisance aigue)
 - Sensibilité obtenue : 86%
 - Spécificité obtenue : 80%
 - Précision : 84.%

Par ailleurs, la multiplication des variables mesurées dans le cas d'autres études permet un diagnostic plus fiable de la maladie. En mesurant la concentration de plusieurs biomarqueurs susceptibles d'être associés à une maladie visée, on crée ainsi un modèle mathématique plus complexe permettant de discriminer plus précisément les populations ciblées. On relève à titre d'exemple la concentration du plasma sanguin en « *B-type natriuretic peptide* » (BNP), également biomarqueur du syndrome HF et ajouté au modèle mathématique précédent. Ce biomarqueur présente les mêmes observations, avec des valeurs de discrimination semblables. La combinaison des ces 2 paramètres a permis par la suite d'obtenir une précision totale de 95.6% pour la discrimination des personnes saines et atteintes d'HF.

La recherche actuelle se tourne donc vers l'établissement d'un modèle de concentrations de biomarqueurs pour le diagnostic de maladies. Dans le cas de l'air expiré on parle d'emprunte chimique dite «breathprint». Dans ce contexte, Samara et al. [30] ont fait une étude exhaustive pour l'établissement d'un modèle semblable à celui de l'étude précédente. Celui-ci repose sur des statistiques d'analyses discriminantes, crée à partir des concentrations de plusieurs biomarqueurs (H_3O^+ , acétone, NO^+ , pentane) issus de 16 patients sains et 25 patients souffrant d'insuffisance aigue. Ce modèle a par la suite été testé sur un groupe externe de 36 patients souffrant d'insuffisance aigue. Les résultats de classification ne présentaient pas d'erreur comme le montre la Figure I-9 :

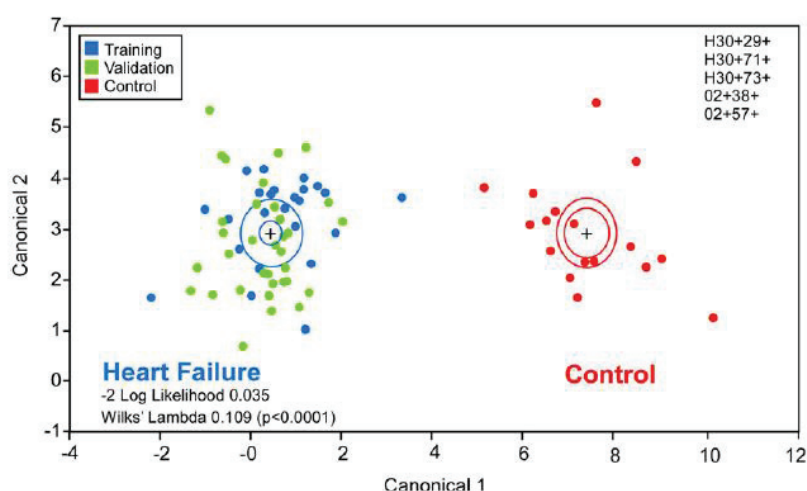


Figure I-9 : Etablissement d'un modèle statistique réalisé sur 25 personnes souffrant d'ADHF (bleu) et 16 personnes saines (rouge). L'emprunte a par la suite permis de classifier un groupe indépendant de 36 patients souffrants d'ADHF (vert) sans erreur de classification

De la même manière, un modèle a été établi par Jie Li et al. pour le diagnostic du cancer du sein [76]. Dans cette étude, ils ont analysé l'air expiré par GC-MS d'une population composée de 24 personnes saines (HC), 17 personnes souffrant d'une tumeur bénigne du sein (BBT) et de 22 personnes atteintes du cancer (BC). Après analyses, 4 biomarqueurs ont été jugés comme valides (hexanal, heptanal, octanal et nonanal) pour le diagnostic du cancer du sein, et des modèles statistiques ont été fixés.

Cependant le modèle proposé dans cette étude ne permet pas de distinguer le groupe sain (HC) du groupe (BBT), mais distingue efficacement le groupe (HC) du groupe (BC), avec une sensibilité de 86.4% et une spécificité de 95.8%. Ces modèles mathématiques aideront certainement les médecins et les cliniciens à discriminer plus précisément les populations atteintes d'une maladie par analyse de l'air expiré. La certitude de ces modèles repose cependant sur la précision de l'outil principal de détection des VOCs.

D'autres techniques de mesures et d'outils d'analyses basés sur le développement de nez artificiels ont été rapportées dans la littérature en utilisant une combinaison de capteurs. Par analogie avec le système olfactif humain, ce réseau de capteurs est capable de sentir et détecter une multitude de biomarqueurs en une seule mesure, et permet de fournir un modèle discriminant efficace. Les outils d'analyses statique sont alors plus complexes, on utilise par exemple l'analyse en composante principale (ACP) ou encore les machines à vecteurs de support (SVM) [77].

V. Conclusion

La GC-MS est ainsi la technique principale d'analyse de l'air expiré en laboratoire. Elle permet en effet d'identifier et de quantifier simultanément un grand nombre de VOCs présents dans le souffle à l'état de traces grâce à une colonne de séparation efficace couplée à une spectroscopie de masse à faible limite de détection (LOD). Cependant, cette technique reste relativement couteuse, lourde à mettre en œuvre et présente une incompatibilité avec un système de mesure portable et temps réel. Notre travail s'est ainsi porté sur la réalisation d'un système portable capable de mesurer l'air expiré du patient en temps réel, à travers la conception d'un capteur de gaz électrochimique conductimétrique. Dans le second chapitre de ce manuscrit, nous allons aborder les technologies utilisées pour la conception des capteurs de gaz. On s'intéressera en particulier aux capteurs de gaz électrochimiques qui ont récemment vu le jour afin de proposer de nouvelles solutions pour l'identification et la quantification des biomarqueurs de l'air expiré.

Références :

- [6] M. Philips, J. Herrera, S. Krishnan, M. Zain, J. Greenberg, and R. N. Cantaneo, "Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans," *Journal of Chromatography B*, vol. 729, pp. 75–88, 1999.
- [7] F. S. Cikach and R. A. Dweik, "Cardiovascular Biomarkers in Exhaled Breath," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 55, no. 1, pp. 34–43, 2012.
- [8] A. Jordan, A. Hansel, R. Holzinger, and W. Lindinger, "Acetonitrile and benzene in the breath of smokers and non-smokers investigated by proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS)," *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.*, vol. 148, no. 1–2, pp. 68–70, 1995.
- [9] C. Turner, P. Španěl, and D. Smith, "A longitudinal study of ethanol and acetaldehyde in the exhaled breath of healthy volunteers using selected-ion flow-tube mass spectrometry," *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, vol. 20, no. 1, pp. 61–68, 2006.
- [10] P. J. Barnes, "Nitric Oxide and Airway Disease," *Ann. Med.*, vol. 27, no. 3, pp. 389–393, 1995.
- [11] S. A. Kharitonov, D. Yates, R. A. Robbins, P. J. Barnes, R. Logan-Sinclair, and E. A. Shinebourne, "Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients," *Lancet*, vol. 343, no. 8890, pp. 133–135, 1994.
- [12] K. Alving, E. Weitzberg, and J. M. Lundberg, "Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics," *Eur. Respir. J.*, vol. 6, no. 9, pp. 1368–1370, 1993.

- [13] M. K. al-Ali, C. Eames, and P. H. Howarth, "Exhaled nitric oxide; relationship to clinicophysiological markers of asthma severity," *Respir Med*, vol. 92, no. 7, pp. 908–913, 1998.
- [14] G. W. Rodway, J. Choi, L. a Hoffman, and J. M. Sethi, "Exhaled Nitric Oxide in the Diagnosis and Management of Asthma," *Chron Respir Dis*, vol. 6, no. 1, pp. 19–29, 2009.
- [15] S. A. Kharitonov, D. Yates, and P. J. Barnes, "Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections," *Eur. Respir. J.*, vol. 8, no. 2, pp. 295–297, 1995.
- [16] B. P.J. and K. S.A., "Exhaled nitric oxide: a new lung function test," *Thorax*, vol. 51, pp. 233–237, 1996.
- [17] J. Emerit, M. Edeas, and F. Bricaire, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 58, no. 1, pp. 39–46, 2004.
- [18] A. SPECTOR, "Review: Oxidative Stress and Disease," *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, vol. 16, no. 2, pp. 193–201, 2000.
- [19] L. T. McGrath, R. Patrick, and B. Silke, "Breath isoprene in patients with heart failure," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 3, no. 4, pp. 423–427, 2001.
- [20] W. Miekisch, J. K. Schubert, and G. F. . Noeldge-Schomburg, "Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds," *Clin. Chim. Acta*, vol. 347, no. 1, pp. 25–39, 2004.
- [21] T. H. Risby and S. S. Sehnert, "Clinical application of breath biomarkers of oxidative stress status," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 27, no. 11–12, pp. 1182–1192, 1999.
- [22] M. E. Keith *et al.*, "A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73, no. 2, 2001.
- [23] O. B. Crofford, R. E. Mallard, R. E. Winton, N. L. Rogers, J. C. Jackson, and U. Keller, "Acetone in breath and blood.," *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, vol. 88, pp. 128–139, 1977.
- [24] H. J. Clewell, P. R. Gentry, J. M. Gearhart, T. R. Covington, M. I. Banton, and M. E. Andersen, "Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone," *Toxicol. Sci.*, vol. 63, no. 2, pp. 160–172, 2001.
- [25] M. P. Kalapos, "Possible physiological roles of acetone metabolism in humans.," *Med. Hypotheses*, vol. 53, no. 3, pp. 236–242, 1999.
- [26] T. Toyooka, S. Hiyama, and Y. Yamada, "A prototype portable breath acetone analyzer for monitoring fat loss," *J Breath Res*, vol. 7, no. 3, p. 36005, 2013.
- [27] C. Deng, J. Zhang, X. Yu, W. Zhang, and X. Zhang, "Determination of acetone in human breath by gas chromatography-mass spectrometry and solid-phase microextraction with on-fiber derivatization," *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 810, no. 2, pp. 269–275, 2004.
- [28] F. G. Marcondes-Braga *et al.*, "Exhaled acetone as a new biomarker of heart failure severity," *Chest*, vol. 142, no. 2, pp. 457–466, 2012.
- [29] M. Kupari, J. Lommi, M. Ventila, and U. Karjalainen, "Breath acetone in congestive heart failure," *Am. J. Cardiol.*, vol. 76, no. 14, pp. 1076–1078, 1995.
- [30] M. A. Samara *et al.*, "Single exhaled breath metabolomic analysis identifies unique breathprint in patients with acute decompensated heart failure," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 13, pp.

- 1463–1464, 2013.
- [31] W. Miekisch and J. K. Schubert, "From highly sophisticated analytical techniques to life-saving diagnostics: Technical developments in breath analysis," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 25, no. 7, pp. 665–673, 2006.
- [32] W. Miekisch, S. Kischkel, A. Sawacki, T. Liebau, M. Mieth, and J. K. Schubert, "Impact of sampling procedures on the results of breath analysis," *J. Breath Res.*, vol. 2, no. 2, p. 26007, 2008.
- [33] J. A. Physiol, "CO₂-controlled sampling of alveolar gas in mechanically ventilated patients CO₂-controlled sampling of alveolar gas in mechanically ventilated patients," pp. 486–492, 2006.
- [34] J. K. Schubert, I. Esteban-Loos, K. Geiger, and J. Guttman, "In vivo evaluation of a new method for chemical analysis of volatile components in the respiratory gas of mechanically ventilated patients," *Technol. Heal. Care*, vol. 7, no. 1, pp. 29–37, 1999.
- [35] F. Di Francesco *et al.*, "Implementation of Fowler's method for end-tidal air sampling," *J. Breath Res.*, vol. 2, no. 3, p. 37009, 2008.
- [36] P. Salvo *et al.*, "A dual mode breath sampler for the collection of the end-tidal and dead space fractions," *Med. Eng. Phys.*, vol. 37, no. 6, pp. 539–544, 2015.
- [37] A. Amann, W. Miekisch, J. Pleil, T. Risby, and J. Schubert, "Volatile organic compounds-7 Methodological issues of sample collection and analysis of exhaled breath," *Eur. Respir. Monogr.*, no. 49, p. 96, 2010.
- [38] S. Ghimenti *et al.*, "Comparison of sampling bags for the analysis of volatile organic compounds in breath," *J. Breath Res.*, vol. 9, no. 4, p. 47110, 2015.
- [39] C. Prado, P. Marín, and J. F. Periago, "Application of solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry to the determination of volatile organic compounds in end-exhaled breath samples," *J. Chromatogr. A*, vol. 1011, no. 1–2, pp. 125–134, 2003.
- [40] A. J. Scott-Thomas *et al.*, "2-Aminoacetophenone as a potential breath biomarker for *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis lung," *BMC Pulm. Med.*, vol. 10, no. 1, p. 56, 2010.
- [41] K. D. Thrall, P. J. Callahan, K. K. Weitz, J. A. Edwards, M. C. Brinkman, and D. V. Kenny, "Design and evaluation of a breath-analysis system for biological monitoring of volatile compound," *Aihaj*, vol. 62, no. 1, pp. 28–35, 2001.
- [42] S. S. Sehnert, L. Jiang, J. F. Burdick, and T. H. Risby, "Breath biomarkers for detection of human liver diseases: preliminary study," *Biomarkers*, vol. 7, no. 2, pp. 174–187, 2002.
- [43] P. Trefz, L. Rösner, D. Hein, J. K. Schubert, and W. Miekisch, "Evaluation of needle trap microextraction and automatic alveolar sampling for point-of-care breath analysis," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 405, no. 10, pp. 3105–3115, 2013.
- [44] H. L. Lord, W. Zhan, and J. Pawliszyn, "Fundamentals and applications of needle trap devices," *Compr. Sampl. Sample Prep.*, vol. 2, no. 1, pp. 677–697, 2012.
- [45] Y. Gong, I. Y. Eom, D. W. Lou, D. Hein, and J. Pawliszyn, "Development and application of a needle trap device for time-weighted average diffusive sampling," *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 19, pp. 7275–7282, 2008.
- [46] E. Dobrzyńska and B. Buszewski, "Needle-trap device for the sampling and determination of chlorinated volatile compounds," *J. Sep. Sci.*, vol. 36, no. 20, pp. 3372–3378, 2013.

- [47] K. H. Kim, S. A. Jahan, and E. Kabir, "A review of breath analysis for diagnosis of human health," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 33, pp. 1–8, 2012.
- [48] A. Hansel, A. Jordan, R. Holzinger, P. Prazeller, W. VOGEL, and W. Lindinger, "Proton-Transfer Reaction Mass-Spectrometry - Online Trace Gas- Analysis At the Ppb Level," *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.*, vol. 150, no. 95, pp. 609–619, 1995.
- [49] J. Dummer *et al.*, "Analysis of biogenic volatile organic compounds in human health and disease," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 30, no. 7, pp. 960–967, 2011.
- [50] A. Boschetti *et al.*, "PTR-MS real time monitoring of the emission of volatile organic compounds during postharvest aging of berryfruit," *Postharvest Biol. Technol.*, vol. 17, no. 3, pp. 143–151, 1999.
- [51] T. Karl *et al.*, "Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels : new measurements and modeling Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels : new measurements and modeling," vol. 91, pp. 762–770, 2001.
- [52] A. Bajtarevic *et al.*, "Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath.," *BMC Cancer*, vol. 9, no. 1, p. 348, 2009.
- [53] D. Smith and P. ??pan??.I, "Selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS) for on-line trace gas analysis," *Mass Spectrom. Rev.*, vol. 24, no. 5, pp. 661–700, 2005.
- [54] P. Spanel, S. Davies, and D. Smith, "Quantification of breath isoprene using the selected ion flow tube mass spectrometric analytical method," *Rapid Commun Mass Spectrom.*, vol. 13, no. 17, pp. 1733–1738, 1999.
- [55] K. D. Skeldon *et al.*, "Development of high-resolution real-time sub-ppb ethane spectroscopy and some pilot studies in life science.," *Appl. Opt.*, vol. 44, pp. 4712–4721, 2005.
- [56] L. R. Narasimhan, W. Goodman, and C. K. Patel, "Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 8, pp. 4617–4621, 2001.
- [57] Y. A. Bakhirkin *et al.*, "Sub-ppbv nitric oxide concentration measurements using cw thermoelectrically cooled quantum cascade laser-based integrated cavity output spectroscopy," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 82, no. 1, pp. 149–154, 2006.
- [58] K. Namjou, C. B. Roller, and G. McMillen, "Breath-analysis using mid-infrared tunable laser spectroscopy," in *Sensors, 2007 IEEE*, 2007, pp. 1337–1340.
- [59] T. H. Risby and F. K. Tittel, "Current status of midinfrared quantum and interband cascade lasers for clinical breath analysis," *Opt. Eng.*, vol. 49, no. 11, p. 111123, 2010.
- [60] C. Wang and P. Sahay, "Breath analysis using laser spectroscopic techniques: Breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits," *Sensors*, vol. 9, no. 10, pp. 8230–8262, 2009.
- [61] M. Mürtz, "Breath diagnostics using laser spectroscopy," *Opt. Photonics News*, vol. 16, no. 1, pp. 30–35, 2005.
- [62] S. S. Kim, C. Young, B. Vidakovic, S. G. A. Gabram-Mendola, C. W. Bayer, and B. Mizaikoff, "Potential and challenges for mid-infrared sensors in breath diagnostics," *IEEE Sens. J.*, vol. 10, no. 1, pp. 145–158, 2010.
- [63] D. Weidmann, A. a Kosterev, C. Roller, R. F. Curl, M. P. Fraser, and F. K. Tittel, "Monitoring of ethylene by a pulsed quantum cascade laser.," *Appl. Opt.*, vol. 43, no. 16, pp. 3329–3334,

- 2004.
- [64] G. Wysocki *et al.*, "Pulsed quantum-cascade laser-based sensor for trace-gas detection of carbonyl sulfide.," *Appl. Opt.*, vol. 43, pp. 6040–6046, 2004.
- [65] R. Lewicki *et al.*, "Real time ammonia detection in exhaled human breath using a distributed feedback quantum cascade laser based sensor," *Proc. SPIE*, vol. 7945, no. 11, p. 79450K–79450K–7, 2011.
- [66] F. K. Tittel, L. Dong, R. Lewicki, G. Lee, A. Peralta, and V. Spagnolo, "Sensitive detection of nitric oxide using a 5.26 μm external cavity quantum cascade laser based QEPAS sensor," *Proc. SPIE*, vol. 8268, p. 82680F, 2012.
- [67] J. Mandon, M. Högman, P. J. F. M. Merkus, J. van Amsterdam, F. J. M. Harren, and S. M. Cristescu, "Exhaled nitric oxide monitoring by quantum cascade laser: comparison with chemiluminescent and electrochemical sensors," *J. Biomed. Opt.*, vol. 17, no. 1, p. 17003, 2012.
- [68] Y. Wu, S. Zhang, X. Wang, N. Na, and Z. Zhang, "Development of a benzaldehyde sensor utilizing chemiluminescence on nanosized Y_2O_3 ," *Luminescence*, vol. 23, no. 6, pp. 376–380, 2008.
- [69] T. Okabayashi, T. Fujimoto, I. Yamamoto, K. Utsunomiya, and T. Wada, "High sensitive hydrocarbon gas sensor utilizing cataluminescence of $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ activated with Dy 3 q," pp. 54–58, 2000.
- [70] S. I. Ohira, J. Li, W. A. Lonneman, P. K. Dasgupta, and K. Toda, "Can breath isoprene be measured by ozone chemiluminescence?," *Anal. Chem.*, vol. 79, no. 7, pp. 2641–2649, 2007.
- [71] P. J. Mazzone *et al.*, "Exhaled Breath Analysis with a Colorimetric Sensor Array for the Identification and Characterization of Lung Cancer," *J Thorac Oncol.*, vol. 7, no. 1, pp. 137–142, 2013.
- [72] Y. Ghoo, M. Hiele, P. Rutgeerts, and G. Vantrappen, "Porous layer open tubular gas chromatography in combination with an ion trap detector to assess volatile metabolites in human breath," *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, vol. 18, no. 8, pp. 613–616, 1989.
- [73] J. D. Pleil and A. B. Lindstrom, "Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds," *Clin. Chem.*, vol. 43, no. 5, pp. 723–730, 1997.
- [74] W.-H. Cheng and W.-J. Lee, "Review articles," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 133, no. 3, pp. 218–228, 1998.
- [75] S. Awano *et al.*, "The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor," *J. Dent.*, vol. 32, no. 7, pp. 555–559, 2004.
- [76] J. Li *et al.*, "Investigation of potential breath biomarkers for the early diagnosis of breast cancer using gas chromatography-mass spectrometry," *Clin. Chim. Acta*, vol. 436, pp. 59–67, 2014.
- [77] R. F. Machado *et al.*, "Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 171, no. 11, pp. 1286–1291, 2005.

Chapitre II : Analyse des technologies
utilisées pour la conception d'un capteur de gaz

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons maintenant évoquer quelques exemples de capteurs de gaz existant dans la littérature pour la détection des VOCs. Nous allons tout d'abord définir dans une première partie ce qu'est un capteur, ainsi que son principe de fonctionnement.

Nous étudierons dans une seconde partie l'état de l'art les différentes technologies d'analyse d'un gaz. Nous aborderons les différents types de capteurs de gaz qui sont utilisés pour des applications biomédicales, ainsi que leur technologie de fabrication.

La troisième partie de ce chapitre sera consacrée à l'analyse des capteurs électrochimiques, la technologie choisie pour développer le capteur dans le cadre du projet Hearten.

On conclura enfin d'une manière générale sur l'état de l'art présenté afin d'introduire les différents choix de fonctionnalisation des capteurs que nous avons mis en œuvre au cours de ces travaux.

II. Le capteur de gaz

Un capteur en général est un système capable d'analyser les molécules présentes dans l'environnement dans lequel il est situé. Toute variation de cet environnement se traduit alors par une réaction chimique avec la couche sensible du capteur, comme le montre la Figure II-1 :

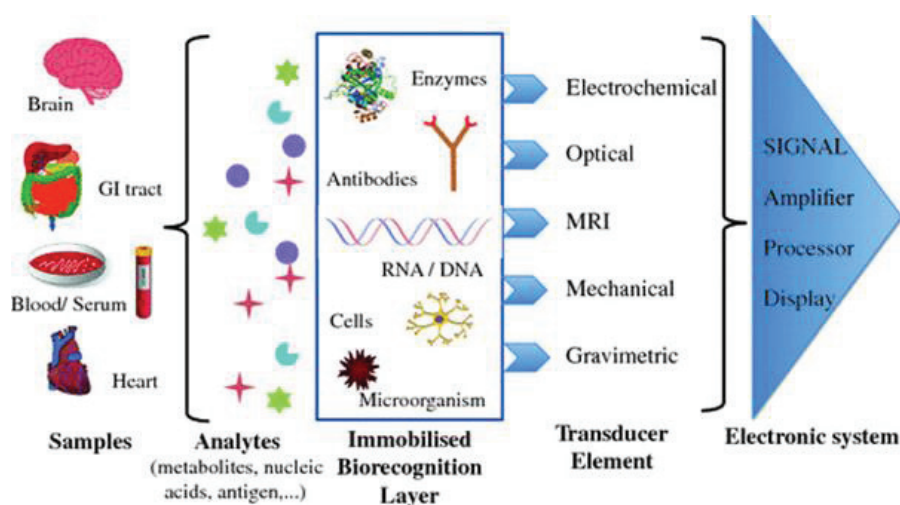


Figure II-1 : Les différents étages d'un capteur

Ceci engendre l'émission d'un signal électrique qui sera analysé par l'instrumentation à laquelle est connecté le capteur. La couche sensible est immobilisée par voie chimique ou électrochimique sur le transducteur qui peut être mécanique, électromécanique, optique ou encore électrochimique. Le choix de la couche sensible et le matériau du transducteur sont deux éléments principaux pour la sensibilité du capteur chimique. Dans le cas d'un capteur de gaz, il est courant d'assimiler ce système

au système olfactif humain, car l'odorat permet de sentir les différentes odeurs qui nous entourent. On peut ainsi détecter par exemple la présence d'un gaz nocif.

Sur ce même principe, on qualifie un système composé de plusieurs capteurs de gaz par l'expression « *E-Nose* » ou nez humain, car ces capteurs analysent l'air ambiant et détectent la présence de *VOCs*. Ces capteurs présentent généralement des membranes sensibles sélectives afin d'analyser avec précision l'évolution de la concentration de différents *VOCs* de manière simultanée. Ils ont été largement utilisés pour différentes applications biomédicales, environnementale et notamment dans l'analyse de qualité de la nourriture [78]. On retrouve également des capteurs commerciaux installés dans nos maisons comme des capteurs d'humidité, de qualité de l'air ou encore de CO_2 . Ces capteurs sont capables de détecter de très faibles concentrations de molécules dans un espace ambiant relativement important. Dans la partie suivante nous allons présenter une vue d'ensemble du principe de fonctionnement de ces capteurs de gaz.

II.1. Principe de mesure

Un capteur de gaz est tout d'abord introduit dans une chambre de mesure généralement conçue pour l'application ciblée comme le montre la Figure II-2 :

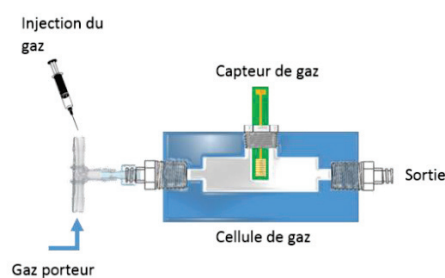


Figure II-2 : Présentation d'un capteur de gaz et de sa cellule d'analyse

Un gaz porteur inerte est introduit dans la cellule d'analyse, généralement du N_2 . La réponse du capteur est alors mesurée grâce à la technique de mesure choisie et l'instrumentation associée. On attend l'obtention d'un palier, généralement appelé « *baseline* », synonyme que la réponse du capteur est stable dans l'environnement de mesure. Il est alors prêt pour la mesure. Les trois phases d'étude de la réponse d'un capteur de gaz sont présentées dans la Figure II-3 :

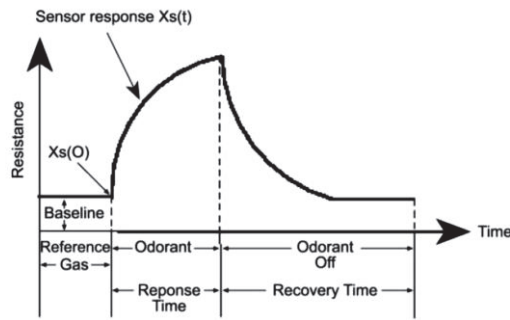


Figure II-3 : les trois phases de la réponse d'un capteur de gaz [79]

Le VOC à quantifier est par la suite introduit dans la cellule via le gaz porteur puis on observe une variation de la réponse du capteur. Le capteur va atteindre un nouveau palier de réponse, stable en fonction de la concentration de VOCs introduite. Finalement, on vide l'environnement de mesure par réintroduction du gaz porteur inerte, le capteur retourne alors à son état initial. Différents paramètres entrent en jeu dans la caractérisation d'un capteur de gaz tels que le design du capteur, le matériau du transducteur, la couche sensible ainsi que la technique d'analyse choisie. Celle-ci peut influencer grandement la réponse du capteur vis-à-vis du VOC ciblé. De plus, l'analyse de l'environnement gazeux où sera utilisé le capteur est nécessaire avant de se lancer dans tout choix de conception. Le capteur développé doit donc répondre à un cahier des charges détaillé et fixé selon l'application médicale ciblée. Ces paramètres vont être exposés dans la section suivante.

II.2. Analyse de la réponse du capteur et performances associées

Plusieurs méthodes d'analyses de capteur de gaz ont été largement développées dans la littérature, basées sur différents modèles mathématiques. Le choix de la formule est fait en fonction de l'application ciblée et des conditions de mesure, afin d'obtenir la variable mathématique qui traduira la réponse du capteur en paramètre exploitable avec une meilleure précision. Dans ce contexte, Pearce [80] a défini les méthodes les plus communes pour l'exploitation de la réponse d'un capteur, comme présenté dans le tableau suivant :

Types de réponse	Formules	Variables
Différentielle	$\begin{cases} y_s(t) = (x_s(t) + \delta_A) - (x_s(0) + \delta_A) \\ y_s(t) = x_s(t) - x_s(0) \end{cases}$	$x_s(0)$: réponse du capteur à l'état initial (baseline) $x_s(t)$: réponse du capteur à l'instant t δ_A : bruit mesuré
Relative	$y_s(t) = \frac{x_s(t)(1 + \delta_M)}{x_s(0)(1 + \delta_M)} = \frac{x_s(t)}{x_s(0)}$	δ_M : bruit multiplicatif
Fractionnaire	$y_s(t) = \frac{x_s(t) - x_s(0)}{x_s(0)}$	

Tableau II-1 : Equations de calcul de la réponse d'un capteur

La réponse différentielle permet d'obtenir la réponse du capteur en s'affranchissant de la valeur de *baseline* et du bruit. Dans le cas de la réponse relative, on élimine le bruit multiplicatif, la valeur obtenue est sans dimension. Enfin la réponse fractionnaire permet d'obtenir une valeur normalisée. Une fois la méthode mathématique de calcul validée, les performances du capteur sont alors analysées afin de vérifier si le cahier des charges est validé. Les performances d'un capteur sont généralement évaluées selon les paramètres suivants :

- Procédé de fabrication
 - Facilité de conception
 - Coût de fabrication
- Analyse de la réponse du capteur
 - Sensibilité
 - Sélectivité
 - Temps de réponse et de recouvrement
 - Stabilité et reproductibilité
- Caractéristiques du capteur
 - Portabilité
 - Consommation
 - Interférence de l'environnement (température, humidité)
 - Répondant à certaines normes (environnement, médicales)

La fabrication doit tout d'abord mettre en œuvre des matériaux sensibles abordables pour une fabrication industrielle. Les coûts et la consommation du système doivent être minimisés afin que le capteur puisse être commercialisable. Le signal du capteur est analysé vis-à-vis des temps de réponse et de recouvrement ainsi que de sa sensibilité. Le temps à l'établissement d'un palier de réponse une fois le capteur soumis à l'air enrichi en *VOCs* représente le temps de réponse du capteur. Le temps de retour à l'état initial correspond quant à lui au temps de recouvrement une fois la chambre de mesure vidée. Ces temps doivent être minimisés pour la validation d'un capteur de gaz efficace. Par ailleurs, le retour à l'état initial est nécessaire afin de montrer que le capteur est utilisable à de nombreuses reprises. Les *VOCs* interagissant à l'interface de la zone sensible du capteur sont désorbés et évacués de la chambre par passage du gaz porteur.

Par ailleurs, la sensibilité du capteur se traduit par l'importance de la variation de la réponse du capteur en fonction de l'excitation. Différentes expressions ont été développées dans la littérature, en fonction du type de capteur utilisé. Dans le cas d'un capteur de gaz, la sensibilité s'exprime

généralement par le rapport entre la variation de résistance du capteur (valeur de sortie Y mesurée par l'instrumentation) et la variation de concentration de l'analyte mesuré (X).

Enfin, il est primordial de s'intéresser à la réponse du capteur vis-à-vis de molécules interférentes. La mesure de l'air expiré du patient n'implique pas uniquement le gaz interagissant avec le capteur mais contient de nombreux VOCs susceptibles de modifier la réponse du capteur vis-à-vis du VOC ciblé, et donc fausser les mesures. Le capteur conçu se doit donc d'être assez sélectif au VOC ciblé afin d'éviter de prendre en compte ces molécules interférentes.

D'autres paramètres annexes peuvent intervenir dans l'étalonnage d'un capteur comme l'impact de l'environnement de mesure. En effet, la mesure d'un gaz peut être influencée par les conditions atmosphériques ambiantes comme la température ou l'humidité. Un capteur performant doit s'affranchir de ces contraintes, ou posséder des gammes d'étalonnage en fonction des endroits où il sera utilisé.

Maintenant que nous avons vu les moyens d'analyse de la réponse d'un capteur, nous allons nous intéresser aux différents types de capteurs de gaz qui ont été développés dans la littérature.

III. Les capteurs de gaz existant dans la littérature

Les interactions entre le capteur et l'analyte ciblé peuvent être variées sous forme de réactions d'adsorption, d'absorption, réactions chimiques ou physiques. Comme nous l'avons évoqué précédemment, les matériaux sensibles utilisés, l'épaisseur de la membrane, la température de fonctionnement, sont autant de paramètres à prendre en compte afin de réaliser un capteur répondant au cahier des charges.

Le choix de la bonne technologie de détection et l'optimisation de ces paramètres permettent d'amplifier la réponse électrique du signal, et d'obtenir ainsi des capteurs de très faible limite de détection. La Figure II-4 présente les principales technologies utilisées dans les capteurs de gaz auxquelles nous allons nous intéresser [79], [81] :

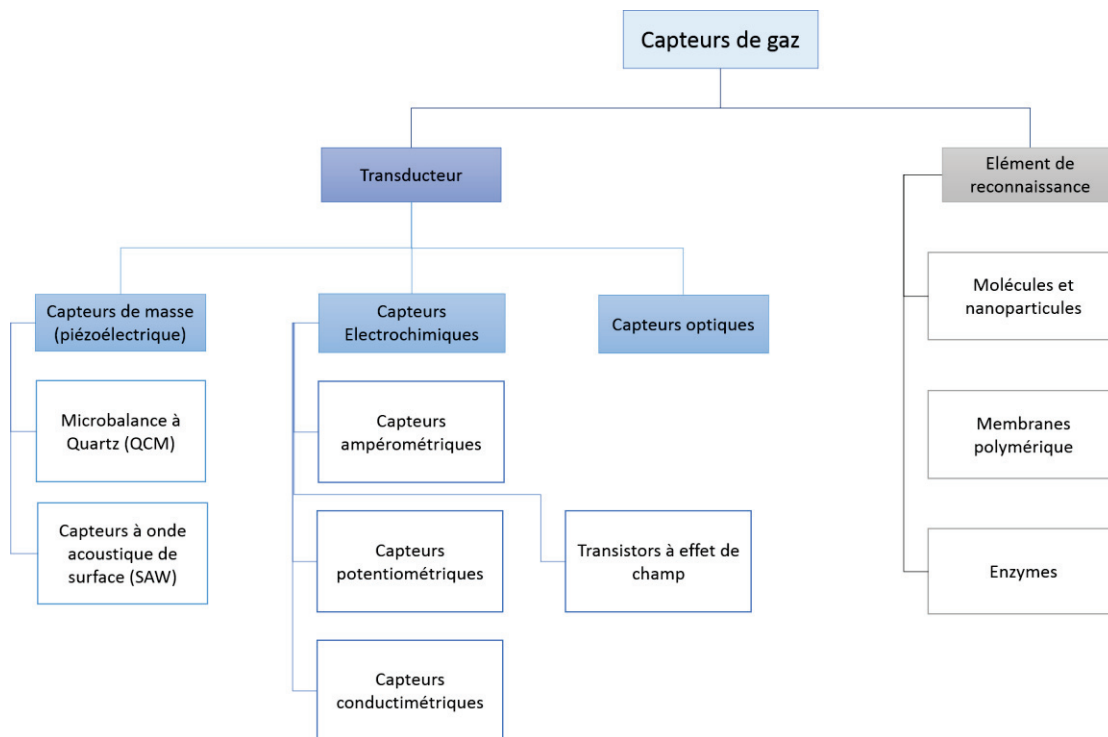


Figure II-4: Les différentes technologies de détection d'un gaz

Parmi les différents transducteurs utilisés, on relève l'existence de 3 grandes familles de capteurs de gaz, les capteurs de masse, les capteurs optiques et les capteurs électrochimiques. C'est cette dernière famille qui est précisément ciblée dans le cadre du développement du projet Hearten. Chaque famille met par ailleurs en œuvre des techniques différentes de détection d'un gaz.

Nous allons dans cette partie présenter rapidement ces technologies, avant de s'attarder particulièrement sur les capteurs conductimétriques qui ont été choisis et développés au cours de cette thèse.

III.1. Les capteurs piézoélectriques

Cette technique de détection consiste à étudier la variation de masse d'une surface piézoélectrique due à l'absorption d'un gaz. Cette variation conduit à une variation de fréquence de résonance de la surface piézoélectrique [82]–[84]. Deux familles de capteurs existent comme le montre la Figure II-5 :

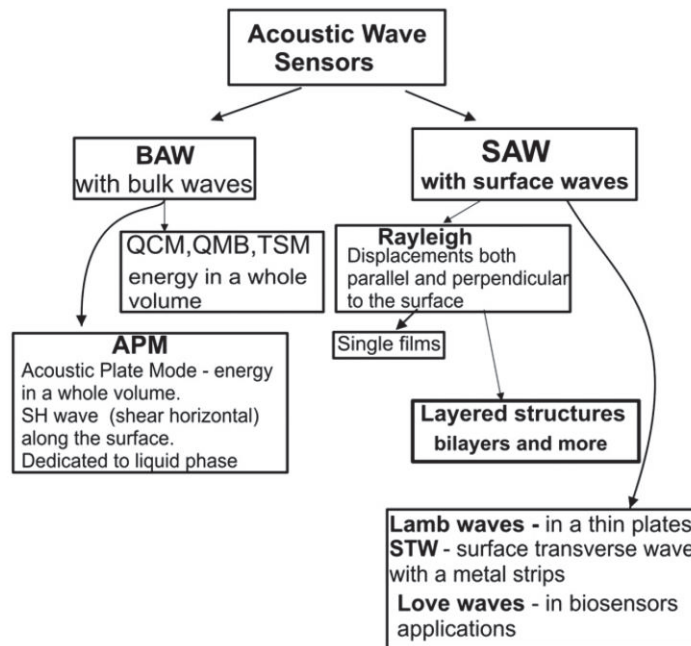


Figure II-5: Famille de capteurs piézoélectriques [85]

On distingue les microbalances à quartz (*Quartz Crystal Microbalance QCM*) et les capteurs à onde acoustique de surface (*Surface Acoustic Wave SAW*). Les capteurs SAW produisent une onde de surface qui se propage à la surface du capteur, alors que les QCM produisent une onde qui traverse la matrice du capteur.

III.1.1. Les capteurs SAW

Les premières études sur les ondes de surface acoustiques ont été menées par Rayleigh dans les années 1885, décrivant les modes de propagation et les propriétés de l'onde [86]. Ce n'est qu'un siècle plus tard que les premiers capteurs SAW ont vu le jour grâce à Wohltjen et Dessy [87]–[89].

Ils mettent ainsi en œuvre l'utilisation d'une membrane polymérique sensible pour la détection de gaz organique. Un nombre conséquent d'études a par la suite été mené pour différentes applications de détection de gaz [90].

Les capteurs SAW sont généralement fabriqués grâce à des techniques classiques comme la photolithographie, l'impression d'écran, le trempage ou le « spin coating » [78], [91]–[93]. Ils se composent d'un substrat piézoélectrique [94] sur lequel sont déposés 2 transducteurs basés sur des microélectrodes interdigitées, l'un fonctionnant en émission et l'autre en réception, tel que présenté Figure II-6 :

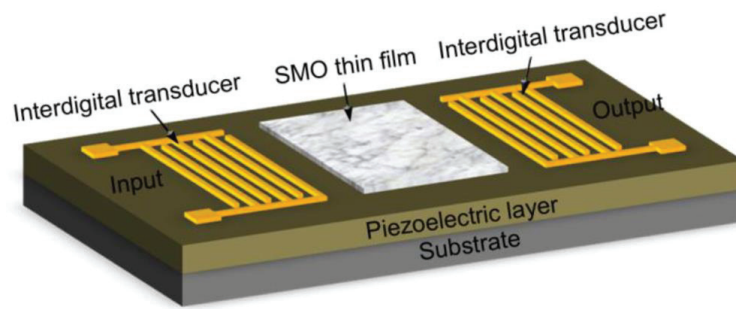


Figure II-6 : Capteur SAW

Les substrats sont généralement faits de matériaux comme le niobate de lithium LiNbO_3 , le quartz ou l'oxyde de zinc ZnO [80], [82]. La partie sensible est quant à elle située entre les deux transducteurs. Les membranes sont généralement faites de polymère ou cristal liquide et déposées selon les techniques de dépôt classiques.

En appliquant un signal AC sur le transducteur émetteur, on génère une onde de surface haute fréquence (100MHz ; 400MHz) qui se propage le long de la surface du cristal à une longueur d'onde de profondeur [80]. L'interaction entre l'analyte présent dans le gaz à analyser et la surface sensible du capteur entraîne une variation de masse de la partie sensible, et ainsi une variation de la fréquence de l'onde de surface.

L'équation suivante permet de modéliser ce phénomène [80], [83],

$$\Delta f = \frac{\Delta f_p * c_v * K_p}{\rho_p}$$

Δf_p : variation de fréquence causée par la membrane

c_v : concentration de VOC dans le gaz

K_p : coefficient de partition

ρ_p : densité du polymère utilisé pour la membrane

[92] :

La haute sensibilité de ce type de capteur repose sur le fait que l'énergie de l'onde se concentre à proximité directe de la surface du cristal. L'onde est donc très sensible à toute variation physique ou chimique de la membrane de détection. L'épaisseur du matériau sensible est un paramètre crucial dans le fonctionnement du capteur comme le montre la Figure II-7 :

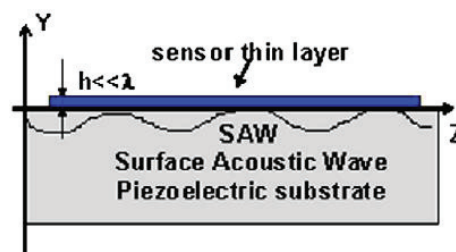


Figure II-7 : Impact de l'épaisseur du matériau sensible chez les capteurs SAW[85]

Si l'épaisseur h est inférieure à la longueur d'onde λ , les phénomènes de propagation sont assimilables à la théorie mise en place par Rayleigh. Dans le cas contraire, d'autres types d'ondes doivent être prises en compte. Ces ondes dites de Love sont mises en œuvre dans des capteurs à couches sensibles multiples par différents groupes de recherche [95], [96]. La découverte de nouveau matériau sensible et l'évolution des systèmes de mesure ont permis d'obtenir des capteurs SAW très efficaces à faible limite de détection. Les capteurs SAW à membrane polymérique présentent par exemple des limites de détection de l'ordre de 0.7, 0.6, et 4 ppm pour le tetrachloroéthylène, le trichloréthylène et le methoxyflurane [83]. Une étude de la réponse de différentes membranes polymériques a été réalisée par Groves pour la détection de différents solvants[91]. Des valeurs de sensibilité allant de 0.5 à 12 Hz/mg/m³ ont été obtenues. Des composés organophosphorés ont également été détectés à température ambiante à des concentrations allant de 10 à 100 ppm avec une sensibilité de 27Hz/ppm [97]. Plus récemment, l'utilisation de nanotubes de carbone a permis la conception de capteurs de dioxyde de carbone [98] et de vapeurs organiques [99], de même que l'utilisation de nanoparticules de diamant pour la détection de VOCs [100].

Les capteurs SAW peuvent donc détecter un spectre variable de composés de par la multitude de choix possible pour la membrane sensible, offrant une sensibilité élevée et un temps de réponse rapide. Cependant, ces capteurs sont fragiles et souffrent d'un ratio signal sur bruit très faible car ils fonctionnent généralement à très haute fréquences. Les systèmes d'instrumentation sont également complexes et chers. Ces critères ne permettent donc pas de valider le capteur SAW pour le projet Hearten.

III.1.2. Les microbalances à quartz

Les QCM font parties de la deuxième famille de capteurs piézoélectriques. La première référence à l'étude du quartz remonte à 1880, où Jacques et Pierre Curie ont mis en évidence l'apparition d'un potentiel proportionnel à l'excitation mécanique que subissait un quartz. Comme pour les capteurs SAW, ce n'est qu'en 1959 qu'un lien a été démontré entre la fréquence d'oscillation d'un quartz et la variation de masse à sa surface. La Figure II-8 présente le schéma de principe d'une QCM :

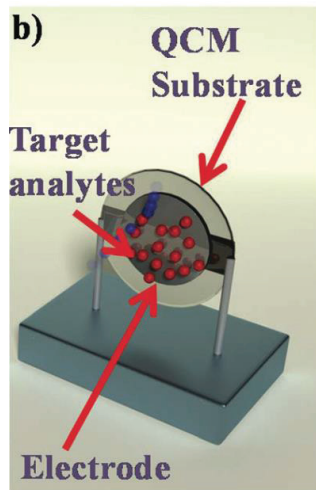


Figure II-8 : Microbalance à quartz

Le capteur se compose d'un disque en quartz recouvert de part et d'autre d'électrodes métallique. Les capteurs sont généralement réalisés par micro usinage, ce qui permet la réalisation de microstructures. Une membrane polymérique sensible est généralement déposée par la suite par *spincoating*, *airbrushing*, impression par encre ou trempage, ce qui permet d'obtenir des membranes très fines dont l'épaisseur varie entre 10 nm à 1 µm [78]. Lorsqu'un signal AC est appliquée sur le quartz, le matériau oscille à une fréquence de résonance donnée comprise entre 10 et 30 MHz [78]. Lorsque la membrane déposée sur la surface du cristal absorbe les vapeurs de gaz, sa masse augmente et altère cette fréquence de résonance [83]. La sensibilité du capteur est mesurée par la formule suivante [101]:

$$\frac{\Delta f}{\Delta c} = \frac{(-2.3 * 10^{-6}) * f^2}{A}$$

f : fréquence fondamentale
 Δc : variation de concentration du VOC
 A : l'aire recouverte par la membrane
 2.3 * 10⁻⁶ : constante du quartz

La sensibilité de ces capteurs est donc fortement dépendante de la fréquence d'oscillation du matériau. Il est important de noter que plus l'épaisseur du quartz sera petite, plus sa fréquence d'oscillation sera importante. Cependant, le capteur devient alors plus fragile.

Ces dernières années, nombreuses ont été les recherches mettant en œuvre ce type de capteurs pour la détection d'analytes gazeux. Une étude menée par Kim montre une sensibilité élevée de la QCM avec une variation linéaire de la fréquence pour les VOC tels que l'éthanol, le n-heptane, l'acétone, de l'ordre de 16Hz pour 2.5ppm d'éthanol et 1.5Hz pour 1 ppm de n-heptane [102].

Une revue [103] parue en 2011 relate avec précision l'utilisation de ces capteurs pour différentes applications de détection en milieu aqueux et gazeux.

Bien que ces capteurs possèdent une sensibilité élevée et un faible temps de réponse, ils présentent également de nombreux désavantages. En effet, le processus de fabrication d'une QCM et l'instrumentation associée sont complexes. Ces types de capteurs présentent de plus un ratio signal sur bruit faible due aux interférences de surface et à la nature du cristal. Ces types de capteurs ne peuvent donc être utilisés pour notre application car nous voulons concevoir un micro-système de mesure portatif. Le capteur doit donc être résistant et présenter une réponse minimale vis-à-vis des interférents de mesure. Enfin, l'interface doit être simple et miniaturisée.

Nous allons maintenant présenter la deuxième technologie utilisée pour les capteurs de gaz, à savoir les techniques de mesure optique.

III.2. Les capteurs optiques

Les récentes avancées dans le domaine des techniques d'émission de sources laser et de mesure par spectroscopie ont permis à ces capteurs de voir le jour. Ces capteurs représentent des méthodes de mesures alternatives aux techniques lourdes de mesure au laboratoire classique comme la GC-MS. Ils présentent en effet des performances de détection comparable tout en réduisant les temps d'analyse et permettent un suivi clinique en temps réel [104], [105]. De nombreuses études comparatives sur cette technologie ont été menées dans les dix dernières années afin de valider son utilisation dans des procédés cliniques [60], [104], [106]–[108].

Le principe de détection s'oriente autour du phénomène d'absorption optique pour la détection d'un analyte gazeux. Lorsqu'une espèce chimique est excitée par une source lumineuse à une certaine longueur d'onde, ses propriétés physiques sont modifiées comme le montre la Figure II-9:

<u>Spectral region</u>	<u>Cause of absorption</u>
UV (200-400nm)	Electronic transitions
Near IR (700nm – 2.5µm)	Molecular vibration & rotation, 1 st harmonic
Mid IR (2.5µm – 14µm)	Molecular vibration & rotation, fundamental

Figure II-9 : Absorption spectrale en fonction des régions du spectre électromagnétique [109]

La zone infra rouge (IR) est considérée comme région dite d'empreinte digitale et représente la zone principale utilisée pour les mesures optiques, Les spectres y présentent des lignes d'absorption étroites à la suite des vibrations moléculaires à des niveaux d'énergie discrets.

Ceux-ci peuvent être mesurés en haute résolution en résolvant la ligne. Les bandes d'absorption sont étudiées dans le cas d'une résolution plus basse. Dans le milieu proche IR, on observe des harmoniques des vibrations fondamentales issus du milieu d'IR, la détection gazeuse est donc significativement plus faible.

Le transducteur permet donc d'analyser les propriétés physiques de la molécule ciblée en fonction de sa longueur d'onde d'absorption spécifique. Les analyses sont ainsi très fiables et largement référencés dans la littérature existante, comme le montre Hodgkinson et al. dans un tableau de référencement des empruntes spectrales de plusieurs VOCs [109].

Les techniques les plus communes utilisées dans le cas de ces capteurs sont :

- la mesure par infrarouge non dispersive (non dispersive infra-red NDIR)[109]
- la spectroscopie laser par diode (tunable diode laser spectroscopy TDLS) [109]–[113]
- la spectroscopie à cavité « ringdown » (cavity ring down spectroscopy CRDS) [114]–[117]
- la spectroscopie avec cavité à sortie intégrée (integratedcavity output spectroscopy ICOS)[57], [118], [119]
- la spectroscopie d'absorption améliorée par cavité (cavity enhanced absorption spectroscopy CEAS)[120], [121]
- la spectroscopie par absorption de fuite de cavité (cavity leak-out absorption spectroscopy CALOS) [122]–[126]
- La spectroscopie photoacoustique (photoacousticspectroscopy PA) [127]–[130]

Ces technologies ne seront pas détaillées dans ce manuscrit, elles sont décrites avec précision dans la littérature précédemment citée. Nous allons nous intéressons uniquement au principe de mesure utilisée pour ces capteurs.

La détection gazeuse optique est basée sur
de la loi de Beer Lambert:

$$I = I_0 * e^{-(\alpha * \ell)}$$

le principe

I : lumière transmise par la cellule gazeuse
 I₀ : lumière incidente sur la cellule gazeuse
 α : coefficient d'absorption de l'échantillon (cm⁻¹)
 ℓ : longueur de trajet optique de la cellule (cm).

Le coefficient d'absorption α est le produit de la concentration de gaz (atm, la pression partielle dans les atmosphères) et l'absorption spécifique du gaz ϵ ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$). Cette équation est valable dans le cas de radiations monochromatique. L'équation doit être adaptée dans le cas de sources lumineuses plus larges que les lignes d'absorption.

Les cas d'études fixent généralement le produit $\alpha * l$ petit, ce qui permet de simplifier l'équation précédente et de prendre en compte la variable A dite d'absorbance :

$$A = \frac{\Delta I}{I_0} \sim \alpha * \ell$$

Les limites de détection de ces capteurs sont-elles exprimées en fonction du ratio signal sur bruit mesuré. Enfin, la mesure de la quantité de lumière absorbée par l'échantillon est proportionnelle à la concentration des molécules présentes dans l'échantillon. Un spectre classique d'absorption est représenté en Figure II-10. On observe le coefficient d'absorption du gaz en fonction de la longueur d'onde incidente ou du nombre d'onde.

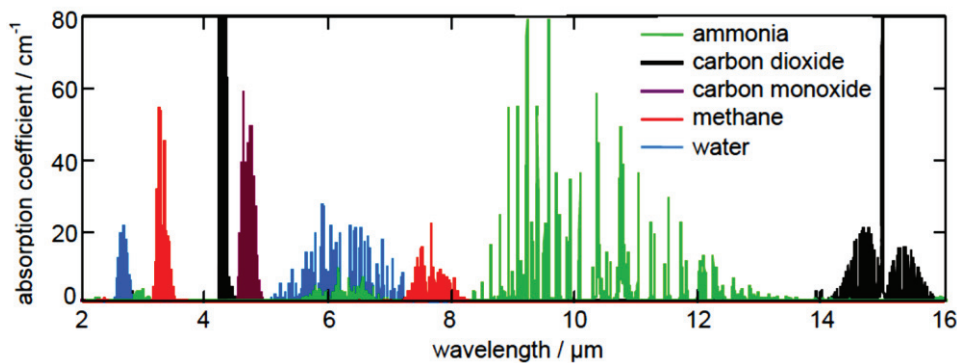


Figure II-10 : Spectre d'absorption pour 5 gaz dans la région mid-IR, exporté de la base de données Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) [109], [131]

Comme expliqué précédemment, ces spectres traduisent la haute sensibilité de ces types de capteurs. Les longueurs d'ondes des molécules étant spécifiques, chaque molécule est bien différenciée sur le spectrogramme. Néanmoins, dans le cas de chevauchement, il est possible d'étudier en précision une zone particulière du spectre grâce à des transducteurs de plus en plus performants.

Bien que ces capteurs optiques possèdent une très haute résolution, de l'ordre du ppb, leur utilisation reste tout de même limitée par l'utilisation d'une instrumentation électronique très complexe, qui conduit à des coûts de fabrication élevés. En parallèle de ces capteurs optiques, il existe aussi d'autres capteurs, dite électrochimiques, qui sont aussi sensibles et à faible coût.

III.3. Les capteurs électrochimiques

Les capteurs électrochimiques peuvent être répartis selon quatre grands axes :

- les capteurs ampérométriques
- les capteurs potentiométriques
- les transistors à effet de champ (*Field Effect Transistor FET*)
- les capteurs conductimétriques

Les deux premières catégories sont cependant très peu utilisées dans le cas de capteurs de gaz. Un capteur électrochimique traduit la réaction chimique qui a lieu entre l'espèce visée et la partie sensible du capteur par une variation électrique. Ces catégories sont en effet largement référencées dans la littérature concernant des analyses en milieu aqueux [132]–[134]. L'ampérométrie permet généralement de mesurer le courant résultant de l'oxydation ou de la réduction d'espèces électro actives dans une réaction biochimique à la surface du capteur [135], [136].

Les capteurs potentiométriques mesurent quant à eux l'accumulation d'un potentiel de charge autour de l'électrode de travail par rapport à une électrode de référence dans une cellule électrochimiques où aucun courant ne circule. Ils traduisent ainsi l'activité ionique dans une réaction électrochimique [133], [135], [137], [138]. L'utilisation de ces techniques n'est pas optimale dans le cas d'une mesure d'analytes gazeux, c'est pourquoi nous ne développerons pas plus en détail leur fonctionnement. Nous allons maintenant nous intéresser aux deux autres catégories de capteurs, les FET et les capteurs conductimétriques.

III.3.1. Les transistors à effet de champ FET

III.3.1.1. Principe général

Le FET est un système semiconducteur de la famille des transistors. Il utilise un champ électrique afin de contrôler la forme et la conductivité d'un canal dans un matériau semiconducteur. Il se compose de trois électrodes, la grille, le drain et la source comme le montre la Figure II-11 :

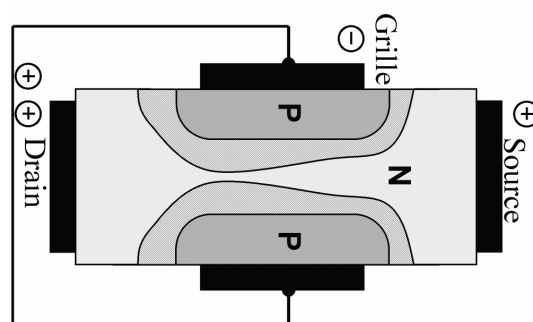


Figure II-11 : Schéma d'un FET à jonction (JFET)

De même que pour un transistor bipolaire, on distingue les FET à canal de type N ou à canal de type P. On parle ici de transistor FET à jonction (JFET). L'établissement d'une tension de polarisation suffisante au niveau de la grille va permettre d'attirer ou de repousser les porteurs de charge dans le canal. On crée ainsi la zone de déplétion des porteurs de charge afin de former une zone de conduction dans le canal. On mesure ainsi la conductance entre le drain et la source du transistor. En mode linéaire, le transistor agit comme une résistance et switch entre un état de non conduction ou conduction. En mode saturé, le transistor agit comme une source de courant et peut être utilisé comme un amplificateur de tension. Les FETs sont généralement utilisés dans des applications où les signaux en jeu sont faibles ou à haute impédance. Il est donc pertinent que ce type de capteur soit utilisé dans le cas d'analyses électrochimiques [139], [140].

L'évolution des technologies associées à la microélectronique a permis l'émergence de différents transistors à effet de champ, comme les JFET, les MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor FET) ou encore les ISFET (Ion-Selective FET) [141]. De nombreuses études pour la détection de VOCs ont été menées sur ces types de transistors, néanmoins la catégorie MOSFET est largement relatée pour être la plus efficace en tant que capteur de gaz.

III.3.1.2. Les MOSFETs

Le MOSFET présente une analogie de fonctionnement par rapport au transistor JFET. Cependant, la grille est ici isolée du substrat par l'ajout d'un matériau diélectrique de type SiO_2 , comme le montre la Figure II-12 :

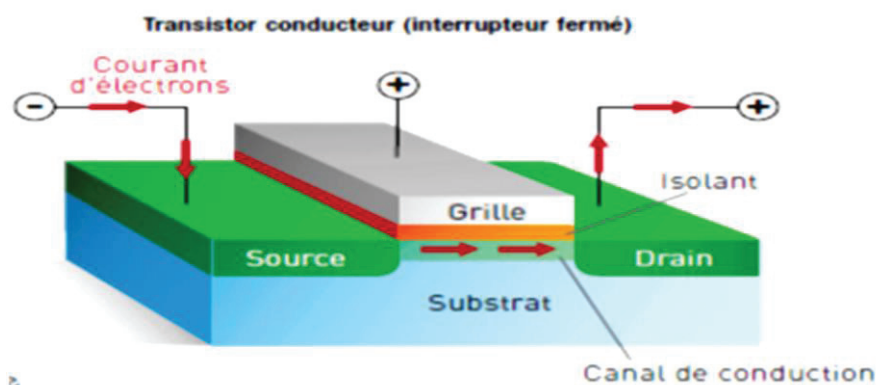


Figure II-12 : Schéma d'un transistor MOSFET

Comme pour le JFET, le drain (D) et la source (S) sont constitués d'un semi-conducteur de type N (vert) déposé sur un substrat semi-conducteur de type P (bleu). Le canal situé entre le drain et la source est surmonté de la grille (G), constituée d'une couche isolante (orange) et d'une couche métallique (gris). Initialement, le courant ne circule pas entre la source et le drain.

Par application d'une tension de grille V_G , on pilote le transistor. On définit une tension seuil de polarisation V_{seuil} pour laquelle $V_G > V_{seuil}$, le canal est pincé et le courant circule.

Lorsque la grille du transistor entre en contact avec le mélange gazeux à analyser, V_G est modifié par l'adsorption du gaz à sa surface. Le courant I_{DS} traversant S-D est ainsi modifié et on relie l'évolution du courant à la concentration de l'analyte gazeux, pourvu que le matériau constituant la grille soit suffisamment sensible et sélectif au gaz visé [79], [80], [83], [142]. Un matériau poreux est généralement utilisé afin de faciliter la diffusion du gaz dans la grille.

Ces capteurs sont produits par des techniques de micro fabrication, impliquant le dépôt de métaux catalytiques sensible aux VOCs sur une couche de dioxyde de silicium. Dans le cas de métaux catalytiques comme le platine Pt, le palladium Pd et l'iridium Ir, le métal est évaporé thermiquement à travers un masque sur la surface de l'oxyde. Cette technique permet de jouer sur l'épaisseur de la couche métallique, on peut ainsi former des films épais allant de 100 à 400 nm ou fins allant de 3 à 30 nm [83]. Des films épais ont par exemple été utilisés pour détecter l'hydrogène et le sulfure d'hydrogène, alors que des films fins sont plus poreux et peuvent détecter des amines, des alcools et des aldehydes [143].

Ces surfaces peuvent par ailleurs être enrichies à l'aide de différents matériaux afin de réaliser des capteurs très performants. On peut ainsi citer l'étude réalisée plus récemment par Peng et al. [144] où l'utilisation d'oxydes de graphène enrichis par un réseau cristallin de platine et palladium (Pt-Pd/RGO) permet d'obtenir un dispositif à très haute performance pour la détection de H_2 (limite de détection de 50 ppm).

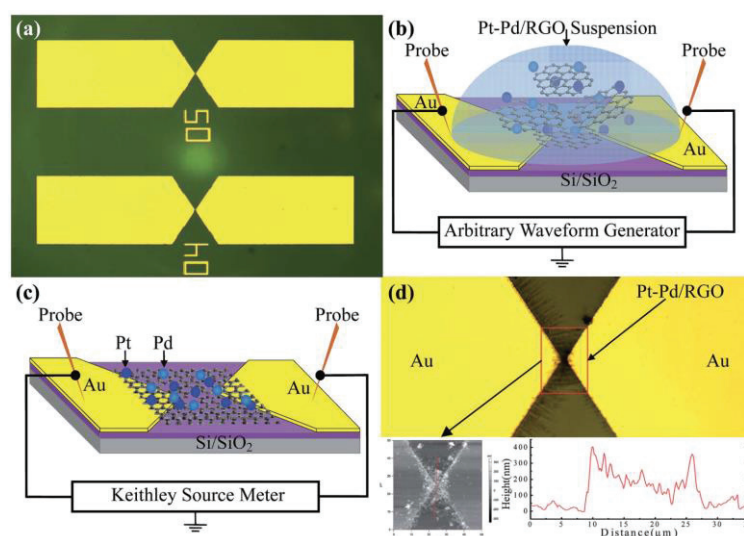


Figure 11-13 : a) Image au microscope des électrodes en or utilisées – b,c) Diagrammes schématique du dispositif – d) Image au microscope de la couche sensible formée

De même, l'étude réalisée par Huo et al. [145], [146] relate l'utilisation de sulfure de tungstène WS_2 pour la détection d'ammoniac et d'éthanol, comme le montre la Figure II-14. Le dispositif fabriqué présente ainsi un comportement de photodétecteur où les performances obtenues montrent une très haute sensibilité aux molécules cibles lors d'une exposition en milieu lumineux.

Par ailleurs, des membranes polymériques ont également été utilisées comme matériau sensible afin d'améliorer la sensibilité du capteur. Une étude menée par Covington et al. rapporte l'utilisation de trois polymères distincts pour la détection de VOCs [147]. Ces membranes sensibles ont été déposées sur le transistor par spray afin de former des membranes de fines épaisseurs de l'ordre de $2 \mu m$. De même, une étude menée par Hat Field et al. montre l'utilisation d'une grille de type polymère conducteur pour la détection d'éthanol [148].

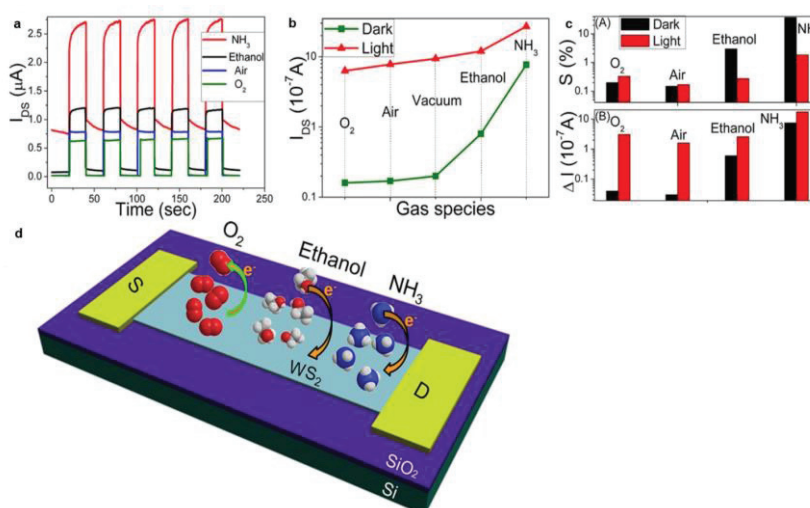


Figure II-14 : a) Réponse du capteur à l'exposition aux différentes vapeurs de gaz – b) Evolution du courant mesuré dans les différents milieux lumineux – c) Sélectivité et variation de courant mesurés du dispositif – d) Schéma du dispositif

III.3.1.3. Conclusion sur les capteurs FET

Comme expliqué précédemment les choix du matériau constituant la grille et de l'épaisseur du dépôt sont cruciaux pour la sensibilité du capteur. Ils présentent ainsi des limites de détection très faible, de l'ordre de la centaine de ppb comme l'a montré Kalmann et al. pour la détection d'amines ou de sulfures [143]. La limite de détection obtenue est de l'ordre de 0.1 ppm avec des grilles en Pt, Ir et Pd.

Cependant, un autre facteur physique affecte de manière critique la sensibilité du capteur ainsi que ses temps de réponses : la température de fonctionnement. Dans ce contexte, Kao et al. ont ainsi montré l'utilisation d'un FET en nitrure d'indium et grille en Pt pour la détection d'acétone [149]. Ce type de capteur présente un seuil de détection inférieur à 400 ppb d'acétone lorsqu'il fonctionne à $200^\circ C$, comme le montre la Figure II-15 :

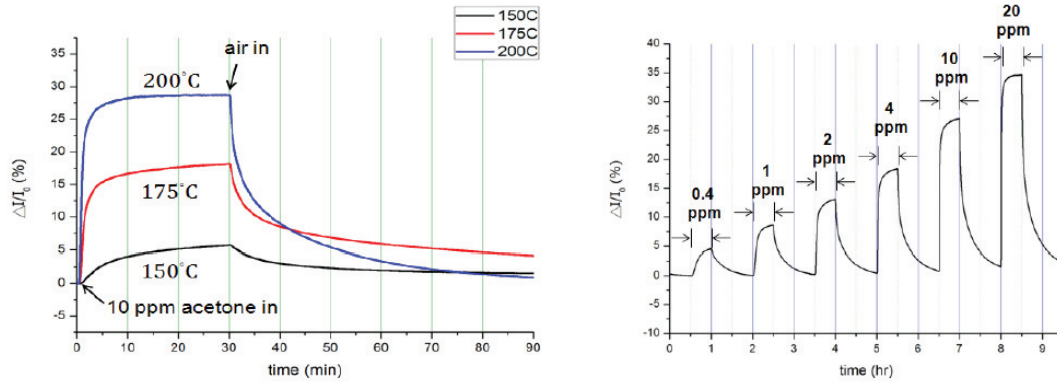


Figure II-15: FET en Pt-InN pour la détection d'acétone. a) Réponse à différentes températures pour 10 ppm d'acétone dans l'air. b) Réponse à différentes concentrations d'acétone à 200°C [149]

Ce capteur présente ainsi des temps de mesure et de retour à l'équilibre important, de l'ordre de 30min. Ces capteurs ont de nombreux avantages et inconvénients. Ils sont produits par micro fabrication, ce qui engendre des faibles coûts de production et une reproductibilité satisfaisante. Cependant ils souffrent parfois d'une instabilité de mesure en fonction de l'interaction entre le matériau sensible utilisé et l'analyte gazeux. Le flux de gaz porteur et la température affectent par ailleurs grandement la sélectivité et la sensibilité du capteur. La température est notamment un paramètre rédhibitoire car des températures de fonctionnement élevés nécessitent des systèmes de chauffage de la zone sensible et donc une consommation importante du capteur, ce qui ne correspond pas à la conception d'un système portable. Ces désavantages ne nous permettent donc pas de choisir cette technologie pour l'application ciblée. Nous allons maintenant nous intéresser à la dernière famille de capteurs électrochimiques, les capteurs conductimétriques.

III.3.2. Les capteurs conductimétriques

Les capteurs conductimétriques font partie de la classe de capteurs qui nous intéressent le plus pour notre étude. Ils présentent en effet des caractéristiques en accord avec le cahier des charges, permettant une analyse clinique des VOCs rapide et à haute sensibilité, et s'intègrent dans des systèmes portables.

Les premiers capteurs conductimétriques sont apparus dans les années 1960 avec la fabrication de capteurs en oxyde métallique semi-conducteur MOS [79], [150]. Ce matériau joue le rôle de transducteur chimique en traduisant la présence d'analytes gazeux à sa surface par une modification de sa conductivité. Les espèces gazeuses interagissent à la surface du matériau par réaction d'oxydoréduction ou par interaction de contact (électrostatique, Van der Waals). Nous étudierons les performances de ces capteurs dans une première partie. Plus récemment des polymères conducteurs ont été utilisés pour la fabrication de capteurs conductimétriques [151]–[153].

III.3.2.1. Structure du capteur conductimétrique

Un capteur conductimétrique est généralement constitué d'une paire de microélectrodes interdigitées (Micro Interdigitated Electrodes μ IDEs) métalliques déposées sur un substrat isolant. Le terme interdigité est utilisé par analogie avec les doigts de la main entrelacés, appelés des digits. L'électrode est fabriquée grâce à des techniques de microélectronique. Les molécules gazeuses à analyser interagissent généralement à la surface du matériau semi-conducteur, influençant le transport des électrons à travers le matériau. La polarisation des électrodes métalliques est réalisée par un système électronique externe. En mesurant ainsi le courant parcourant le capteur, on retrace ses variations ce qui permet de détecter ou non la présence des analytes gazeux. Un schéma de structure d'un capteur conductimétrique est illustré en Figure II-16 [154]:

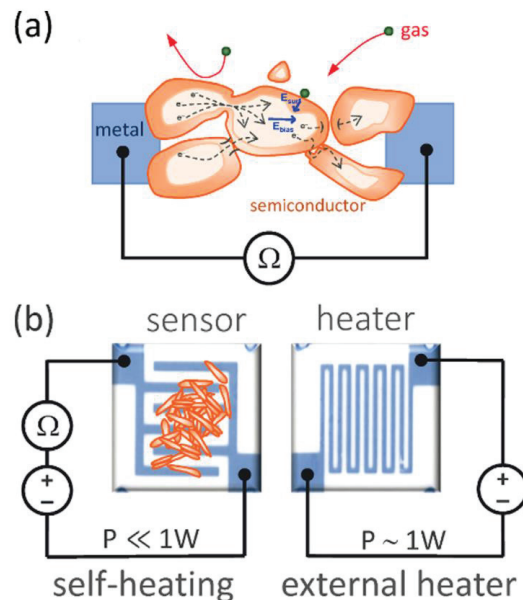


Figure II-16 : Structure d'un capteur conductimétrique – a) variation de courant du dispositif en présence d'analytes gazeux – b) vue des μ IDES de face et vue de l'élément chauffant de dos

Un système de chauffage est généralement placé à l'arrière du dispositif afin de maintenir le semi-conducteur à haute température (200 – 500 °C). Ces capteurs ont en effet besoin d'être activés thermiquement afin d'abaisser la barrière d'activation cinétique des réactions des VOCs.

Par ailleurs, une couche sensible est généralement déposée sur les électrodes afin d'obtenir un capteur sensible envers un analyte gazeux. Les couches sensibles peuvent être à base d'oxydes métalliques [155]–[157] ou de polymères sensibles aux VOCs à analyser .

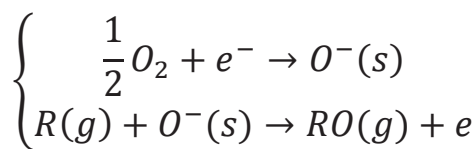
III.3.2.2. Couche sensible à base d'oxyde

Le principe de détection d'un capteur à base d'oxydes est basé sur la variation de la conductivité de l'oxyde en présence du gaz, généralement proportionnel à sa concentration. Il existe 2 types de capteurs à base d'oxydes métalliques, les types N (oxyde de zinc, dioxyde d'étain, dioxyde de titane ou oxyde de fer) pour la détection de gaz réducteurs, et les type P (oxyde de nickel ou de cobalt) pour les gaz oxydants.

III.3.2.2.1. Les différents types d'oxydes métalliques

Dans le cas d'un capteur de type N, les molécules d'oxygène présentes dans l'air réagissent à la surface du capteur et piègent les électrons libres à proximité des particules d'oxydes. Ce phénomène entraîne une augmentation de l'impédance du capteur due à l'absence de porteurs de charge. Une barrière de potentiel s'établit entre les particules d'oxydes et empêche les porteurs de charge de circuler. Lorsqu'on introduit un gaz réducteur comme H₂ ou CH₄, celui-ci va réagir avec les molécules d'oxygène et relarguer des électrons.

L'impédance du capteur diminue, les électrons peuvent à nouveau circuler librement et la conductivité de l'électrode augmente alors. Les formules suivantes régissent les réactions chimiques qui ont lieu à la surface de l'électrode [80], [83] :



e : électron de l'oxyde
R(g) : le gaz réducteur
s : surface de l'électrode
g : gaz

Les capteurs de type P réagissent quant à eux aux gaz oxydants comme O₂ ou Cl₂ car ces gaz suppriment les électrons à la surface de l'électrode et produisent des trous et donc des porteurs de charge.

III.3.2.2.2. Les techniques de fabrication

Différentes techniques de fabrication ont été utilisées pour la fabrication des capteurs à base d'oxydes métalliques. Les substrats se composent généralement d'aluminium, de verre, ou de de silicium. Les films sont déposés par des techniques classiques comme le « *screen printing* » [158], « *spincoating* » [159], « *RF sputtering* » [160] ou « *chemical vapor deposition* » [161]. Des électrodes interdigitées en or, platine, argent ou aluminium sont au préalable déposées sur le substrat selon les

mêmes méthodes. L'épaisseur des films d'oxyde obtenus peut varier entre 10 et 300 μm pour des films épais, et de 6 à 1000 nm pour des films fins [78].

III.3.2.2.3. Sensibilité, sélectivité et temps de réponse

La sensibilité du capteur dépend en premier lieu du type d'oxyde choisi et de l'épaisseur de la membrane réalisée. De nombreux travaux ont été menés sur la conception de capteurs pour la quantification d'acétone gazeux, à base de nanoparticules de Si dopées avec WO_3 [162], de nanopoudres de Cr- WO_3 [163] ou In_2O_3 [164], de nanostructures en ZnO dopé à l'or [165], ou encore de nanostructures en Ag_2O [166] ou Lanthane- Fe_2O_3 [167]. L'optimisation des paramètres de dépôt doit être réalisé pour chaque capteur en fonction du VOC ciblé, afin d'obtenir la meilleure sensibilité et sélectivité vis-à-vis de celui-ci. Des membranes ou films fins auront par exemple une meilleure sensibilité que les films épais, mais auront tendance à saturer rapidement, ce qui peut réduire l'intervalle de sensibilité sur lequel le capteur fonctionne [78]. Cette sensibilité peut également être améliorée par un dopage de l'oxyde avec des métaux catalytiques. Cependant un taux de dopage excessif conduit à une chute de sensibilité. L'étude réalisée par Galikdas et al. a par exemple montré une augmentation importante de la sensibilité d'un capteur SnO_2 dopé avec des molécules de Cu pour la détection de molécules de CO à des concentrations de 150 ppm [168]. La taille des particules d'oxyde joue également un rôle dans la sélectivité et la sensibilité du capteur car c'est à la frontière des particules que se déroulent les mécanismes d'oxydation et de réduction des oxygènes pour les électrons [78].

La sensibilité dépend en second lieu de la température à laquelle est chauffée la partie sensible. Steffes et al. a par exemple démontré qu'un capteur à base de In_2O_3 présente une sensibilité $\Delta R/R_b$ variant entre 1.2 et 1.6 pour des températures variantes entre 350 et 450°C (taux fixe de 10 ppm de NO_2) [169]. De même Saha démontre que la sensibilité d'un capteur à base de SnO_2 dopé avec Al_2O_3 varie de 0.2 à 0.7 pour une détection de 500 ppm de CH_4 entre 250 et 400°C [170].

Enfin, outre la sensibilité, il est vital de considérer la sélectivité du capteur, c'est-à-dire d'étudier son comportement sous atmosphère humide en présence d'interférents présents dans l'AE. La Figure II-17 présente les résultats issus d'un capteur de nanoparticules de WO_3 chauffé à 300°C pour la détection d'acétone [171] :

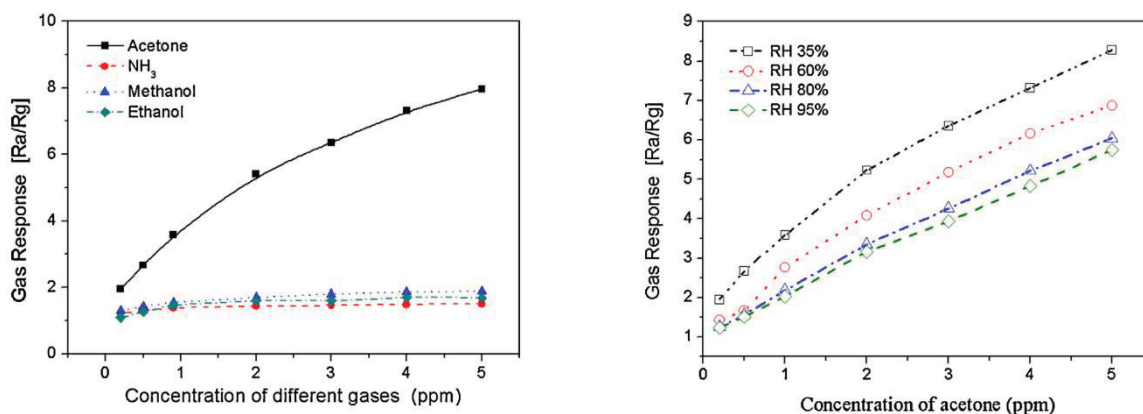


Figure II-17 : Capteur en WO₃ chauffé à 300°C pour la détection d'acétone. a) Réponse du capteur à l'acétone et aux gaz interférents. b) Réponse du capteur à l'acétone sous différents taux d'humidité relatifs RH [171]

Ce matériau présente ainsi une bonne sensibilité à l'acétone puisqu'on observe une réponse accrue pour cette molécule par rapport aux interférents, ainsi qu'une évolution stable de la réponse du capteur en fonction de l'humidité relative mesurée.

Enfin, les derniers paramètres à prendre en considération pour ce type de capteur sont les temps de réponse et de recouvrement (retour à zéro ou *base-line*). Ces capteurs présentent ainsi des temps de fonctionnement très rapide, ce qui favorise encore plus l'utilisation de cette technique pour la détection de gaz. Le temps de réponse (respectivement temps de recouvrement) de ce type d'oxyde pour des concentrations variant entre 0 et 400 ppm et à des températures comprises entre 250 et 500°C sont comprises entre 5 et 35s (respectivement 15 et 70s) [83]. Par ailleurs Corcoran et al. étudie le temps de réponse du capteur à base d'oxydes métalliques en fonction de l'épaisseur de la couche d'oxyde déposée, présentant des résultats de 20 s pour des films épais et 12 s pour des membranes fines [172].

III.3.2.2.4. Conclusion sur les capteurs à base d'oxydes métalliques

L'avantage majeur de ce type de capteur est donc de fournir un temps de réponse et de recouvrement très rapide, ainsi qu'une très forte sensibilité et sélectivité au VOC ciblé en fonction de l'oxyde choisi [173]. Les recherches menées par la communauté scientifique permettent de plus l'utilisation de matériaux nanostructurés qui augmentent encore la sensibilité du capteur [150]. Cependant les performances de ces capteurs dépendent principalement de la température de fonctionnement du système. Le fait de chauffer la partie sensible du capteur, ceci augmente considérablement la consommation d'énergie de ce type de capteurs, ce qui empêche leur intégration dans des systèmes de mesure portables. Dans le cadre du projet HEARTEN, nous allons nous intéresser à un autre type de membrane sensible aux VOCs, les membranes polymériques permettant la détection des VOCs à température ambiante.

III.3.2.3. Couche sensible à base de polymères conducteurs

Les polymères conducteurs, comme le polypyrrole (Ppy), le polyaniline (Pani) ou encore le polythiophène (PT), ont été utilisés comme membrane sensible de capteurs de gaz depuis les années 1980.

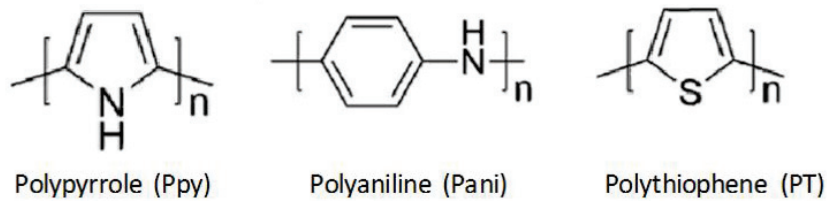


Figure II-18 : Représentation chimique des structures des différents polymères

Ces capteurs présentent des avantages considérables par rapport aux systèmes précédemment présentés. Leur sensibilité n'est plus à prouver et leur temps de réponses offre la possibilité de les utiliser dans le cas d'étude clinique. Par ailleurs, l'autre critère primordial inhérent à ces capteurs correspond à la température de fonctionnement. Les polymères conducteurs présentent en effet des propriétés de conduction intéressantes à température ambiante. Ces polymères sont par ailleurs synthétisables à travers des procédés électrochimiques simples, et possèdent des propriétés mécaniques intéressantes. Ils offrent notamment la possibilité de fabriquer des membranes fines, paramètre important vis-à-vis de la sensibilité d'un capteur de gaz, qui seront déposées sur les substrats.

Nous allons maintenant décrire brièvement les polymères les plus utilisés, les principales techniques de dépôt ainsi que les configurations possibles pour la fabrication du capteur.

III.3.2.3.1. Les différents types de polymères

De nombreux types de polymères ont été référencés au cours des dernières décennies pour leur applications dans la détection de gaz [153]. Chaque type de polymère est généralement associé à une technologie de détection. On retrouve par exemple l'utilisation de polymères diélectriques comme les polyimides dans le cas de capteurs piézoélectriques, ou encore des polymères sensibles à la lumière comme le polyméthylmethacrylate (PMMA) dans le cas de capteurs optiques. On s'intéressera principalement ici aux polymères conjugués conducteurs (Electroconducting Conjugated Polymers ECPs), ainsi qu'aux membranes polymériques sélectives d'ions (Polymeric Ion-Selective Membranes).

III.3.2.3.1.1. Les polymères ECPs

Ce type de polymère présente une conductivité électronique intrinsèque à leur structure. Elle est formée d'un squelette organique basée sur l'alternance de simples ou doubles liaisons carbonées. Une superorbite de conduction est présente autour de la chaîne polymérique. Les polymères répondant à ces caractéristiques font parmi des familles des polyacétylènes, des polyaromatiques ou des polyhétérocycliques. Dans un état non neutre, c'est-à-dire non dopé, ces polymères sont considérés comme semi-conducteurs. La conductivité électronique entre en compte lorsque des porteurs de charges sont injectés dans la superorbite. Pour des raisons de neutralité électronique, des contre ions considérés comme des dopants sont insérés dans la matrice polymérique. Ces polymères sont généralement synthétisés par des méthodes électrochimiques de polymérisation [174].

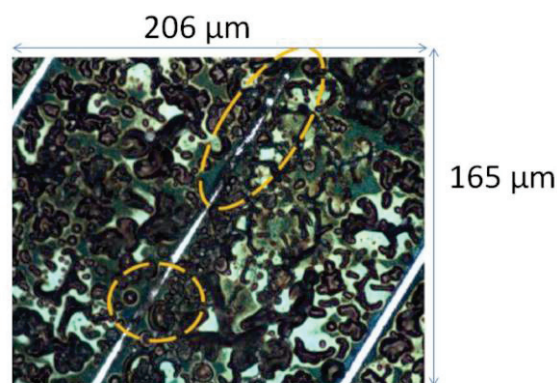


Figure II-19: Vue au microscope d'un film de Ppy électrodéposé sur une μ IDE en platine [152]

Les polymères comme le polypyrrole ou le polyaniline sont les matériaux les plus utilisés. On retrouve leur utilisation dans de nombreuses applications de détection de VOCs. On note par exemple l'utilisation de polypyrrole pour la détection de méthanol [175]–[178], d'ammoniac [179], de NO_2 [180] et d'acétone [181], [182]. De la même manière, le Pani a également été utilisé dans le cadre de détection de l'ammoniac, comme le montre la Figure II-20 [183]:

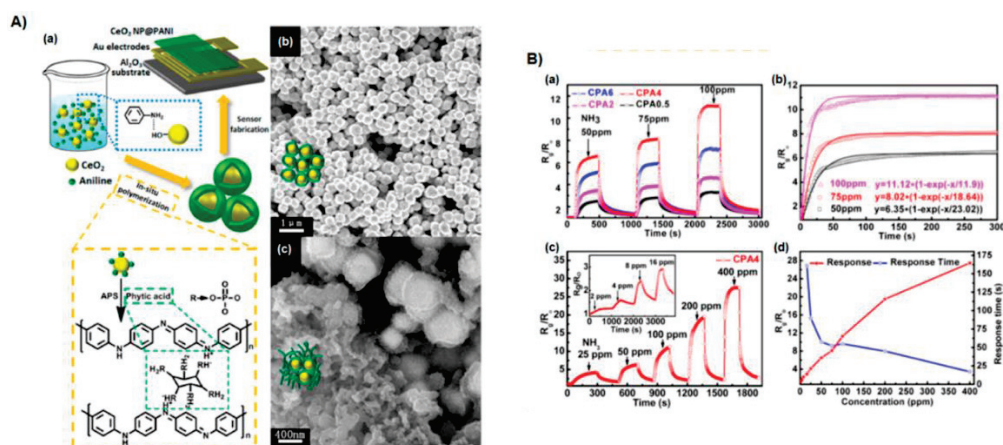


Figure II-20 : A) a) Schéma de fabrication de la couche sensible de Pani – b,c) Images MEB des différentes couches sensibles déposées à la surface du capteur– B) a,b,c,d) Réponse des différents capteurs à l'exposition aux vapeurs d'ammoniac

III.3.2.3.1.2. Les membranes polymériques sélectives d'ions

Les membranes plastiques comme le Polyvinyl Chloride (PVC) ont été largement étudiées pour la détection d'espèces ioniques en solution aqueuse. Elles sont basées sur l'incorporation d'un ionophore dans la membrane plastique sensible à l'espèce ionique en question. La réaction qui se produit engendre la formation d'un complexe avec l'ion primaire. Les ionophores utilisés sont généralement des petites molécules lipophiles car elles restent bloquées dans la phase polymérique et n'entrent pas en contact avec la phase aqueuse. Grâce à ce type de polymère, on peut donc adresser sur une électrode une molécule capable d'être sensible et sélective à une espèce chimique. On retrouve l'utilisation de cette technique dans de nombreux capteurs potentiométriques comme les ISFETS. Cette technique a ainsi été présentée ici car il est possible de se baser sur ce principe pour détecter des vapeurs de gaz.

III.3.2.3.2. Les techniques de dépôt

Nous avons vu précédemment que le choix du polymère et des molécules de dopage est crucial pour la réalisation d'un capteur de gaz. Différentes techniques ont été développées au cours des vingt dernières années pour le dépôt des membranes polymériques sur les capteurs [151]:

- Le dip coating : l'électrode de travail est ici plongée dans une solution chimique polymérique. Le polymère se dépose de manière non contrôlée sur la surface d'électrode, l'épaisseur de la membrane est fonction du temps de trempage [184], [185]. Il est également possible de plonger le polymère dans des solutions monomères et oxydantes. Le monomère absorbé se polymérise alors à la surface du capteur [186], [187].
- Spin coating : cette méthode consiste à concevoir un film fin sur la surface du capteur à partir de polymères conducteurs solubles. La solution se diffuse sur l'électrode grâce à un dispositif rotatif [188], [189]. La membrane se forme au fur et à mesure que le solvant utilisé s'évapore. Les temps et la vitesse de rotation, ainsi que la quantité de solution déposée sur le substrat sont contrôlés afin d'ajuster l'épaisseur de la membrane formée.
- La technique de Langmuir-Blodgett permet de former un film fin de polymère et surfactant. Le polymère est directement déposé sur la surface puis le monomère suivi par une polymérisation sur le substrat. Le procédé est répété plusieurs fois dans le cas où on veut augmenter l'épaisseur de dépôt.
- Layer-by-layer (LBL) self-assembly technique : on immerge de manière alternée le substrat dans une solution d'anions polymériques et une solution de cations polymériques. Le film assemblé couche par couche ainsi formée contient deux électrolytes polymériques [190], [191]. Les ECPs comme le Pani apporte des charges positives dans leur structure ce qui

permet de les déposer grâce à une solution d'anion polymérique. L'épaisseur de dépôt dépend également ici du nombre de répétitions du procédé.

- L'évaporation thermique : il est possible d'évaporer un polymère afin qu'il se dépose sur le substrat en le chauffant sous vide. L'épaisseur de la membrane dépend de la durée d'évaporation [192]
- Polymérisation par dépôt de vapeur : un film oxydant est tout d'abord placé dans un flux de vapeur de monomère [193]. Le monomère se diffuse à l'intérieur du film et s'y polymérise. Cette technique permet de préparer un film de polymère conducteur pure, mais aussi de déposer des films composés de plusieurs polymères conducteurs différents
- Drop-cast : le polymère est dissous en solution puis on dépose quelques gouttelettes de la solution sur le substrat [194], [195]. Une fois séché, la membrane est formée. Cependant le film n'est généralement uniforme, et on ne peut contrôler que difficilement la zone de dépôt et l'épaisseur de la membrane spécialement pour les microélectrodes.
- L'électro-dépôt : c'est la méthode la plus efficace pour déposer un film de polymère conducteur. L'épaisseur du dépôt est contrôlée par la quantité de charge qui passe à travers la cellule électrochimique durant le procédé de dépôt. Par ailleurs, cette technique permet de cibler la zone de dépôt en électroadressant le polymère sur les zones conductrices de l'électrode [196]. Il est ainsi possible de déposer une fine couche de polymère sur des micro-électrodes à motifs comme les IDEs. Par ailleurs, ces électrodes possèdent une zone isolante située entre les digits. L'électro déposition permet de faire croître le polymère entre ces digits et connecter ainsi les deux peignes d'électrodes [197].

Cette dernière technique est donc la plus utilisée dans le cas des capteurs conductimétriques à base de polymères conducteurs. Dans le cas d'un système d'analyses de différents VOCs, il est classique d'envisager l'électro-adressage de différents polymères sensibles à des VOCs différents afin de créer un nez électronique. C'est donc vers cette technique de dépôt que se tourne notre étude. Penchons-nous maintenant sur les différents capteurs de gaz existant mettant en œuvre des polymères conducteurs.

III.3.2.3.3. Les différents types de capteurs de gaz à base de polymères conducteurs

Comme nous l'avons vu précédemment, les polymères conducteurs sont une alternative efficace aux capteurs à base d'oxydes métalliques pour des applications fonctionnant à température ambiante. Cependant, la multitude de polymères existante nécessite une étude poussée de leurs caractéristiques afin de concevoir le capteur adéquat à la détection du VOC ciblé. La recherche se tourne notamment vers la modification de la structure des polymères électro-déposés sur les

substrats, afin d'en améliorer leur sensibilité. Cette modification peut passer par la fonctionnalisation du monomère, la nano-structuration ou encore le dopage du polymère avec d'autres matériaux. Il est possible de concevoir des membranes enrichies en nanoparticules métalliques ou molécules organiques sensibles aux gaz. De même on peut jouer sur le taux de dopage en ionophore ou la taille des pores des membranes. Les principaux capteurs développés dans la littérature s'organisent autour de ces axes dont nous allons présenter ici quelques exemples :

- les polymères conducteurs électro-déposés
- les nanofils de polymères électro-déposés
- les dérivés de polymères électro-déposés
- les polymères dopés avec des matériaux organiques
- les polymères dopés avec des nanoparticules métalliques

III.3.2.3.3.1. Les polymères conducteurs électro-déposés

L'utilisation de polymères conducteurs pour la détection de gaz comme le polypyrrole ou le polyaniline est relatée de nombreuses fois dans la littérature. Une fois le choix du polymère effectué, la caractérisation de la sensibilité du capteur passe tout d'abord par le choix du dopant. Une étude menée par Lakard et al. retrace les capteurs conçus pour la détection de VOCs en fonction des dopants utilisés, comme le montre la Figure II-21 [152]:

Polymer	Dopant (D) or Side Chain (S)	Analyte
Polypyrrole	D: tetrafluoroborate	Carbon dioxide
Polypyrrole	D: decane sulfonate, butane sulfonate, methylphosphonic acid	Ethanol
Polypyrrole	D: 12 different dopants mostly including sulfonated anions	Benzene, toluene, ethyl benzene, xylene
Polypyrrole	D: 7 different dopants with perchlorate, phosphate and sulfonate anions	Ethanol, methanol, acetone, butanone, pentanone
Polypyrrole	D: perchlorate	Ammonia
Polypyrrole	D: 5 dopants perchlorate, phosphate, borate and sulfonate anions	Ammonia
Polypyrrole	D: perchlorate	Ammonia
Polypyrrole	D: lithium perchlorate and toluenesulfonic acid	Ammonia
Polypyrrole	D: sulfonated polyaniline	Ammonia
Polypyrrole (nanowires)	D: sodium dodecyl sulfate	Ammonia
Polyaniline	D: sulfuric acid	Ethanol, acetone
Polyaniline	D: Keggin type 12-tungstophosphoric acid	Acetone
Polyaniline (nanowires)	D: sulfuric acid	Ammonia
Polypyrrole derivative	S: hydroxyalkyl and carboxyalkyl	Alcohols, hexane, triethylamine, toluene, acetonitrile
Polypyrrole derivative	S: alkoxy	HCl, ammonia, NO, oxygen
Polypyrrole derivative	S: alkyl, sulfonic acid, ammonium, esters alkoxy	Ethanol, acetonitrile
PEDOT derivative	S: ether	Ethanol, acetonitrile

Figure II-21 : Dopant utilisé dans l'électrodéposition de différents polymères pour la détection de VOCs [152]

La nature du contre-anion utilisé joue donc un rôle primordial dans la sensibilité du capteur conçu. Le film électrodéposé sur le capteur possède en effet des paramètres physiques différents en fonction

des réactifs utilisés. Fang et al. mettent par exemple en œuvre 3 dopants différents pour la détection d'éthanol afin de tester l'impact du contre anion, de l'épaisseur et de la rugosité de la membrane formée [198]. Les meilleurs résultats ont ainsi été obtenus avec le capteur à base de sulfonate de butane dont la membrane était la plus fine et la plus rugueuse. De même le dopage de polyaniline avec l'acide 12-tungstophosphorique [199] permet d'obtenir une meilleure sensibilité à l'acétone que le dopage à l'acide sulfurique [197]. Par ailleurs, il est également possible de jouer sur les paramètres électroniques et chimiques du procédé de dépôt afin d'augmenter la sensibilité du capteur. L'électro-dépôt de polymères nécessite en effet de fixer des valeurs de potentiel de dépôt et des temps de dépôt. De même les concentrations des espèces chimiques composant la solution de dépôt peuvent influencer la sensibilité du capteur. Patois et al. montrent ainsi l'impact de 4 potentiels de dépôt, 3 types de dopants et 3 concentrations de sel sur une membrane de polypyrrole pour la détection d'ammoniac [179].

III.3.2.3.3.2. Les nanofils de polymères électro-déposés

Un autre moyen d'améliorer la sensibilité de ces capteurs consiste à nanostructurer les polymères qui seront déposés à leur surface. L'avancée technologique permet de fabriquer et de déposer directement des nanofils de polymères. Cette science est encore émergente et nécessite d'être perfectionner. Elle reste néanmoins gage d'avenir pour une détection ultrasensible des VOCs. A titre d'exemple, nous citons Tuan et al. qui ont développé un procédé pour le dépôt de nanofils de polyaniline sur des IDEs de platine [200].

Le capteur développé présente un intervalle de détection pour l'ammoniac de l'ordre de 25 à 500 ppm ce qui correspond au gabarit classique de détection obtenu pour des polymères conducteurs. Kim et al. a quant à lui développer un capteur ultrasensible, à base de nanofils de polypyrrole, pour la détection d'ammoniac [201]. La limite de détection obtenue est de l'ordre de 200 ppb. Enfin, on peut citer la réalisation d'un capteur d'hydrogène à base de nanofils de polypyrrole, présentant des temps de réponse et de recouvrement plus rapide que pour les études précédemment menées [202].

III.3.2.3.3.3. Les dérivés des polymères électrodéposés

La modification du polymère par chimie organique a également été envisagée pour l'amélioration de la sensibilité des capteurs. L'ajout de groupes chimiques réactifs à la structure du polymère peut en effet faciliter les interactions entre le polymère et l'analyte gazeux. Par ailleurs, il a été constaté que cette technique permettait également d'augmenter dans certains cas la solubilité du polymère dans l'eau ou le solvant. Il est ainsi possible grâce à cette technique de jouer sur la sélectivité, la sensibilité et la stabilité de la réponse du capteur. De nombreuses études mettent en œuvre une modification

chimique de la structure du capteur. Nous mettrons particulièrement en avant les travaux réalisés par Deng et al. qui présentent les performances de huit films dérivés de polypyrrole [203], [204]. Cependant, les récents travaux menés par Krondak et al. [205], [206] ne permettent pas encore de qualifier cette technique comme assez évoluée pour la détection de très faibles concentrations de gaz.

III.3.2.3.3.4. Les polymères dopés avec des matériaux organiques

Les metallophthalocyanines et les phthalocyanines (PCs) sont les matériaux organiques ciblés dans de nombreux travaux, dont les résultats ont prouvés qu'ils pouvaient être utilisés en tant que matériau sensible pour des applications médicales [207]. Parmi la multitude d'études, on s'intéresser particulièrement à celles mettant en œuvre des metallophthalocyanines (MPCs). Ce sont en effet les matériaux organiques les plus utilisés dans le cas de capteurs de gaz. Ils se composent de macrocycles considérés comme des donneurs d'électrons et d'un atome métallique en leur centre, comme le montre la Figure II-22.

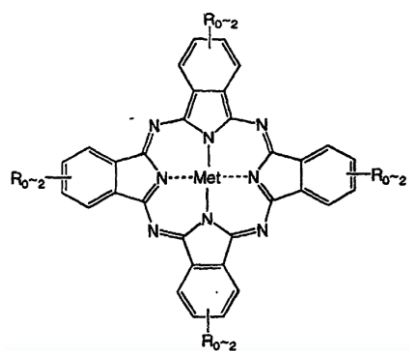


Figure II-22 : Metallophthalocyanine [207]

Ces molécules favorisent donc les échanges d'électrons avec les analytes gazeux, leurs propriétés physiques dépendant de leur structure et de l'atome métallique utilisé. De nombreuses études se basent ainsi sur la variation de la conductivité d'un film de MPCs en présence d'un analyte gazeux [208]–[215]. On peut notamment relever l'utilisation de film de MPCs de nickel ou de cobalt pour la détection de molécules de NO [216]–[218] ou d'ammoniac [219]. De même, la Figure II-23 montre le dispositif réalisé par Sakhi et al. pour la détection de molécules de NO, basé sur l'utilisation de MPCs à base de cuivre [220]:

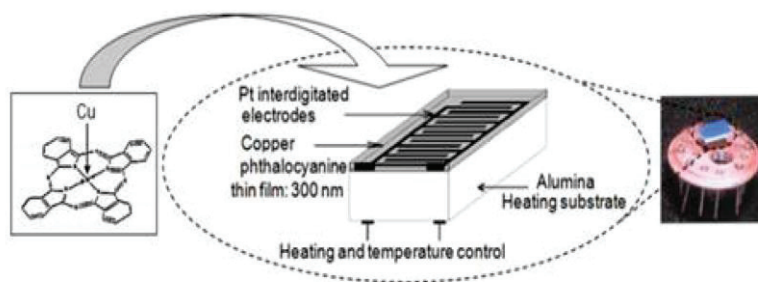


Figure II-23 : Vue du dispositif intégré sur un circuit imprimé de type SO8

Les résultats obtenus avec ces matériaux montrent généralement une sensibilité élevée de ces capteurs pour de faibles concentrations de VOCs, entre 5 et 50 ppm. La sensibilité des capteurs diminue lorsque qu'ils sont soumis à de plus fortes concentrations.

Cependant, la principale difficulté réside dans le fait que ces MPCs sont généralement insolubles dans les solutions où sont dissous les monomères. L'utilisation de surfactants cationique permet de résoudre le problème en les rendant solubles. Tiwari et al. ont ainsi permis l'incorporation de MPC de cobalt dans du polypyrrole pour la détection de Dimethyl Methyl Phosphonate (DMMP) [221]. Une autre approche consiste à utiliser des MPCs dont les structures ont été modifiées afin de les rendre solubles dans l'eau. Guyen Van et al. ont par exemple démontré l'utilité d'un groupe sulfone pour l'incorporation de la MPC dans le polypyrrole [218]. Le capteur présente des performances accrues en comparaison d'un capteur conçu sans les groupes sulfones.

Enfin, il est intéressant de noter que cette modification chimique permet d'améliorer grandement la sensibilité du capteur. Ces MPCs hybrides montrent en effet des réponses rapides et reproductives vis-à-vis de la détection de gaz, sensible de l'ordre du ppm et stable vis-à-vis de l'humidité relative du gaz porteur [222], [223]. L'humidité est l'un des paramètres cruciaux dans les applications de mesure du souffle puisque ce dernier est généralement saturé en humidité, et les performances de ces capteurs diminuent dans des environnements très humides. Ces composés chimiques continuent d'être un sujet principal dans les activités des recherches actuelles et vont permettre d'augmenter encore la sensibilité des capteurs de gaz [224]–[227].

III.3.2.3.3.5. Les polymères dopés avec des nanoparticules métalliques

Une autre possibilité consiste à combiner les polymères avec des nanotubes de carbones (Carbon Nanotubes CNT), des nanoparticules d'oxydes métalliques ou des nanoparticules métalliques. Les nanotubes peuvent par exemple servir de conduits pour le transport des charges et améliorer l'effet sensitif des polymères. Le polymère peut également être fonctionnalisé en introduisant des nanoparticules sélectives à l'analyte ciblé.

Ces nanoparticules peuvent agir en tant que nanoélectrodes et crée une matrice de polymère afin d'améliorer la sensibilité et de diminuer la résistance électrique du capteur. On peut ainsi relever quelques études mettant en œuvre ce type de capteurs hybrides :

Polymère	Matériau combiné	Analyte ciblé	Référence
Ppy	Pd, Cu	NH ₃ , H ₂ et CO	[228]
Pani	Au	H ₂ S	[229]
Pani	CNT	NH ₃	[230]

Tableau II-2 : Combinaison de polymères et matériaux hybrides pour la détection de VOCs

On s'intéresse en particulier aux *CNTs* car c'est une piste très exploré de nos jours [231]. Les *CNTs* ne possèdent pas de spécificités ou d'affinités particulières vis-à-vis des analytes gazeux. Ils jouent cependant un rôle important dans l'étape de transduction [232]. Les *CNTs* sont généralement déposés sur les électrodes métalliques du capteur comme le montre la Figure II-24 :

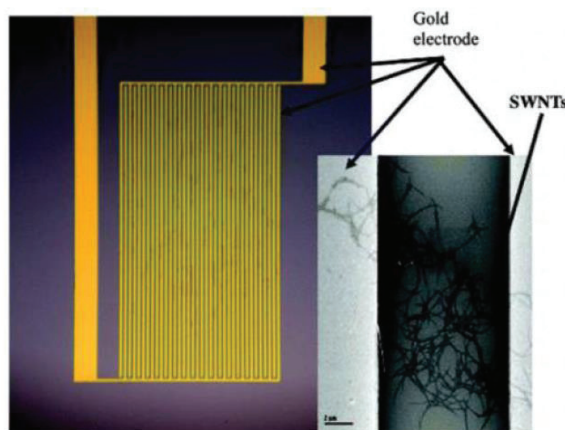


Figure II-24 : Vue d'une μ IDE enrichie en nanotubes de carbone (Single Wall CNTs SWCNTs) [231]

De nombreux groupes ont également étudié la synergie des transducteurs *CNT* incorporés directement dans la membrane polymérique déposée sur le capteur. Cependant, très peu de résultats montrent une augmentation significative des performances du capteur. On peut relever néanmoins l'étude menée par Zhang et al., mettant en œuvre un réseau de *CNT* incorporé dans une membrane de Pani [230]. Le capteur d'ammoniac développé présente une très faible limite de détection, de l'ordre de 50 ppb, une bonne reproductibilité des mesures mais un temps de recouvrement très long de quelques heures.

III.3.2.3.3.6. Les polymères dopés avec des matériaux non organiques

Dans cette partie nous nous intéressons aux matériaux non organiques, et plus précisément aux zéolites. C'est un matériau largement utilisé dans la littérature pour la conception de capteurs de gaz [233].

Les zéolites sont des composés aluminosilicates : ils se composent d'un réseau d'unité tétraédrique de TO_4 ($T=Si, Al$). Chaque unité est reliée entre-elle un atome d'oxygène, afin de former un squelette cristallin à 3 dimensions. Ce réseau T-O-T permet de former des anneaux moléculaires, on parle de cage de zéolites et de fenêtres de différentes tailles. Les zéolites sont ainsi principalement utilisées comme pièges moléculaires, leur taille de pores permettant le passage ou non de molécules ciblées comme le montre la Figure II-25 :

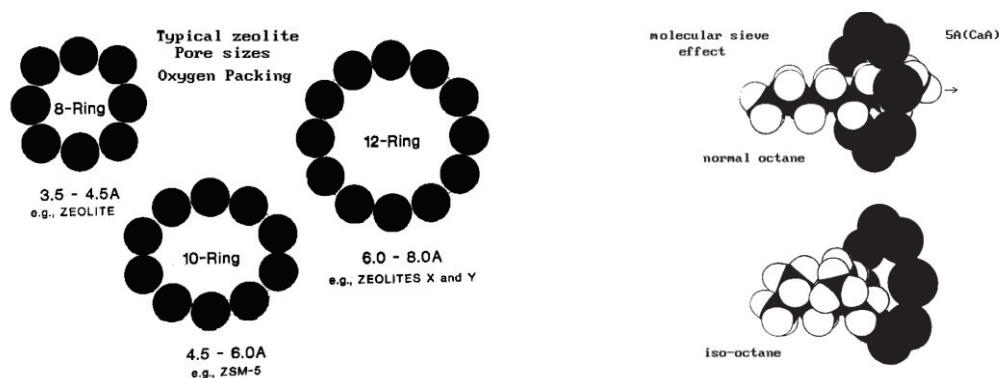


Figure II-25 : Représentations schématiques de différentes fenêtres de zéolites [233]

Lorsqu'on observe leur structure plus en détail, on note que l'atome Al^{3+} situé au centre du tétraèdre AlO_4 est connecté au tétraèdre suivant SiO_4 par le partage d'un atome d'oxygène, comme le montre la Figure II-26. Cette structure génère donc une charge négative qui doit être compensé par la présence d'un cation interchangeable. Grâce aux techniques d'échanges ioniques, il est possible de modifier ces cations présents dans la structure des zéolites, et de jouer sur les paramètres des zéolites comme la taille des pores, la conductivité ionique, l'adsorption, et la sélectivité catalytique.

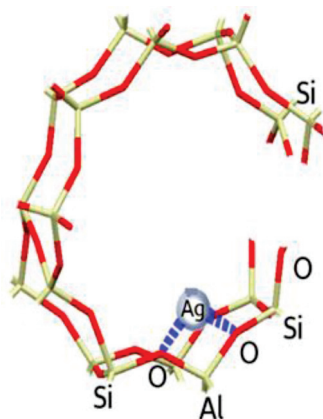


Figure II-26 : Aperçu de la liaison Si-O-Al

Les zéolites possèdent des chaînes à une, deux ou trois dimensions et les fenêtres sont généralement de l'ordre 0,3 à 1,5 nm de diamètre. Le type de zéolites doit donc être choisi en fonction des dimensions du VOC ciblé.

Il existe ainsi une multitude de zéolites [234] comme le type faujasite (FAU) ou le type ferriérite (FER), représentées Figure II-27 :

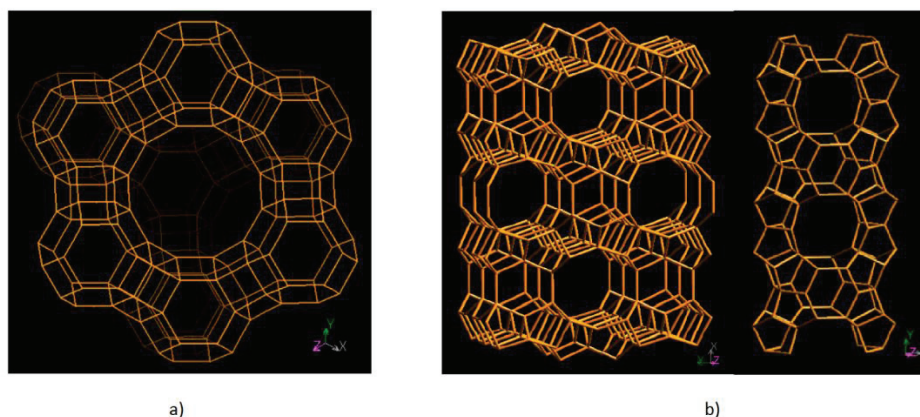


Figure II-27 : Représentation de 2 types de zéolites [233] : a) Zeolite FAU : chaînes 3D, 12 anneaux d'oxygène 0,74 nm, cage de 1-2 nm de diamètre b) Zeolite FER : chaînes 2D, 10 anneaux d'oxygène 0,54x0,42 nm, 8 anneaux d'oxygène 3,5x4,8 nm

Par ailleurs, le ratio Si/Al peut être ajusté lors de la fabrication de zéolites, ce qui modifie les interactions avec la molécule cible. Les zéolites à faible teneur en silice sont par exemple hydrophiles et sont généralement utilisés en tant qu'agent de séchage pour l'absorption de vapeur. A l'inverse les zeolites à haute teneur en silice seront hydrophobes et seront utilisés pour absorber les molécules organiques contenues dans l'air humide ou l'eau.

L'ensemble de ces propriétés ont permis l'émergence des zéolites dans différentes applications en tant que matériaux catalytiques ou pièges moléculaires [235]–[244]. On relève particulièrement 3 études où ces matériaux ont été utilisés avec succès pour la détection de VOCs. Densakulprasert et al., ainsi que Chuapradit et al., ont par exemple réussi à incorporer des zéolites dans une membrane de Pani pour la détection de molécules de CO [245], [246]. En jouant sur le cation de compensation de charges des zéolites, les chercheurs parviennent à faire varier la sensibilité vis-à-vis de la molécule de CO. Les limites de détection obtenues descendent sous la barre des 10 ppm alors que le Pani possède une sensibilité comprise dans l'intervalle [15 – 1000 ppm].

Par ailleurs, Huang et al. ont réussi à déposer un film de zéolites de type ZSM-5 sur une QCM, agissant comme piège moléculaire pour la détection d'acétone [247]. Le capteur ainsi développé présente une très faible limite de détection, de l'ordre du ppm. De même, il démontre une forte sélectivité de son capteur. Les zéolites ZSM-5 possèdent en effet une taille de pore de l'ordre de 5 Å, ce qui correspond à la taille d'une molécule d'acétone. Les molécules interférentes n'entrant pas dans ce gabarit ne sont donc pas détectées.

III.3.2.3.4. Conclusion sur les polymères conducteurs

Les polymères conducteurs ont donc été utilisés dans une multitude d'applications de détections de gaz. Ils présentent l'avantage d'être utilisable à températures ambiantes, et d'offrir une multitude de configurations, structures et fonctionnalisation pour la détection d'un VOC. Les techniques d'électrodéposition sont de plus très en vogue pour la réalisation de membranes sur des électrodes à motifs comme les IDEs. Cependant ces capteurs présentent pour la plupart des limites de détection descendant rarement en dessous du ppm. Un dopage des polymères avec des nanomatériaux comme les phthalocyanines ou les zéolites est envisageable afin d'améliorer la limite de détection, la sensibilité et la sélectivité du capteur. Par ailleurs, des études récentes sur un nouveau type de polymère, le chitosan, sont prometteuses pour la détection de gaz. Elles permettent d'envisager la fabrication de capteurs potentiellement applicable à ce projet. Nous allons maintenant présentés les applications mettant en jeu ce polymère.

III.3.2.4. Couche sensible à base de chitosan

Le chitosan est un polymère bio-compatible très utilisé dans la conception de capteurs de gaz, pour sa capacité à former des films. Ce polymère a essentiellement été utilisé dans la littérature en tant que matrice d'immobilisation pour biomolécules [248]. Les études actuellement menées sur ses propriétés physiques et chimiques en font désormais un matériau prometteur pour la conception de capteur à gaz fonctionnant à température ambiante et la détection de vapeurs de gaz [249]. Celles-ci lui confèrent en effet des propriétés acido-basique qui permettent d'électrodéposer le polymère à la surface d'une électrode conductrice. On rapporte ainsi son utilisation dans la conception de capteur à ammoniac [250], de vapeurs d'alcool [251] ou encore d'acétone gazeux [252]. Parmi l'ensemble des résultats qui émergent sur ce nouveau type de polymère, c'est cette dernière étude que nous relevons en particulier. Nasution et al. ont en effet développé un capteur de gaz fonctionnalisé par une couche sensible de chitosan, fonctionnant à température ambiante, et dont la limite de détection d'acétone est de 100 ppb (Figure II-28).

Les performances atteintes par ce capteur nous laissent donc penser que le chitosan est un polymère intéressant pour notre étude. L'objectif du projet est en effet de concevoir un capteur de gaz capable de mesurer des concentrations d'acétone de l'ordre de la centaine de ppb pour des patients sains, et de l'ordre du ppm pour des patients atteints d'HF.

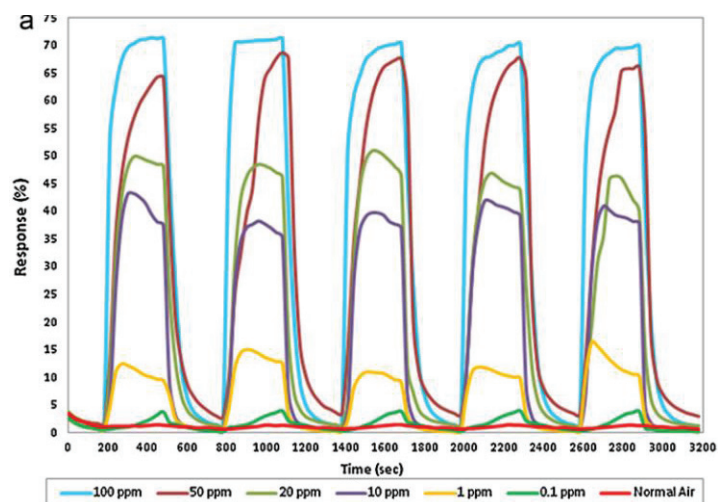


Figure II-28 : Capteur de chitosan pour la détection d'acétone. a) Réponse relative dynamique du capteur en présence d'air humide chargé en acétone. b) Réponse du capteur à la variation d'humidité relative

Par ailleurs, les temps de réponse et de retour observables sont très rapides, de l'ordre de 2 à 3 min, ce qui permet d'utiliser ce capteur dans le cadre de mesure cliniques. Enfin, les autres résultats présentés dans cette étude traitent de la stabilité de la réponse du capteur à l'acétone face à l'humidité relative du gaz auquel il est soumis, comme le montre la Figure II-29 :

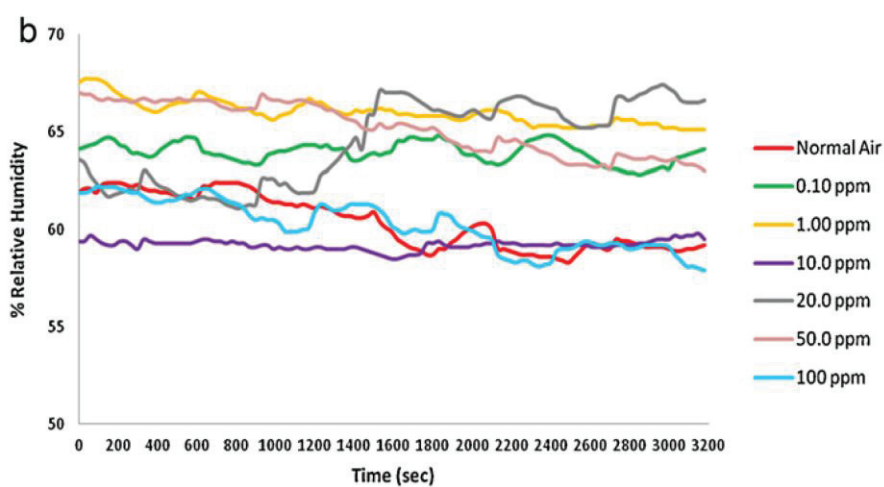


Figure II-29 : Stabilité de la réponse du capteur face au taux d'humidité relative du gaz

Le taux d'humidité relative du gaz est un paramètre important de notre étude puisque nous travaillons sur des échantillons d'air expiré par le patient, considérés comme saturés en humidité. La réponse de notre capteur se doit donc d'être stable vis-à-vis de ce paramètre.

L'ensemble des résultats apportés par cette étude sur le chitosan nous ont donc orientés vers le choix de ce polymère pour le développement de notre capteur de gaz. Une étude plus détaillée des propriétés de ce polymère est présentée dans la suite du manuscrit, dans le chapitre 4 dédié à la fonctionnalisation de notre capteur par une membrane de chitosan.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donc abordé les différentes technologies utilisées pour la conception d'un capteur de gaz. Le choix de cette technologie est directement lié au cahier des charges du capteur que l'on doit concevoir, car chaque technologie possède ses propres avantages et inconvénients. Nous avons en premier lieu abordé les capteurs piézoélectriques. Bien que ces capteurs possèdent une sensibilité élevée et un faible temps de réponse, ils présentent de nombreux désavantages. Leur procédé de fabrication et leur instrumentation sont complexes. Par ailleurs, ils sont également très fragiles et sont incompatibles dans le cadre d'un système de mesure portatif.

Nous avons par la suite étudié les capteurs optiques. Ces capteurs possèdent une très haute résolution, de l'ordre du ppb mais leur utilisation reste tout de même limitée par l'utilisation d'une instrumentation électronique très complexe qui conduit à des coûts de fabrication élevés.

Nous avons enfin abordé les capteurs électrochimiques. Les premiers capteurs développés dans la littérature ont été axés autour de l'utilisation d'une couche sensible à base d'oxyde choisi en fonction du VOC ciblé. Ils présentent une très forte sensibilité et sélectivité au VOC ciblé ainsi qu'un temps de réponse et de recouvrement très rapide. Cependant les performances de ces capteurs dépendent principalement de la température de fonctionnement du système. Ils nécessitent un système de chauffage de la partie sensible du capteur, ce qui augmente considérablement la consommation d'énergie de ce type de capteurs et empêche leur intégration dans des systèmes de mesure portables. Les capteurs électrochimiques mettant en œuvre des membranes sensibles polymériques sont désormais de plus en plus développés pour résoudre ce problème. Les polymères conducteurs présentent en effet des propriétés de conduction intéressantes à température ambiante ce qui les intègre parfaitement dans notre cahier des charges. Ces polymères sont par ailleurs synthétisables à travers des procédés électrochimiques simples, et possèdent des propriétés mécaniques intéressantes pour la réalisation d'une couche sensible. En outre, ces capteurs présentent pour la plupart des limites de détection de l'ordre du ppm, et la possibilité d'utiliser des nanomatériaux dopants pour augmenter leurs performances.

Dans le cadre du projet Hearten, nous avons donc décidé d'axer nos travaux sur la réalisation de couches sensibles polymériques sensibles à la molécule d'acétone. Plus particulièrement, notre étude prendra en considération 2 types de polymères distincts, le polypyrrole et le chitosan, qui présentent des propriétés intéressantes pour la réalisation de notre capteur. Par ailleurs, nous nous sommes également intéressés à l'utilisation de nanomatériaux sensibles aux VOCs comme les phthalocyanines et les zéolites.

Maintenant que nous avons vu en détail l'état de l'art des technologies de détection d'un gaz, les travaux réalisés pour la réalisation de notre capteur de gaz vont être exposés dans la suite du manuscrit. Les étapes de fabrication et de modélisation de notre capteur seront en premier lieu abordées dans le chapitre 3. Le chapitre 4 présentera les travaux de fonctionnalisation du capteur avec une membrane de chitosan et l'utilisation de nanomatériaux inorganiques comme les zéolites pour la détection d'acétone. Le chapitre 5 présentera les travaux de fonctionnalisation du capteur avec une membrane de polypyrrole et l'utilisation de nanomatériaux organiques comme les phthalocyanines pour la détection d'acétone.

Références :

- [78] E. Schaller, J. O. Bosset, and F. Escher, "'Electronic Noses' and Their Application to Food," *Leb. und-Technologie*, vol. 31, no. 4, pp. 305–316, 1998.
- [79] K. Arshak, E. Moore, G. M. Lyons, J. Harris, and S. Clifford, "A review of gas sensors employed in electronic nose applications," *Sens. Rev.*, vol. 24, no. 2, pp. 181–198, 2004.
- [80] Pearce, T. C., Schiffman, S. S., Nagle, H. T., & Gardner, J. W. (Eds.). *Handbook of machine olfaction: electronic nose technology*. John Wiley & Sons. (2006)
- [81] G. Korotcenkov, *Handbook of Gas Sensor Materials*, vol. 1. 2014.
- [82] B. Drafts, "Acoustic wave technology sensors," *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, vol. 49, no. 4 II, pp. 795–802, 2001.
- [83] K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, and D. R. Walt, "Cross-reactive chemical sensor arrays," *Chem. Rev.*, vol. 100, no. 7, pp. 2595–2626, 2000.
- [84] J. W. Grate, "Acoustic wave microsensor arrays for vapor sensing," *Chem. Rev.*, vol. 100, no. 7, pp. 2627–2648, 2000.
- [85] W. P. Jakubik, "Surface acoustic wave-based gas sensors," *Thin Solid Films*, vol. 520, no. 3, pp. 986–993, 2011.
- [86] Rayleigh, Lord. "On waves propagated along the plane surface of an elastic solid." *Proceedings of the London Mathematical Society* 1.1 (1885): 4-11.
- [87] H. Wohltjen and R. Dessy, "Surface Acoustic Wave Probe for Chemical Analysis. I. Introduction and Instrument Description," *Anal. Chem.*, vol. 51, no. 9, pp. 1458–1464, 1979.
- [88] H. Wohltjen and R. Dessy, "Surface Acoustic Wave Probes for Chemical Analysis. II. Gas Chromatography Detector," *Anal. Chem.*, vol. 51, no. 9, pp. 1465–1470, 1979.
- [89] H. Wohltjen and R. Dessy, "Surface Acoustic Wave Probes for Chemical Analysis. III. Thermomechanical Polymer Analyzer," *Anal. Chem.*, vol. 51, no. 9, pp. 1470–1475, 1979.
- [90] C. Mah and K. B. Thurvide, "Acoustic methods of detection in gas chromatography," *J. Sep. Sci.*, vol. 29, no. 12, pp. 1922–1930, 2006.
- [91] W. A. Groves and E. T. Zellers, "Analysis of solvent vapors in breath and ambient air with a surface acoustic wave sensor array," *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 45, no. 8, pp. 609–623, 2001.
- [92] D. Sudarsky and T. Zannias, "The How and Why of Electronic Noses," *Phys. Rev.*, vol. 58, no. 9,

- pp. 1–4, 1998.
- [93] White, N. M., and J. D. Turner. "Thick-film sensors: past, present and future." *Measurement Science and Technology* 8.1 (1997): 1.
- [94] Z. P. Khlebarov, A. I. Stoyanova, and D. I. Topalova, "Surface acoustic wave gas sensors," *Sensors Actuators B. Chem.*, vol. 8, no. 1, pp. 33–40, 1992.
- [95] E. Gizeli, N. J. Goddard, C. R. Lowe, and A. C. Stevenson, "A Love plate biosensor utilising a polymer layer," *Sensors Actuators B. Chem.*, vol. 6, no. 1–3, pp. 131–137, 1992.
- [96] G. Kovacs, M. J. Vellekoop, R. Haueis, G. W. Lubking, and A. Venema, "A love wave sensor for (bio)chemical sensing in liquids," *Sensors Actuators A. Phys.*, vol. 43, no. 1–3, pp. 38–43, 1994.
- [97] C. Déjous, D. Rebière, J. Pistré, C. Tiret, R. Planade, C. Dejous, D. Rebiere, and J. Pistre, "A surface acoustic wave gas sensor: detection of organophosphorus compounds," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 24, no. 1–3, pp. 58–61, 1995.
- [98] S. Sivaramakrishnan, R. Rajamani, C. S. Smith, K. A. McGee, K. R. Mann, and N. Yamashita, "Carbon nanotube-coated surface acoustic wave sensor for carbon dioxide sensing," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 132, no. 1, pp. 296–304, 2008.
- [99] M. Penza, F. Antolini, and M. Vittori-Antisari, "Carbon nanotubes-based surface acoustic waves oscillating sensor for vapour detection," *Thin Solid Films*, vol. 472, no. 1–2, pp. 246–252, 2005.
- [100] E. Chevallier, E. Scorsone, H. A. Girard, V. Pichot, D. Spitzer, and P. Bergonzo, "Metalloporphyrin-functionalised diamond nano-particles as sensitive layer for nitroaromatic vapours detection at room-temperature," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 151, no. 1, pp. 191–197, 2010.
- [101] W. P. Carey and B. R. Kowalski, "Chemical Piezoelectric Sensor and Sensor Array Characterization," *Anal. Chem.*, vol. 58, no. 14, pp. 3077–3084, 1986.
- [102] Y. Han Kim and K. Jae Choi, "Fabrication and application of an activated carbon-coated quartz crystal sensor," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 87, no. 1, pp. 196–200, 2002.
- [103] S. K. Vashist and P. Vashist, "Recent advances in quartz crystal microbalance-based sensors," *J. Sensors*, 2011.
- [104] M. R. McCurdy, Y. Bakhirkin, G. Wysocki, R. Lewicki, and F. K. Tittel, "Recent advances of laser-spectroscopy-based techniques for applications in breath analysis," *J. Breath Res.*, vol. 1, no. 1, 2007.
- [105] M. W. Sigrist, R. Bartlome, D. Marinov, J. M. Rey, D. E. Vogler, and H. Wächter, "Trace gas monitoring with infrared laser-based detection schemes," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 90, no. 2, pp. 289–300, 2008.
- [106] T. H. Risby and S. F. Solga, "Current status of clinical breath analysis," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 85, no. 2–3, pp. 421–426, 2006.
- [107] W. Cao and Y. Duan, "Current status of methods and techniques for breath analysis," *Crit. Rev. Anal. Chem.*, vol. 37, no. 1, pp. 3–13, 2007.
- [108] M. Van Der Schee and T. W. Wilson, "Breath diagnostics," *Innov. Pharm. Technol.*, no. 60, pp. 8–11, 2017.
- [109] J. Hodgkinson and R. P. Tatam, "Optical gas sensing: a review," *Meas. Sci. Technol.*, vol. 24, no.

- 1, 2013.
- [110] D. S. Baer, R. K. Hanson, M. E. Newfield, and N. K. Gopaul, "Multiplexed diode-laser sensor system for simultaneous H₂O, O₂, and temperature measurements," *Opt. Lett.*, vol. 19, no. 22, pp. 1900–1902, 1994.
- [111] R. M. Mihalcea, D. S. Baer, and R. K. Hanson, "Diode laser sensor for measurements of CO, CO₂, and CH₄ in combustion flows," *Appl. Opt.*, vol. 36, no. 33, pp. 8745–52, 1997.
- [112] M. G. Allen, "Diode laser absorption sensors for gas-dynamic and combustion flows," *Meas. Sci. Technol.*, vol. 9, no. 4, pp. 545–562, 1998.
- [113] R. M. Mihalcea, D. S. Baer, and R. K. Hanson, "Tunable diode-laser absorption measurements of NO(2) near 670 and 395 nm.," *Appl. Opt.*, vol. 35, no. 21, pp. 4059, 1996.
- [114] J. J. Scherer, J. B. Paul, H. Jiao, and A. O'Keefe, "Broadband ringdown spectral photography," *Appl. Opt.*, vol. 40, no. 36, p. 6725, 2001.
- [115] a O'Keefe, D. a G. Deacon, and a Okeefe, "Cavity Ring-Down Optical Spectrometer for Absorption measurements using pulsed laser sources," *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 59, no. 12, p. 2544, 1988.
- [116] G. Berden, R. Peeters, and G. Meijer, "Cavity ring-down spectroscopy: Experimental schemes and applications," *Int. Rev. Phys. Chem.*, vol. 19, no. 4, pp. 565–607, 2000.
- [117] M. Mazurenka, A. J. Orr-Ewing, R. Peverall, and G. A. D. Ritchie, "4 Cavity ring-down and cavity enhanced spectroscopy using diode lasers," *Annu. Reports Sect. "C" (Physical Chem.*, vol. 101, p. 100, 2005.
- [118] D. S. Baer, J. B. Paul, M. Gupta, and A. O'Keefe, "Sensitive absorption measurements in the near-infrared region using off-axis integrated-cavity-output spectroscopy," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 75, no. 2–3, pp. 261–265, 2002.
- [119] Y. a Bakhirkin, A. a Kosterev, C. Roller, R. F. Curl, and F. K. Tittel, "Mid-infrared quantum cascade laser based off-axis integrated cavity output spectroscopy for biogenic nitric oxide detection.," *Appl. Opt.*, vol. 43, no. 11, pp. 2257–2266, 2004.
- [120] M. Shirasaki, "Chromatic-dispersion compensator using virtually imaged phased array," *IEEE Photonics Technol. Lett.*, vol. 9, no. 12, pp. 1598–1600, 1997.
- [121] J. Karanicolas, S. W. Fu, and J. F. Power, "Depth profiling the thermal reflection coefficient of an opaque solid via an inverse thermal wave scattering theory based on the Method of Images," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 71, pp. 217–223, 2000.
- [122] G. von Basum, D. Halmer, P. Hering, M. Mürtz, S. Schiller, F. Müller, A. Popp, and F. Kühnemann, "Parts per trillion sensitivity for ethane in air with an optical parametric oscillator cavity leak-out spectrometer," *Opt. Lett.*, vol. 29, no. 8, pp. 797–799, 2004.
- [123] D. Halmer, S. Thelen, P. Hering, and M. Mürtz, "Online monitoring of ethane traces in exhaled breath with a difference frequency generation spectrometer," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 85, no. 2–3, pp. 437–443, 2006.
- [124] D. Halmer, G. von Basum, P. Hering, and M. Murtz, "Mid-Infrared Cavity Leak-out Spectroscopy for Ultrasensitive Detection of Carbonyl Sulfide," *Opt. Lett.*, vol. 30, no. 17, pp. 2314–2316, 2005.
- [125] H. Dahnke, D. Kleine, and P. Hering, "Real-time monitoring of ethane in human breath using mid-infrared cavity leak-out spectroscopy," *Appl. Phys. B Lasers*, vol. 19, no. 1, pp. 19–22,

- 2001.
- [126] H. Dahnke, D. Kleine, C. Urban, P. Hering, and M. M?rtz, "Isotopic ratio measurement of methane in ambient air using mid- infrared cavity leak-out spectroscopy," *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 72, no. 1, pp. 121–125, 2001.
- [127] A. Elia, C. Di Franco, P. M. Lugarà, and G. Scamarcio, "Photoacoustic Spectroscopy with Quantum Cascade Lasers for Trace Gas Detection," *Sensors*, vol. 6, pp. 1411–1419, 2006.
- [128] J. Criscuolo, "United States Patent Patent No .: Date of Patent :," vol. 2, no. 12, 2007.
- [129] D. J. Miller, K. Sun, L. Tao, M. A. Khan, and M. A. Zondlo, "Open-path, quantum cascade-laser-based sensor for high-resolution atmospheric ammonia measurements," *Atmos. Meas. Tech.*, vol. 7, no. 1, pp. 81–93, 2014.
- [130] D. Hofstetter, M. Beck, J. Faist, M. Nägele, and M. W. Sigrist, "Photoacoustic spectroscopy with quantum cascade distributed-feedback lasers," *Opt. Lett.*, vol. 26, no. 12, p. 887, 2001.
- [131] S. W. Sharpe, T. J. Johnson, R. L. Sams, P. M. Chu, G. C. Rhoderick, and P. A. Johnson, "Gas-phase databases for quantitative infrared spectroscopy," *Appl. Spectrosc.*, vol. 58, no. 12, pp. 1452–1461, 2004.
- [132] J. R. Stetter and J. Li, "Amperometric gas sensors - A review," *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 2, pp. 352–366, 2008.
- [133] E. Bakker and E. Pretsch, "Potentiometric sensors for trace-level analysis," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 24, no. 3 SPEC. ISS., pp. 199–207, 2005.
- [134] A. Bratov, N. Abramova, and A. Ipatov, "Recent trends in potentiometric sensor arrays-A review," *Anal. Chim. Acta*, vol. 678, no. 2, pp. 149–159, 2010.
- [135] B. R. Eggins, "Analytical Techniques in the Science - Chemical Sensor and Biosensor," *John Wiley Sons Lts*, pp. 125–168, 2004.
- [136] P. B. Lippa, L. J. Sokoll, and D. W. Chan, "Immunosensors—principles and applications to clinical chemistry," *Clin. Chim. Acta*, vol. 314, no. 1–2, pp. 1–26, 2001.
- [137] P. D’Orazio, "Biosensors in clinical chemistry," *Clin. Chim. Acta*, vol. 334, no. 1–2, pp. 41–69, 2003.
- [138] A. Chaubey and B. D. Malhotra, "Mediated biosensors," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 17, no. 6–7, pp. 441–456, 2002.
- [139] K. Choong, "World ' s largest Science , Technology & Medicine Open Access book publisher c," *RFID Technol. Secur. Vulnerabilities, Countermeas.*, 2016.
- [140] L. Torsi, M. Magliulo, K. Manoli, and G. Palazzo, "Organic field-effect transistor sensors: a tutorial review," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, no. 22, pp. 8612, 2013.
- [141] D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Vörös, and E. Reimhult, "Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures," *Sensors*, vol. 8, no. 3, pp. 1400–1458, 2008.
- [142] I. Eisele, T. Doll, and M. Burgmair, "Low power gas detection with FET sensors," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 78, no. 1–3, pp. 19–25, 2001.
- [143] E. L. Kalman, A. Löfvendahl, F. Winquist, and I. Lundström, "Classification of complex gas mixtures from automotive leather using an electronic nose," *Anal. Chim. Acta*, vol. 403, no. 1–2, pp. 31–38, 2000.

- [144] Y. Peng, J. Ye, L. Zheng, and K. Zou, "The hydrogen sensing properties of Pt–Pd/reduced graphene oxide based sensor under different operating conditions," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 30, pp. 24880–24888, 2016.
- [145] N. Huo, S. Yang, Z. Wei, S.-S. Li, J.-B. Xia, and J. Li, "Photoresponsive and Gas Sensing Field-Effect Transistors based on Multilayer WS₂ Nanoflakes," *Sci. Rep.*, vol. 4, no. 1, p. 5209, 2015.
- [146] G. Neri, "Thin 2D: The New Dimensionality in Gas Sensing," *Chemosensors*, vol. 5, no. 3, p. 21, 2017.
- [147] J. A. Covington, J. W. Gardner, D. Briand, and N. F. De Rooij, "A polymer gate FET sensor array for detecting organic vapours," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 77, no. 1–2, pp. 155–162, 2001.
- [148] J. V. Hatfield, J. A. Covington, and J. W. Gardner, "GasFETs incorporating conducting polymers as gate materials," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 65, no. 1, pp. 253–256, 2000.
- [149] K. W. Kao, M. C. Hsu, Y. H. Chang, S. Gwo, and J. Andrew Yeh, "A Sub-ppm acetone gas sensor for diabetes detection using 10 nm thick ultrathin InN FETs," *Sensors (Switzerland)*, vol. 12, no. 6, pp. 7157–7168, 2012.
- [150] Y.-F. Sun, S.-B. Liu, F.-L. Meng, J.-Y. Liu, Z. Jin, L.-T. Kong, and J.-H. Liu, "Metal Oxide Nanostructures and Their Gas Sensing Properties: A Review," *Sensors*, vol. 12, no. 3, pp. 2610–2631, 2012.
- [151] H. Bai and G. Shi, "Gas Sensors Based on Conducting Polymers," *Sensors*, vol. 7, pp. 267–307, 2007.
- [152] B. Lakard, S. Phanie Carquigny, O. Segut, T. Patois, S. Lakard, S. Carquigny, O. Segut, T. Patois, and S. Lakard, "Gas Sensors Based on Electrodeposited Polymers," *Metals (Basel)*, vol. 5, no. 3, pp. 1371–1386, 2015.
- [153] H. Gabor, "Tutorial Polymer films in sensor applications : a review of present uses and future possibilities Ga," *Sensors Rev.*, vol. 20, no. 2, pp. 98–105, 2006.
- [154] C. Fàbrega, O. Casals, F. Hernández-Ramírez, and J. D. Prades, "A review on efficient self-heating in nanowire sensors: Prospects for very-low power devices," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 256, pp. 797–811, 2018.
- [155] G. Korotcenkov and B. K. Cho, "Metal oxide composites in conductometric gas sensors: Achievements and challenges," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 244, pp. 182–210, 2017.
- [156] A. Dey, "Semiconductor metal oxide gas sensors: A review," *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, vol. 229, no. July 2017, pp. 206–217, 2018.
- [157] F. Li, S. Ruan, N. Zhang, Y. Yin, S. Guo, Y. Chen, H. Zhang, and C. Li, "Synthesis and characterization of Cr-doped WO₃nanofibers for conductometric sensors with high xylene sensitivity," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 265, pp. 355–364, 2018.
- [158] W. Schmid, N. Bârsan, and U. Weimar, "Sensing of hydrocarbons with tin oxide sensors: Possible reaction path as revealed by consumption measurements," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 89, no. 3, pp. 232–236, 2003.
- [159] S. Hamakawa, L. Li, A. Li, and E. Iglesia, "Synthesis and hydrogen permeation properties of membranes based on dense thin films," *Solid State Ionics*, vol. 148, no. 1–2, pp. 71–81, 2002.
- [160] W. H. Tao and C. H. Tsai, "H₂S sensing properties of noble metal doped WO₃ thin film sensor fabricated by micromachining," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 81, no. 2–3, pp. 237–247,

2002.

- [161] G. Dai, "A study of the sensing properties of thin film sensor to trimethylamine," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 53, no. 1–2, pp. 8–12, 1998.
- [162] M. Righettoni, A. Tricoli, S. Gass, A. Schmid, A. Amann, and S. E. Pratsinis, "Breath acetone monitoring by portable Si:WO₃ gas sensors," *Anal. Chim. Acta*, vol. 738, pp. 69–75, 2012.
- [163] L. Wang, K. Kalyanasundaram, M. Stanacevic, and P. Gouma, "Nanosensor Device for Breath Acetone Detection," *Sens. Lett.*, vol. 8, no. 5, pp. 709–712, 2010.
- [164] G. Neri, A. Bonavita, G. Micali, and N. Donato, "Design and development of a breath acetone MOS sensor for ketogenic diets control," *IEEE Sens. J.*, vol. 10, no. 1, pp. 131–136, 2010.
- [165] X. J. Wang, W. Wang, and Y. L. Liu, "Enhanced acetone sensing performance of Au nanoparticles functionalized flower-like ZnO," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 168, pp. 39–45, 2012.
- [166] M. M. Rahman, S. Bahadar Khan, A. Jamal, M. Faisal, and A. M. Asiri, "Fabrication of highly sensitive acetone sensor based on sonochemically prepared as-grown Ag₂O nanostructures," *Chem. Eng. J.*, vol. 192, pp. 122–128, 2012.
- [167] H. Shan, C. Liu, L. Liu, S. Li, L. Wang, X. Zhang, X. Bo, and X. Chi, "Highly sensitive acetone sensors based on La-doped α -Fe₂O₃ nanotubes," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 184, no. 3, pp. 243–247, 2013.
- [168] A. Galdikas, A. Mironas, and A. Šetkus, "Copper-doping level effect on sensitivity and selectivity of tin oxide thin-film gas sensor," *Sensors and Actuators, B: Chemical*, vol. 26, no. 1–3, pp. 29–32, 1995.
- [169] H. Steffes, C. Imawan, F. Solzbacher, and E. Obermeier, "Enhancement of NO₂ sensing properties of In₂O₃ -based thin Films using an Au or Ti surface modification," *Sensors Actuators B*, vol. 78, no. 2, pp. 106–112, 2001.
- [170] M. Saha, A. Banerjee, A. K. Halder, J. Mondal, A. Sen, and H. S. Maiti, "Effect of alumina addition on methane sensitivity of tin dioxide thick films," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 79, no. 2–3, pp. 192–195, 2001.
- [171] T. Xiao, X. Y. Wang, Z. H. Zhao, L. Li, L. Zhang, H. C. Yao, J. S. Wang, and Z. J. Li, "Highly sensitive and selective acetone sensor based on C-doped WO₃ for potential diagnosis of diabetes mellitus," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 199, pp. 210–219, 2014.
- [172] P. Corcoran, "Electronic odour sensing systems," *Electron. Commun. Eng. J.*, vol. 5, no. 5, pp. 303, 1993.
- [173] M. Penza, G. Cassano, F. Tortorella, and G. Zaccaria, "Classification of food, beverages and perfumes by WO₃ thin-film sensors array and pattern recognition techniques," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 73, no. 1, pp. 76–87, 2001.
- [174] G. Bidan, "Electroconducting conjugated polymers: New sensitive matrices to build up chemical or electrochemical sensors. A review," *Sensors Actuators B. Chem.*, vol. 6, no. 1–3, pp. 45–56, 1992.
- [175] R. Ansari, "Polypyrrole Conducting Electroactive Polymers: Synthesis and Stability Studies," *CODEN ECJHAO E-Journal Chem.*, vol. 3, no. 4, pp. 973–994, 2006.
- [176] S. Hamilton, M. J. Hephher, and J. Sommerville, "Polypyrrole materials for detection and discrimination of volatile organic compounds," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 107, no. 1

- SPEC. ISS., pp. 424–432, 2005.
- [177] P. N. Bartlett and S. K. Ling-Chung, “Conducting polymer gas sensors part II: response of polypyrrole to methanol vapour,” *Sensors and Actuators*, vol. 19, no. 2, pp. 141–150, 1989.
- [178] M. Babaei and N. Alizadeh, “Methanol selective gas sensor based on nano-structured conducting polypyrrole prepared by electrochemically on interdigital electrodes for biodiesel analysis,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 183, pp. 617–626, 2013.
- [179] T. Patois, J.-B. Sanchez, F. Berger, J.-Y. Rauch, P. Fievet, and B. Lakard, “Ammonia gas sensors based on polypyrrole films: Influence of electrodeposition parameters,” *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 171, pp. 431–439, 2012.
- [180] S. T. Navale, A. T. Mane, M. A. Chougule, R. D. Sakhare, S. R. Nalage, and V. B. Patil, “Highly selective and sensitive room temperature NO₂ gas sensor based on polypyrrole thin films,” *Synth. Met.*, vol. 189, no. 2, pp. 94–99, 2014.
- [181] J. B. Yu, H. G. Byun, M. S. So, and J. S. Huh, “Analysis of diabetic patient’s breath with conducting polymer sensor array,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 108, no. 1–2 SPEC. ISS., pp. 305–308, 2005.
- [182] J. S. Do and S. H. Wang, “On the sensitivity of conductimetric acetone gas sensor based on polypyrrole and polyaniline conducting polymers,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 185, pp. 39–46, 2013.
- [183] L. Wang, H. Huang, S. Xiao, D. Cai, Y. Liu, B. Liu, D. Wang, C. Wang, H. Li, Y. Wang, Q. Li, and T. Wang, “Enhanced Sensitivity and Stability of Room-Temperature NH₃ Sensors Using Core–Shell CeO₂ Nanoparticles@Cross-linked PANI with p–n Heterojunctions,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 6, no. 16, pp. 14131–14140, 2014.
- [184] J. H. Cho, J. B. Yu, J. S. Kim, S. O. Sohn, D. D. Lee, and J. S. Huh, “Sensing behaviors of polypyrrole sensor under humidity condition,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 108, no. 1–2 SPEC. ISS., pp. 389–392, 2005.
- [185] S. T. McGovern, G. M. Spinks, and G. G. Wallace, “Micro-humidity sensors based on a processable polyaniline blend,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 107, no. 2, pp. 657–665, 2005.
- [186] S. Brady, K. T. Lau, W. Megill, G. G. Wallace, and D. Diamond, “The development and characterisation of conducting polymeric-based sensing devices,” *Synth. Met.*, vol. 154, no. 1–3, pp. 25–28, 2005.
- [187] M. S. Silverstein, H. Tai, A. Sergienko, Y. Lumelsky, and S. Pavlovsky, “PolyHIPE: IPNs, hybrids, nanoscale porosity, silica monoliths and ICP-based sensors,” *Polymer (Guildf.)*, vol. 46, no. 17, pp. 6682–6694, 2005.
- [188] R. Tongpool and S. Yoriya, “Kinetics of nitrogen dioxide exposure in lead phthalocyanine sensors,” *Thin Solid Films*, vol. 477, no. 1–2, pp. 148–152, 2005.
- [189] G. K. Prasad, T. P. Radhakrishnan, D. S. Kumar, and M. G. Krishna, “Ammonia sensing characteristics of thin film based on polyelectrolyte templated polyaniline,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 106, no. 2, pp. 626–631, 2005.
- [190] R. Nohria, R. K. Khillan, Y. Su, R. Dikshit, Y. Lvov, and K. Varahramyan, “Humidity sensor based on ultrathin polyaniline film deposited using layer-by-layer nano-assembly,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 114, no. 1, pp. 218–222, 2006.
- [191] M. K. Ram, Ö. Yavuz, V. Lahsangah, and M. Aldissi, “CO gas sensing from ultrathin nano-

- composite conducting polymer film," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 106, no. 2, pp. 750–757, 2005.
- [192] N. E. Agbor, M. C. Petty, and a P. Monkman, "Polyaniline thin films for gas sensing," *Sensors Actuators B*, vol. 28, pp. 173–179, 1995.
- [193] E. Stussi, S. Cella, G. Serra, and G. S. Venier, "Fabrication of conducting polymer patterns for gas sensing by a dry technique," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 4, no. 1, pp. 27–33, 1996.
- [194] L. Ruangchuay, A. Sirivat, and J. Schwank, "Selective conductivity response of polypyrrole-based sensor on flammable chemicals," *React. Funct. Polym.*, vol. 61, no. 1, pp. 11–22, 2004.
- [195] H. G. O. Sandberg, T. G. Bäcklund, R. Österbacka, S. Jussila, T. Mäkelä, and H. Stubb, "Applications of an all-polymer solution-processed high-performance, transistor," *Synth. Met.*, vol. 155, no. 3, pp. 662–665, 2005.
- [196] G. Lu, L. Qu, and G. Shi, "Electrochemical fabrication of neuron-type networks based on crystalline oligopyrene nanosheets," *Electrochim. Acta*, vol. 51, no. 2, pp. 340–346, 2005.
- [197] J. Reemts, J. Parisi, and D. Schlettwein, "Electrochemical growth of gas-sensitive polyaniline thin films across an insulating gap," *Thin Solid Films*, vol. 466, no. 1–2, pp. 320–325, 2004.
- [198] V. Guidi, M. A. Butturi, M. C. Carotta, B. Cavicchi, M. Ferroni, C. Malagù, G. Martinelli, D. Vincenzi, M. Sacerdoti, and M. Zen, "Micro-gas-sensor with conducting polymers," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 84, no. 1, pp. 72–77, 2002.
- [199] P. C. Iekha, E. Subramanian, and D. P. Padiyan, "Electrodeposition of polyaniline thin films doped with dodeca tungstophosphoric acid: Effect on annealing and vapor sensing," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 122, no. 1, pp. 274–281, 2007.
- [200] C. Van Tuan, M. A. Tuan, N. Van Hieu, and T. Trung, "Electrochemical synthesis of polyaniline nanowires on Pt interdigitated microelectrode for room temperature NH₃ gas sensor application," *Curr. Appl. Phys.*, vol. 12, no. 4, pp. 1011–1016, 2012.
- [201] D. U. Kim and B. Yoo, "A novel electropolymerization method for Ppy nanowire-based NH₃ gas sensor with low contact resistance," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 160, no. 1, pp. 1168–1173, 2011.
- [202] L. Al-Mashat, C. Debiemme-Chouvy, S. Borensztajn, and W. Wlodarski, "Electropolymerized polypyrrole nanowires for hydrogen gas sensing," *J. Phys. Chem. C*, vol. 116, no. 24, pp. 13388–13394, 2012.
- [203] Z. Deng, D. C. Stone, and M. Thompson, "Characterization of polymer films of pyrrole derivatives for chemical sensing by cyclic voltammetry, X-ray photoelectron spectroscopy and vapour sorption studies.," *Analyst*, vol. 122, no. 10, pp. 1129–38, 1997.
- [204] Z. Deng, D. C. Stone, and M. Thompson, "Selective detection of aroma components by acoustic wave sensors coated with conducting polymer films," *Analyst*, vol. 121, no. 5, pp. 671–679, 1996.
- [205] B. Vercelli, S. Zecchin, N. Comisso, G. Zotti, A. Berlin, E. Dalcanale, and L. Groenendaal, "Solvoconductivity of polyconjugated polymers: The roles of polymer oxidation degree and solvent electrical permittivity," *Chem. Mater.*, vol. 14, no. 11, pp. 4768–4774, 2002.
- [206] M. Krondak, G. Broncová, S. Anikin, A. Merz, and V. M. Mirsky, "Chemosensitive properties of poly-4,4'-dialkoxy-2,2'-bipyrroles," *J. Solid State Electrochem.*, vol. 10, no. 3, pp. 185–191, 2006.

- [207] Kadish, Karl M., Kevin M. Smith, and Roger Guilard, eds. *The Porphyrin Handbook: Inorganic, organometallic and coordination chemistry*. Vol. 3. Elsevier, 2000.
- [208] D. Campbell and R. A. Collins, "A study of the interaction between nitrogen dioxide and lead phthalocyanine using electrical conduction and optical absorption," *Thin Solid Films*, vol. 295, no. 1–2, pp. 277–282, 1997.
- [209] T. Basova, E. Kol'tsov, A. K. Ray, A. K. Hassan, A. G. Gürek, and V. Ahsen, "Liquid crystalline phthalocyanine spun films for organic vapour sensing," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 113, no. 1, pp. 127–134, 2006.
- [210] R. M. Reis, R. B. Valim, R. S. Rocha, A. S. Lima, P. S. Castro, M. Bertotti, and M. R. V Lanza, "The use of copper and cobalt phthalocyanines as electrocatalysts for the oxygen reduction reaction in acid medium," *Electrochim. Acta*, vol. 139, pp. 1–6, 2014.
- [211] M. Bouvet, "Phthalocyanine-based field-effect transistors as gas sensors," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 384, no. 2, pp. 366–373, 2006.
- [212] F. I. Bohrer, A. Sharoni, C. Colesniuc, J. Park, I. K. Schuller, A. C. Kummel, and W. C. Trogler, "Gas sensing mechanism in chemiresistive cobalt and metal-free phthalocyanine thin films," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, no. 17, pp. 5640–5646, 2007.
- [213] F. I. Bohrer, C. N. Colesniuc, J. Park, M. E. Ruidiaz, I. K. Schuller, A. C. Kummel, and W. C. Trogler, "Comparative gas sensing in cobalt, nickel, copper, zinc, and metal-free phthalocyanine chemiresistors," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 2, pp. 478–485, 2009.
- [214] J. Spadavecchia, G. Ciccarella, and R. Rella, "Optical characterization and analysis of the gas/surface adsorption phenomena on phthalocyanines thin films for gas sensing application," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 106, no. 1 SPEC. ISS., pp. 212–220, 2005.
- [215] S. K. H??m??l??inen, M. Stepanova, R. Drost, P. Liljeroth, J. Lahtinen, and J. Sainio, "Self-assembly of cobalt-phthalocyanine molecules on epitaxial graphene on Ir(111)," *J. Phys. Chem. C*, vol. 116, no. 38, pp. 20433–20437, 2012.
- [216] Y. Sadaoka, T. A. Jones, G. S. Revell, and W. G??pel, "Effects of morphology on NO₂ detection in air at room temperature with phthalocyanine thin films," *J. Mater. Sci.*, vol. 25, no. 12, pp. 5257–5268, 1990.
- [217] K. C. Ho and Y. H. Tsou, "Chemiresistor-type NO gas sensor based on nickel phthalocyanine thin films," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 77, no. 1–2, pp. 253–259, 2001.
- [218] C. Nguyen Van and K. Potje-Kamloth, "Electrical and NO_x gas sensing properties of metallophthalocyanine-doped polypyrrole/silicon heterojunctions," *Thin Solid Films*, vol. 392, no. 1, pp. 113–121, 2001.
- [219] T. Sizun, M. Bouvet, and J. M. Suisse, "Humidity effect on ammonia sensing properties of substituted and unsubstituted cobalt phthalocyanines," *Talanta*, vol. 97, pp. 318–324, 2012.
- [220] A. Sahki, A. Larbi, and M. C. Boudiaf, "Conductivity modeling of gas sensors based on copper phthalocyanine thin films Modélisation de la conductivité de capteurs de gaz à base de couches minces de phtalocyanine de cuivre," vol. 27, pp. 18–27, 2017.
- [221] D. C. Tiwari, R. Sharma, K. D. Vyas, M. Boopathi, V. V. Singh, and P. Pandey, "Electrochemical incorporation of copper phthalocyanine in conducting polypyrrole for the sensing of DMMP," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 151, no. 1, pp. 256–264, 2010.
- [222] T. Patois, J. B. Sanchez, F. Berger, P. Fievet, O. Segut, V. Moutarlier, M. Bouvet, and B. Lakard, "Elaboration of ammonia gas sensors based on electrodeposited polypyrrole - Cobalt

- phthalocyanine hybrid films," *Talanta*, vol. 117, pp. 45–54, 2013.
- [223] T. Sizun, T. Patois, M. Bouvet, and B. Lakard, "Microstructured electrodeposited polypyrrole–phthalocyanine hybrid material, from morphology to ammonia sensing," *J. Mater. Chem.*, vol. 22, no. 48, 2012.
- [224] Z. Odabaş, A. Altındal, A. R. Özkaya, B. Salih, and Ö. Bekaroğlu, "Novel ball-type homo- and hetero-dinuclear phthalocyanines with four 1,1'-methylenedipthalen-2-ol bridges: Synthesis and characterization, electrical and gas sensing properties and electrocatalytic performance towards oxygen reduction," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 145, no. 1, pp. 355–366, 2010.
- [225] Y. Çimen, E. Ermiş, F. Dumludağ, A. R. Özkaya, B. Salih, and Ö. Bekaroğlu, "Synthesis, characterization, electrochemistry and VOC sensing properties of novel ball-type dinuclear metallophthalocyanines," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 202, pp. 1137–1147, 2014.
- [226] E. Kaki, A. R. Özkaya, A. Altındal, B. Salih, and Ö. Bekaroğlu, "Synthesis, characterization, electrochemistry and VOC sensing properties of novel metallophthalocyanines with four cyclohexyl-phenoxyphthalonitrile groups," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 188, pp. 1033–1042, 2013.
- [227] S. Altun, A. Altındal, A. Riza Özkaya, M. Bulut, and Ö. Bekaroğlu, "Synthesis, characterization, electrochemical and CO₂ sensing properties of novel mono and ball-type phthalocyanines with four phenolphthalein units," *Tetrahedron Lett.*, vol. 49, no. 29–30, pp. 4483–4486, 2008.
- [228] S. Cho, O. S. Kwon, S. A. You, and J. Jang, "Shape-controlled polyaniline chemiresistors for high-performance DMMP sensors: effect of morphologies and charge-transport properties," *J. Mater. Chem. A*, vol. 1, no. 18, p. 5679, 2013.
- [229] M. D. Shirsat, M. A. Bangar, M. A. Deshusses, N. V. Myung, and A. Mulchandani, "Polyaniline nanowires-gold nanoparticles hybrid network based chemiresistive hydrogen sulfide sensor," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 94, no. 8, 2009.
- [230] T. Zhang, M. B. Nix, B. Y. Yoo, M. A. Deshusses, and N. V. Myung, "Electrochemically functionalized single-walled carbon nanotube gas sensor," *Electroanalysis*, vol. 18, no. 12, pp. 1153–1158, 2006.
- [231] M. M. Rana, D. S. Ibrahim, M. R. Mohd Asyraf, S. Jarin, and A. Tomal, "A review on recent advances of CNTs as gas sensors," *Sens. Rev.*, vol. 37, no. 2, pp. 127–136, 2017.
- [232] M. Y. Lone, A. Kumar, N. Ansari, S. Husain, M. Zulfequar, R. C. Singh, and M. Husain, "Enhancement of sensor response of as fabricated SWCNT sensor with gold decorated nanoparticles," *Sensors Actuators, A Phys.*, vol. 274, pp. 85–93, 2018.
- [233] X. Xu, J. Wang, and Y. Long, "Zeolite-based Materials for Gas Sensors," *Sensors*, vol. 6, no. 12, pp. 1751–1764, 2006.
- [234] Baerlocher, Ch, Lynne B. McCusker, and David H. Olson. *Atlas of zeolite framework types*. Elsevier, 2007.
- [235] B. M. Abu-Zied, W. Schwieger, and A. Unger, "Nitrous oxide decomposition over transition metal exchanged ZSM-5 zeolites prepared by the solid-state ion-exchange method," *Appl. Catal. B Environ.*, vol. 84, no. 1–2, pp. 277–288, 2008.
- [236] M. Akgül, A. Karabakan, O. Acar, and Y. Yürüm, "Removal of silver (I) from aqueous solutions with clinoptilolite," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 94, no. 1–3, pp. 99–104, 2006.
- [237] K. Alberti and F. Fetting, "Zeolites as sensitive materials for dielectric gas sensors," *Sensors*

- Actuators B. Chem.*, vol. 21, no. 1, pp. 39–50, 1994.
- [238] G. P. Barbosa, H. S. Debone, P. Severino, E. B. Souto, and C. F. Da Silva, "Design and characterization of chitosan/zeolite composite films - Effect of zeolite type and zeolite dose on the film properties," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 60, pp. 246–254, 2016.
- [239] A. Guzmán-Vargas, G. Delahay, and B. Coq, "Catalytic decomposition of N_2O and catalytic reduction of N_2O and $N_2O + NO$ by NH_3 in the presence of O_2 over Fe-zeolite," *Appl. Catal.*, vol. 42, pp. 369–379, 2003.
- [240] R. Joyner and M. Stockenhuber, "Preparation, Characterization, and Performance of Fe-ZSM-5 Catalysts," *J. Phys. Chem. B*, vol. 103, pp. 5963–5976, 1999.
- [241] F. Kapteijn, G. Mul, and J. a Moulijn, "Highly active SO_2 -resistant ex-framework FeMFI catalysts for direct N_2O decomposition," vol. 35, pp. 227–234, 2002.
- [242] Z. Li and M. Flytzani-stephanopoulos, "Selective catalytic reduction of nitric oxide by methane over cerium and silver ion-exchanged ZSM-5 zeolites," *Appl. Catal. A Gen.*, vol. 165, pp. 15–34, 1997.
- [243] D. H. Olson, G. T. Kokotailo, S. L. Lawton, and W. M. Meier, "Crystal structure and structure-related properties of ZSM-5," *J. Phys. Chem.*, vol. 85, no. 15, pp. 2238–2243, 1981.
- [244] H. Xie, Q. D. Yang, X. Sun, T. Yu, J. Zhou, and Y. Huang, "Gas sensors based on nanosized-zeolite films to identify dimethylmethylphosphonate," *Sens. Mater.*, vol. 17, no. 1, pp. 21–28, 2005.
- [245] N. Densakulprasert, L. Wannatong, D. Chotpattananont, P. Hiamtup, A. Sirivat, and J. Schwank, "Electrical conductivity of polyaniline/zeolite composites and synergetic interaction with CO ," *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, vol. 117, no. 3, pp. 276–282, 2005.
- [246] C. Chuapradit, L. R. Wannatong, D. Chotpattananont, P. Hiamtup, A. Sirivat, and J. Schwank, "Polyaniline/zeolite LTA composites and electrical conductivity response towards CO ," *Polymer (Guildf)*, vol. 46, no. 3, pp. 947–953, 2005.
- [247] H. Huang, J. Zhou, S. Chen, L. Zeng, and Y. Huang, "A highly sensitive QCM sensor coated with Ag^+ -ZSM-5 film for medical diagnosis," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 101, no. 3, pp. 316–321, 2004.
- [248] Y. Zou, C. Xiang, L. X. Sun, and F. Xu, "Glucose biosensor based on electrodeposition of platinum nanoparticles onto carbon nanotubes and immobilizing enzyme with chitosan- SiO_2 sol-gel," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 23, no. 7, pp. 1010–1016, 2008.
- [249] B. Kumar, M. Castro, and J. F. Feller, "Controlled conductive junction gap for chitosan-carbon nanotube quantum resistive vapour sensors," *J. Mater. Chem.*, vol. 22, no. 21, p. 10656, 2012.
- [250] Y. Shang, X. Wang, E. Xu, C. Tong, and J. Wu, "Optical ammonia gas sensor based on a porous silicon rugate filter coated with polymer-supported dye," *Anal. Chim. Acta*, vol. 685, no. 1, pp. 58–64, 2011.
- [251] M. M. Ayad, N. Salahuddin, and I. M. Minisy, "Detection of some volatile organic compounds with chitosan-coated quartz crystal microbalance," *Des. Monomers Polym.*, vol. 17, no. 8, pp. 795–802, 2014.

- [252] T. I. Nasution, I. Nainggolan, S. D. Hutagalung, K. R. Ahmad, and Z. A. Ahmad, "The sensing mechanism and detection of low concentration acetone using chitosan-based sensors," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 177, pp. 522–528, 2013.

Chapitre III : Fabrication du capteur de gaz, développement de la plateforme d'analyse des gaz, et modélisation des paramètres de mesure

I. Introduction

Pour le développement du capteur de gaz dans le cadre du projet Hearten, toute une plateforme de micro et nano-biotechnologie de laboratoire a été mise en oeuvre pour l'utilisation des microélectrodes, la caractérisation de leur surface, la fabrication des couches sensibles et l'analyse de la réponse du capteur. Avant d'aborder en détail les étapes de la fabrication du capteur et de présenter les techniques de détection mises en oeuvre, ce chapitre sera tout d'abord axé sur la présentation d'une vue globale du matériel et des appareils de laboratoire qui ont été utilisés au cours de ces travaux. Les techniques de mesure et de caractérisation des surfaces utilisées seront également abordées. Leur principe de fonctionnement sera brièvement évoqué, ces techniques n'ayant pas été développées dans l'état de l'art.

Dans une seconde partie, nous aborderons la plateforme d'analyse de gaz que nous avons développé dans le cadre de ces travaux. L'instrumentation utilisée sera en premier lieu évoquée, puis nous axerons notre développement sur la fabrication du capteur de gaz.

On clôturera ce chapitre par la présentation des résultats de modélisation et de caractérisation du transducteur conçu. Dernière étape de la chaîne de fabrication du capteur, elle nous permet de valider son fonctionnement en vue d'une fonctionnalisation pour la détection de *VOCs* ciblés comme l'acétone.

II. L'environnement des mesures analytiques et électrochimiques

II.1. Les mesures électrochimiques

II.1.1. Le matériel de laboratoire

L'ensemble des techniques électrochimiques utilisées pour la fonctionnalisation du capteur de gaz se base sur l'utilisation d'une cellule électrochimique à trois électrodes : une électrode de référence (*RE*) Ag/AgCl ou calomel saturé, une contre-électrode en platine (*CE*) et une électrode de travail en or (*Working Electrode WE*), comme le montre la Figure III-1.

Les électrodes de référence et les contre-électrodes ont été achetées chez la société *Radiometer*. Des macroélectrodes d'or carrées (1 cm X 1.5 cm) ont été utilisées au début de nos travaux afin d'optimiser les protocoles de dépôt des membranes sensibles aux *VOCs*. Ces électrodes sont peu coûteuses, et sont conçues par le Centre National de Microélectronique (*CNM*) de Barcelone, partenaire du projet européen *Hearten*. Elles sont fabriquées sur wafer de silicium par croissance successive de couches de SiO₂ (100 nm), de titane (50 nm), de nickel (50 nm) et enfin d'or (200 nm).



Figure III-1: Photo de la cellule électrochimique, de la macro électrode en or, des électrodes Référence/Contre à gauche Ag/AgCl - à droite calomel saturé

Une cellule en téflon a été conçue spécialement pour l'utilisation des macroélectrodes. Le procédé de montage de la cellule électrochimique est présentée Figure III-2 :

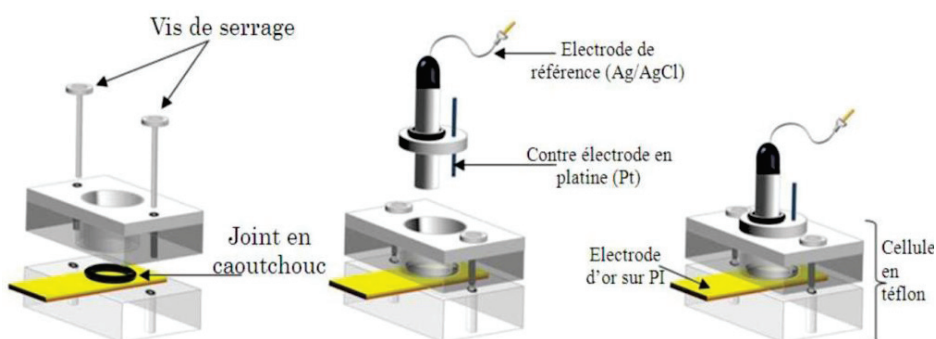


Figure III-2 : Montage de la cellule électrochimique

Cette cellule électrochimique est ensuite connectée à un potentiostat pour des mesures électrochimiques. Le montage électrique équivalent de la configuration à 3 électrodes est représenté en Figure III-3 :

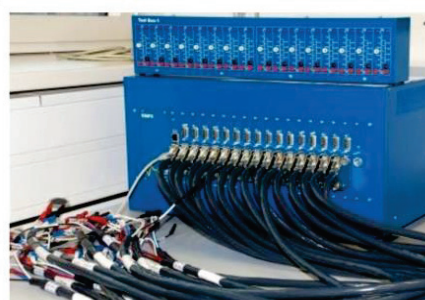
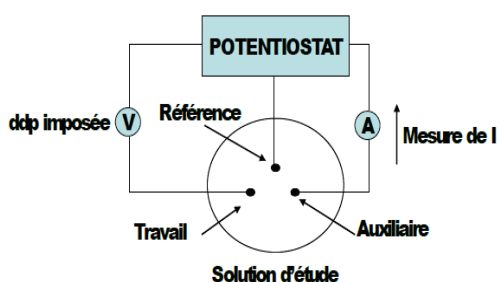


Figure III-3 : a) Circuit équivalent du montage à 3 électrodes – b) Vue du potentiostat VMP3

Le potentiostat à multi-canal 16 entrées (*BioLogic Ec Lab VMP3*) permet d'imposer un potentiel entre l'électrode de travail et l'électrode de référence, puis mesure le courant parcourant la contre-électrode. Ce type de montage permet d'empêcher le passage de fort courant dans l'électrode de référence. Chaque entrée du potentiostat contient une connexion pour une RE, CE et WE. Il permet

d'analyser 16 capteurs en même temps ce qui réduit énormément le temps d'analyses. De plus, il contient des modules bas courant de l'ordre du pA ce qui permet de mesurer des signaux très faibles.

II.1.2. Les techniques de mesure électrochimiques

Le potentiostat est un élément crucial pour la caractérisation chimique des électrodes avant et après fonctionnalisation. Il permet notamment de générer des procédés de mesure comme la chronoampérométrie (CA), la voltamétrie cyclique (CV) ou encore la spectroscopie d'impédance électrochimique.

La CA consiste à mesurer l'évolution temporelle du courant suite à l'application d'un potentiel constant sur l'électrode de travail durant une durée t . Elle est utilisée au cours de nos travaux lors de la fonctionnalisation de l'électrode et sera abordée dans la suite du manuscrit.

La CV est quant à elle basée sur la mesure du courant résultant d'un balayage linéaire en potentiel, dans un intervalle défini à une vitesse de balayage fixée. Plusieurs cycles consécutifs peuvent être exécutés, chacun étant représenté par un tracé du courant enregistré en fonction du potentiel appliqué. Le graphe obtenu est appelé voltampérogramme. C'est une méthode électrochimique efficace pour caractériser les réactions de transfert d'électrons entre l'électrode de travail et l'électrolyte. Elle permet notamment de visualiser les propriétés d'oxydoréduction d'espèces électroactives en solution ou encore de composés chimiques présents à la surface de l'électrode.

Cette technique a été utilisée dans le cadre de cette thèse pour contrôler l'état de la surface de l'électrode, pour sa fonctionnalisation et la caractérisation de la membrane déposée. La Figure III-4 représente le voltampérogramme d'une macroélectrode d'or plongée dans une solution de $[Fe(CN)_6]^{3-}/[Fe(CN)_6]^{4-}$ tamponnée par un buffer de phosphate salin (PBS) (pH=7.4) :

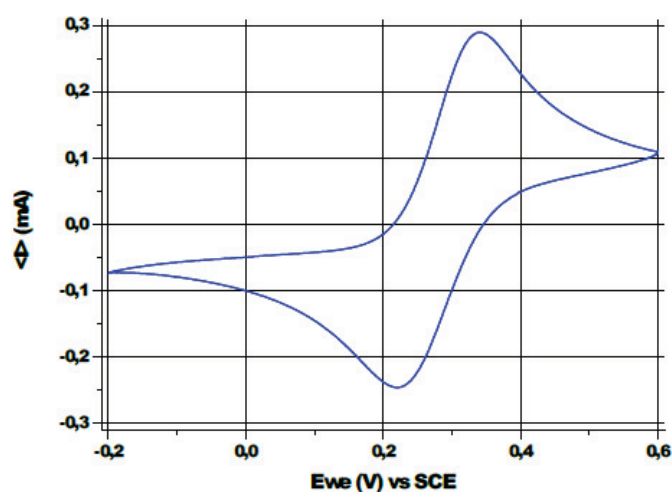


Figure III-4 : Voltampérogramme d'une macroélectrode d'or nue avec une solution de $[Fe(CN)_6]^{3-}/[Fe(CN)_6]^{4-}$ tamponnée avec PBS (pH = 7.4), vitesse de balayage de 50mV/s

Ce couple oxyde/réducteur est utilisé dans nos travaux car les potentiels auxquels apparaissent les pics de courant (0.2V/0.3V) pour une surface d'or sont largement référencés dans la littérature. Par ailleurs, l'application de ces potentiels ne dégrade pas la surface de l'électrode. La double vague visible sur le graphe correspond à l'oxydation et à la réduction des deux espèces du couple à la surface de l'électrode. La valeur de courant mesuré est proportionnelle à la surface accessible aux espèces en solution. On peut donc utiliser cette méthode pour évaluer le blocage d'une surface d'or après dépôt d'une membrane polymérique.

II.1.3. Mesure de conductimétrie par capteurs à IDEs

Le principe de fonctionnement d'un capteur à électrodes interdigitées (IDE) est le même que celui d'un condensateur. En effet, une IDE est plongée dans une solution ionique appelée électrolyte qui est conductrice d'électricité. La présence d'ions, chargés électriquement, assure le caractère conducteur de la solution. La mesure des propriétés conductrices de cette solution est réalisée par une analyse conductimétrique. Son principe s'explique par analogie au fonctionnement d'un condensateur électrique à plaques parallèles. Ce dernier est composé de deux armatures planes, parallèles, de même forme, de surface A et espacées d'une distance d. Lorsqu'on applique un potentiel sur ces plaques, elles se chargent de part et d'autre, ce qui génère un champ électrique interne. La nature de ce champ dépend de la position des plaques. On définit les propriétés électriques du milieu diélectrique placé entre les 2 électrodes planes par la capacité (C) et la conductance (G), représentées Figure III-5 :

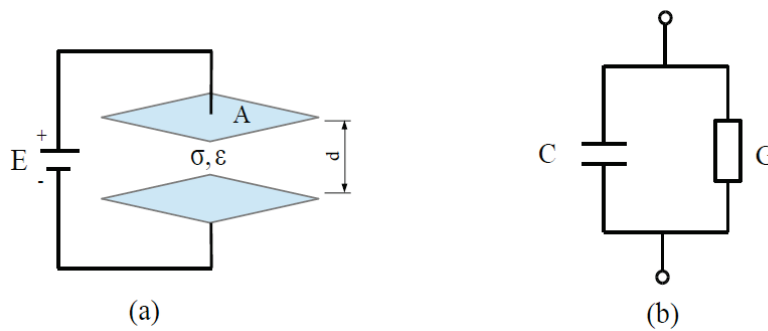


Figure III-5 : a) Schéma de principe de mesure d'un milieu diélectrique – b) circuit électrique équivalent

Ces variables peuvent être déterminées par les équations suivantes :

$$\begin{cases} C = A * C_0 & (1. a) \\ C_0 = \frac{\epsilon_0 * \epsilon_r}{d} & (1. b) \\ G = A * \frac{\sigma}{d} & (1. c) \end{cases}$$

- A : la surface de l'électrode plate (μm^2)
- d : distance entre les électrodes (μm)
- σ : conductivité électrique du milieu (S/m)
- ϵ_0 : permittivité de vide, $\epsilon_0 = 8,8542 \cdot 10^{-6}$ (pF/ μm^2)
- ϵ_r : permittivité relative du milieu
- C_0 : capacité par unité de surface (pF/ μm^2).

La conductivité σ est une grandeur caractéristique du milieu à analyser. Pour un milieu aqueux, elle dépend par exemple de la concentration des ions, de la nature de la solution ionique et de sa température. Le facteur (A/d) défini dépend quant à lui uniquement de la géométrie du capteur, on l'assimile généralement à une constante K, la constante de cellule du capteur. Le champ électrique formé par l'application d'un potentiel sur le capteur est présenté Figure III-6 :

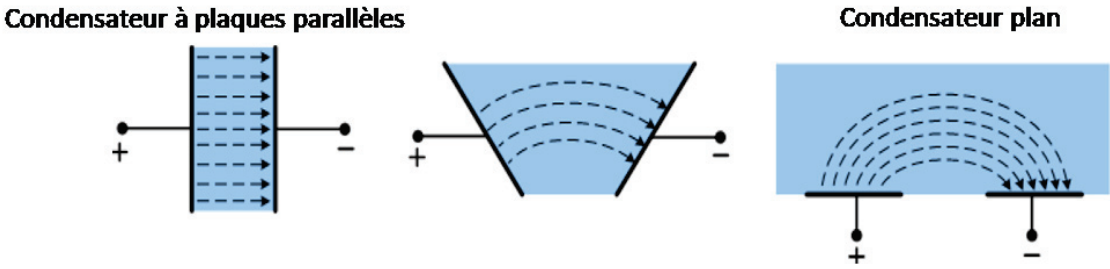


Figure III-6 : Visualisation du champ électrique formé par application d'un potentiel sur le capteur

La géométrie du condensateur influence donc le champ électrique formé. L'ajout d'un analyte dans le milieu analysé vient modifier les lignes de champ formées par le champ électrique. L'instrumentation associée au capteur permet de mesurer la variation du champ électrique (courant circulant dans l'électrode), et par conversion la conductivité du milieu.

On remonte ainsi à la détection de l'analyte en question. Par ailleurs, on s'intéresse dans ces travaux au champ électrique formé dans le cas d'un condensateur plan. Le principe de fonctionnement d'un capteur à IDE est le même que celui d'un condensateur plan. Une IDE est constituée d'un ensemble d'électrodes polarisées positivement et négativement, disposées sous forme de peignes entrelacés comme le montre la Figure III-7 :

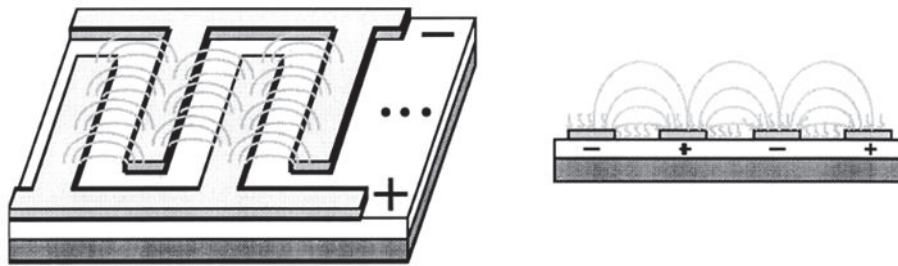


Figure III-7 : Structure d'un capteur à IDEs

Le champ électrique est formé entre l'électrode reliée à la source de tension et celle connectée à la masse. La présence d'un analyte à la surface de l'électrode modifie le champ électrique formé. Le courant parcourant l'électrode se trouve donc affecté par la présence de la molécule cible. La mesure conductimétrique grâce à un capteur à IDEs nous permet donc de détecter la présence d'un analyte dans un milieu liquide ou gazeux par l'intermédiaire du champ électrique formé qui traduit la conductivité du milieu.

L'utilisation de ce type de structure possède plusieurs avantages, elle permet notamment une mesure rapide et approprié pour les opérations en continu. Le capteur est également non-destructif et non-intrusif puisque les échantillons ne sont pas affectés par la mesure. Enfin, la mesure est moins contraignante qu'avec une géométrie de type plaques parallèles puisque seul un coté du capteur est apprêté pour la mesure. Par ailleurs, les choix du métal constituant la μIDE et le choix de ses paramètres géométriques (nombre, longueur, espaces entre les digits ou encore longueur du peigne) permettent de modifier la sensibilité du capteur et de répondre à différentes applications. Ceci sera abordé en détail dans la suite du manuscrite.

II.2. Les appareils de caractérisation du laboratoire

II.2.1. Le microscope à force atomique (Atomic Force Miscroscopy AFM)

L'AFM est une technique de microscopie à champ proche permettant la cartographie à l'échelle nanométrique de surface solide, conductrice ou isolante. Elle est basée sur l'interaction entre un microlevier comportant une pointe de faible rayon de courbure (10 nm) et la surface de l'échantillon. La déflexion de la pointe est suivie par un système optique basé sur la détection par une photodiode 4 cadrans d'un rayon laser réfléchi au dos du micro-levier, comme le montre la Figure III-8 :

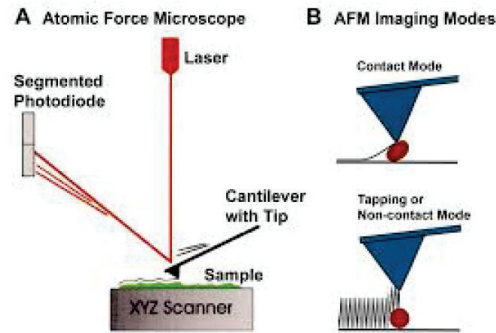


Figure III-8 : Principe de fonctionnement de l'AFM

Deux modes d'utilisation sont possibles. Le mode statique, appelé généralement mode contact, consiste à effectuer un balayage de la surface par déplacement de l'échantillon. La pointe est en contact avec la surface de l'échantillon. L'interaction répulsive qui en résulte permet de remonter à la topologie de la surface. Cette technique est utilisable pour les échantillons résistants et peu rugueux. Le mode dynamique ou « *tapping* » consiste à faire osciller le micro-levier afin que la pointe tape la surface en position basse de façon intermittente. L'étude de la phase et de l'amplitude des oscillations permet de remonter à la topologie de surfaces rugueuses et déformables. L'AFM utilisé au laboratoire développé par *CSI Instrument France* est représenté Figure III-9. Cet équipement est interfacé avec un logiciel permettant l'imagerie et l'asservissement du dispositif. Le système est suspendu dans une cage insonorisée afin de l'isoler des vibrations de l'air et du sol.

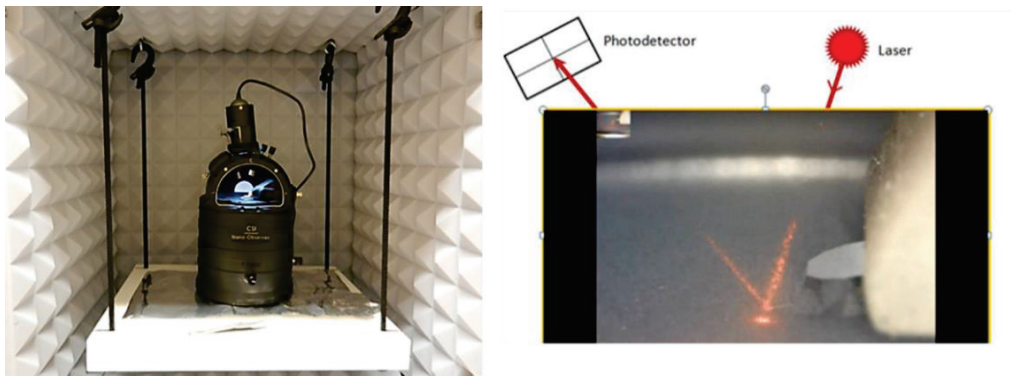


Figure III-9 : Photo de l'équipement CSI Instrument permettant de réaliser des caractérisations AFM dans notre laboratoire

Cette technique a été utilisée pour suivre l'évolution de l'état de surface des microélectrodes à base d'or avant et après dépôt des membranes.

II.2.2. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (Fourier Transform Infrared Spectroscopy FTIR)

La spectroscopie IR est une technique d'analyse permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires. Lors de l'analyse, un rayonnement polychromatique est envoyé sur le matériau.

L'intensité du faisceau transmis est inférieure à celle du faisceau incident, l'échantillon a donc absorbé une partie de ce rayonnement. Le champ électromagnétique du rayonnement interagit avec les charges électriques de la molécule, entraînant une variation du moment dipolaire. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration de la molécule, l'interaction ainsi créée excite la vibration de certaines liaisons et donc l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement correspond à une transition permise entre deux niveaux vibrationnels de la molécule, et dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré. Une bande d'absorption est donc observée sur le spectre à une énergie caractéristique de la liaison et du mouvement de vibration, permettant entre autre de déterminer la présence de fonction sur l'échantillon.

La spectroscopie d'absorption infrarouge peut exploiter deux interactions rayonnement / matière différentes : la transmission et la réflexion. Le plus courant est de déterminer l'absorbance d'un matériau en mesurant l'intensité du rayonnement transmis par rapport à l'intensité du rayonnement incident. Pour cela, il est nécessaire d'avoir des échantillons de faible épaisseur. Ce mode d'analyse est très courant pour les gaz et les liquides. Les matériaux de cette étude étant des électrodes, les analyses en transmission ne peuvent pas être appliquées. Nous avons donc travaillé en réflexion totale atténuée (*Attenuated Total Reflectance – ATR*).

Cette technique nécessite l'utilisation d'un cristal en contact avec l'échantillon à analyser. Le principe de cette technique se base sur la possibilité de générer à l'interface cristal/échantillon une onde dite évanescente dont le champ électrique s'atténue le long de la normale à la surface. Ce champ peut se coupler avec les modes de vibration du matériau et donner lieu à une absorption. La profondeur de pénétration de l'onde évanescente dans l'échantillon dépend entre autre de l'indice de réfraction. Nous avons fait le choix de travailler avec un cristal de Germanium, qui a la particularité d'avoir un fort indice de réfraction ($n=4$). De ce fait, nous limitons la profondeur d'analyse afin de favoriser l'analyse de la surface de notre échantillon.

Le faisceau est produit à partir d'une source de lumière à large bande, contenant l'ensemble du spectre des longueurs d'onde à mesurer. La lumière passe par un interféromètre de Michelson, dont le principe est présenté ci-dessous:

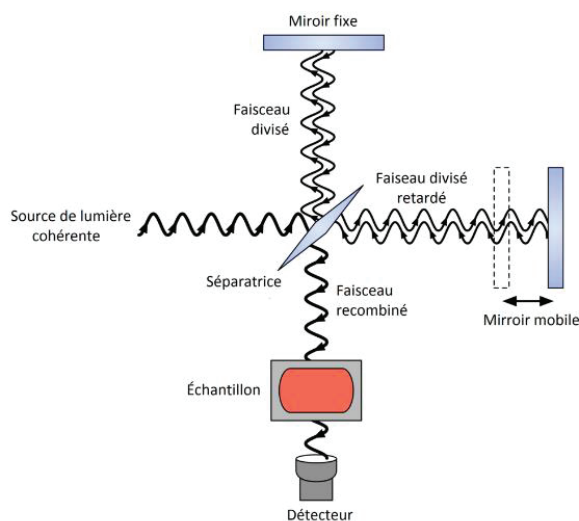


Figure III-10 : Schéma de principe d'un interféromètre de Michelson

Le faisceau IR traverse une séparatrice dont le rôle est de séparer le faisceau en 2 faisceaux d'intensité égale. L'un des faisceaux est dirigé vers un miroir fixe, l'autre se dirige vers un miroir mobile. Les deux faisceaux sont réfléchis et se recombinent au niveau de la séparatrice, ils interfèrent de façon différente selon la différence de distance parcourue par les 2 faisceaux. Les interférences sont dites en phase (ou constructive) si la distance parcourue par les deux faisceaux est identique (ou séparée d'une longueur d'onde). Si le miroir mobile a été déplacé de « d », le chemin optique de ce faisceau émergent est augmenté de $2d$, et les deux faisceaux sont déphasés. Le signal résultant est donc fonction du déplacement « d » et prend le nom d'interférogramme. Par transformation de Fourier, on convertit les données de l'interférogramme afin d'obtenir les spectres traduisant la lumière absorbée en fonction du nombre d'onde.

Conditions d'analyse

Les analyses sont effectuées sur un spectromètre « NEXUS (THERMO – logiciel OMNIC) » équipé d'une source « Global », d'une séparatrice « KBr » et d'un détecteur « DTGS ». Les spectres sont enregistrés en ATR sur cristal de Germanium en monoreflexion à 45° (Accessoire Thunderdome – Spectra Tech). 256 accumulations sont effectuées afin d'obtenir un spectre à une résolution de 4 cm^{-1} .

¹.

II.2.3. Le microscope électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage est un appareil permettant de produire des images haute résolution de la surface d'un échantillon. Il est basé sur le principe des interactions électrons-matière. La Figure III-11 illustre son schéma de principe :

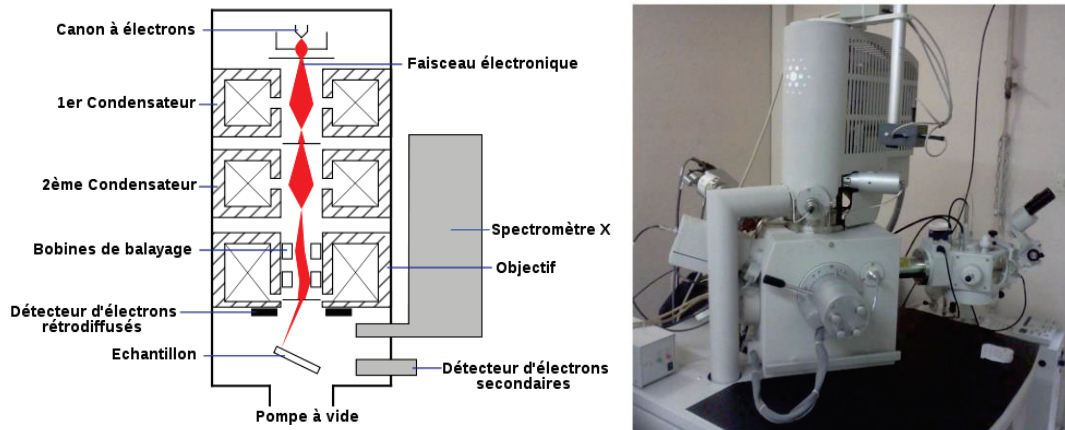


Figure III-11 : Schéma de principe d'un MEB et vue de la plateforme de l'Université Lyon 1

Lorsque le faisceau d'électrons est projeté sur l'échantillon à analyser, l'interaction entre la sonde électronique et l'échantillon génère des électrons secondaires de basse énergie qui sont accélérés vers le détecteur. Chaque impact à la surface de l'échantillon émet un signal électrique dont l'intensité dépend de la nature de l'échantillon et de sa topographie au point considéré. Il est ainsi possible, en balayant le faisceau sur l'échantillon, d'obtenir une cartographie de la zone balayée.

Les tests *MEB* présentés dans ces travaux ont été réalisés sur la plateforme de microstructure de l'université Lyon 1. Il s'agit d'un *MEB FEI Quanta 250 FEG*. Ce *MEB* est équipé d'un système d'analyse spectroscopique par dispersion d'énergie (*Energy Dispersive Spectroscopy EDS*). Cette technologie nous permet d'effectuer une analyse élémentaire de l'échantillon. En effet, l'impact d'un électron primaire à haute énergie sur l'échantillon permet d'exciter ses différentes couches électroniques. Par la suite, la désexcitation génère des rayons X spécifique à l'atome, dont l'analyse permet d'obtenir des informations sur la nature chimique de l'atome. En dispersion d'énergie, la détection des photons X est généralement réalisée par un détecteur constitué d'une diode de cristal de silicium dopé en lithium ou d'un cristal de germanium.

II.2.4. La diffractométrie par rayons X (X-ray Diffraction XRD)

La diffractométrie de rayons X est une technique d'analyse basée sur la diffraction des rayons X par la matière, généralement de type cristalline. On émet un faisceau de rayons X qui, lorsqu'il rencontre une matière cristalline, est renvoyé dans des directions spécifiques. Ces directions sont déterminées par la longueur d'onde des rayons X et par les dimensions et l'orientation du réseau cristallin. En

mesurant les angles et l'intensité des rayons diffractés, on obtient différents paramètres caractéristiques de l'échantillon, comme les dimensions de la maille cristalline ou encore les symétries de la structure cristalline. La position des atomes formant le motif cristallin peut être en partie estimée, ainsi que leur nature, leurs liaisons chimiques, leur agitation thermique et d'autres informations structurales. Les données collectées forment le diffractogramme.

Les analyses sont effectuées sur un diffractomètre *Bruker D8 Advance* et sont réalisées sur la plateforme de diffraction à l'ISA. L'appareil utilisé est présenté Figure III-12 :

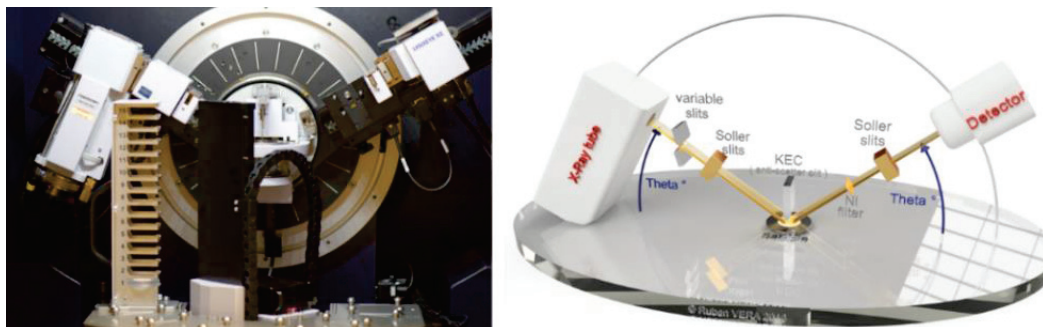


Figure III-12: Diffractomètre Bruker D8 Advance et schéma de principe

Le dispositif est généralement utilisé pour des échantillons de types poudres, et pour la plupart des types de matériaux polycristallins ou amorphes, excluant les monocristaux. La diffraction des raies se produit autour de cônes que le détecteur coupe dans son axe de rotation. La longueur d'onde du rayonnement X utilisé est celle du cuivre, et le faisceau constitue un rectangle de 4-20 mm de côté. Le goniomètre utilisé est dit à géométrie de Bragg-Brentano en Theta-Theta, l'échantillon analysé est maintenu en position horizontale. Le domaine angulaire exploitable s'étend ainsi de 0.5° à 150° en 2θ . Un détecteur *Bruker Lynxeye XE* à dispersion d'énergie avec une ouverture de 3° est utilisé. Par ailleurs, il permet de faire passer une grande quantité d'échantillons, pouvant aller potentiellement jusqu'à 75.

Maintenant que nous avons abordé les différents appareils de caractérisation et techniques électrochimiques qui ont été utilisés au cours de nos travaux, nous allons nous intéresser à l'instrumentation développée pour la réalisation du projet. Les appareils qui vont être présentés constituent la plateforme de mesure d'analytes gazeux conçue pour la détection d'acétone par un capteur à IDEs.

III. La plateforme de détection et d'analyse de VOCs

Les différents éléments composant la plateforme de détection d'analytes gazeux que nous avons conçus sont présentés en Figure III-13. La plateforme sera tout d'abord présentée brièvement, puis nous exposerons les fonctions de chaque module.

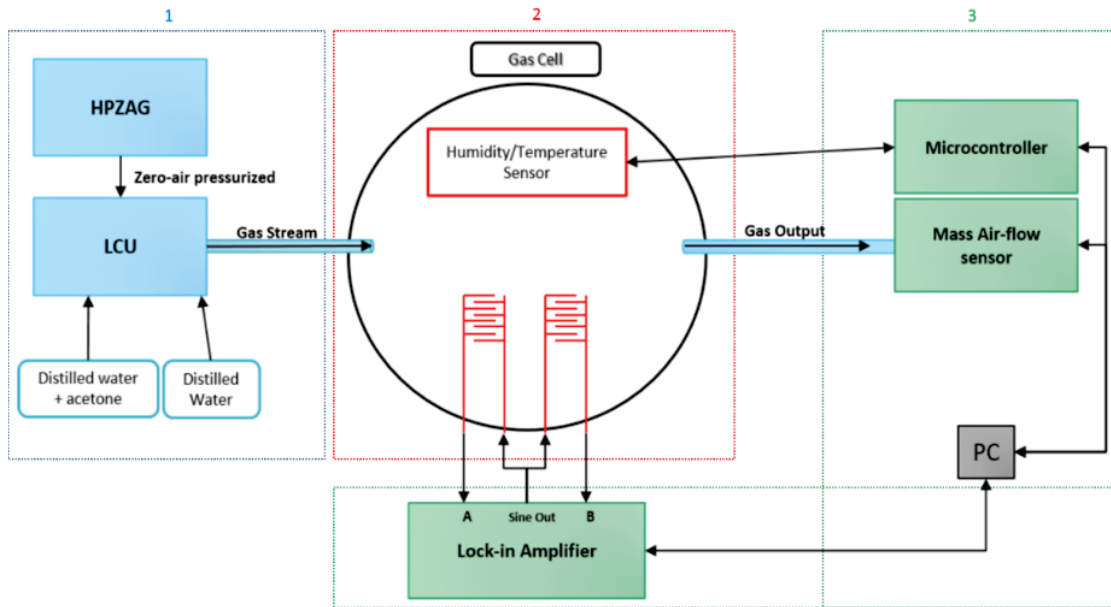


Figure III-13 : Les éléments composant la plateforme de détection des VOCs

La conception de cette plateforme repose sur la réalisation de trois modules de fonctions distinctes :

- Le premier module consiste à générer un flux de gaz, assimilable à l'air expiré par les patients. Il permet de générer un flux de gaz porteur contenant différents analytes gazeux (VOCs) à des concentrations connues, puis de les transférer vers une cellule d'analyse (deuxième module). L'équipement « *liquid Calibration Unit* » (LCU) conçu par la société *Ionicon*, que nous présentons dans la suite de cette section, est utilisé pour la génération des VOCs
- Le second module correspond à la cellule d'analyse. Elle se compose du capteur de gaz conçu lors de nos travaux (μ IDEs modifiées pour la détection de VOCs), ainsi qu'un capteur commercial d'humidité/température nécessaire pour la mesure des paramètres physiques de la cellule de gaz.
- Le dernier module correspond à l'instrumentation permettant de mesurer par conductimétrie la réponse du capteur de gaz soumis aux VOCs via l'appareil « *Lock-In Amplifier* ». L'instrumentation associée au capteur d'humidité est également présente.

III.1. Module de génération du flux de gaz à analyser

III.1.1. Le générateur d'air pur haute pression (High-Pressure Zero-Air Generator HPZAG)

Le *HPZAG*, conçu par la société *Ionicon*, est un système permettant de générer un air filtré de tout *VOCs* à haute pression. L'air généré permet d'alimenter la chambre d'évaporation appelée nébuliseur du *LCU*. Le schéma de fonctionnement du *HPZAG* est présenté Figure III-14 :

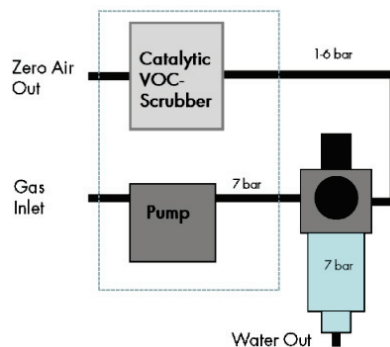


Figure III-14: Schéma de fonctionnement du HPZAG

L'air ambiant est tout d'abord récupéré et pressurisé par un compresseur (*Pump*), puis nettoyé à l'aide d'un convertisseur catalytique (*Catalytic VOC Scrubber*). Par ailleurs, le *HPZAG* permet également de filtrer l'humidité du gaz porteur ainsi formé. L'humidité est tout d'abord condensée puis éjectée instantanément à l'aide d'un capillaire (*Water Out*). Enfin, la pression de sortie est régulée par une valve.

III.1.2. Le LCU

Le *LCU* permet d'évaporer des solutions aqueuses standards dans un flux de gaz. Le flux ainsi formé se compose de différentes molécules à des concentrations bien définies. On l'utilise généralement pour la calibration de systèmes d'analyses de gaz comme le *PTR-MS*. La Figure III-15 présente une vue de face de l'appareil, ainsi qu'un schéma de fonctionnement :

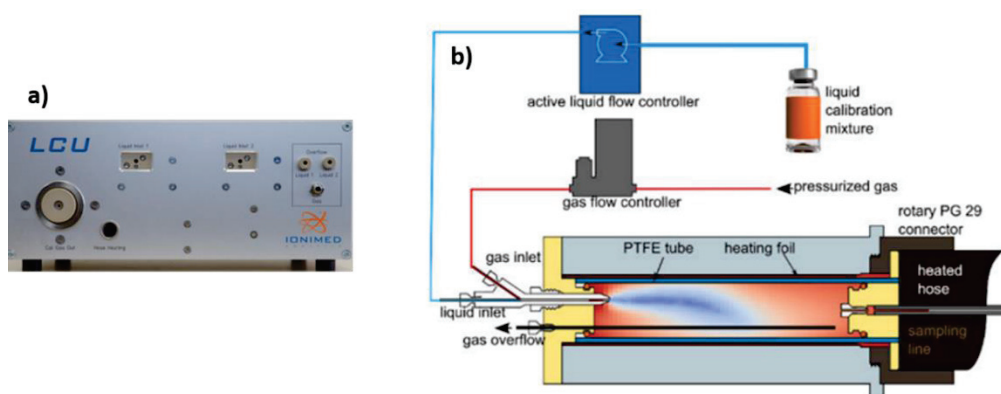


Figure III-15: a) Vue avant du LCU -- b) Schéma de fonctionnement du LCU

Un contrôleur de flux liquide, « *active liquid flow controller* » (*aLFC*) permet de prélever une certaine quantité de liquide issue d'un vial n°1 grâce à une micro-pompe contrôlée. Ce vial contient la solution standard où les *VOCs* à analyser ont été dissous. De la même manière, le gaz porteur haute-pression produit par le *HPZAG* est envoyé dans la chambre d'évaporation grâce à un contrôleur de flux gazeux. L'ensemble est par la suite vaporisé dans le nébuliseur, dont la température est également contrôlée. L'appareil permet ainsi de contrôler le flux de gaz porteur en sortie et sa teneur en *VOCs*.

Par ailleurs, l'équipement permet également de contrôler le taux d'humidité relative du gaz en sortie, grâce à un deuxième *aLFC*. Un vial n°2 contenant uniquement de l'eau distillée est connecté à la pompe n°2. Le prélèvement d'une quantité totale de liquide égale (*aLFC1 + aLFC2*) permet alors de travailler à taux d'humidité relative fixe, tout en faisant varier la concentration de *VOCs* en modifiant le prélèvement de la pompe n°1.

Enfin, un tuyau de transit dont la température est contrôlée permet de transporter le gaz vers la cellule de mesure tout en évitant les problèmes de condensation. Une photo d'ensemble du module permettant la conception du flux de gaz à analyser, ainsi que de l'interface logicielle permettant son pilotage sont présentées en Figure III-16 :

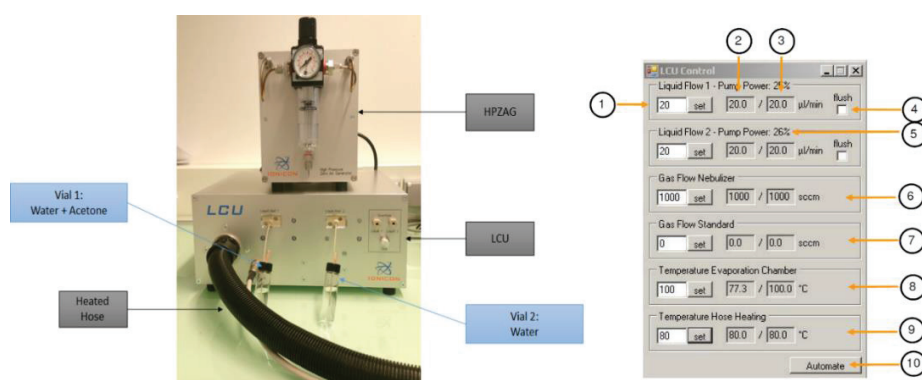


Figure III-16 : Module de conception du gaz à analyser et son interface logicielle

1	Fixer une valeur de prélèvement de la pompe 1
2	Valeur actuelle de la pompe 1
3	Valeur de prélèvement de la pompe 1 fixée
4	Nettoyage de la pompe
5	Puissance de la pompe
6	Valeur du flux gazeux
7	Valeur d'un second flux de gaz externe (optionnel)
8	Température de la chambre d'évaporation
9	Température du tuyau en sortie
10	Appliquer un protocole de mesure

Tableau III-1 : Paramètres de contrôle de l'interface du LCU

Les différents paramètres pouvant être fixés par l'utilisateur de l'interface sont abordés dans le Tableau III-1. Grâce à ce logiciel, on fixe différents paramètres afin d'obtenir la concentration en VOC souhaité en sortie. Pour notre projet nous travaillons principalement avec des solutions d'acétone dissous dans l'eau. La formule permettant de calculer la concentration d'acétone en phase gazeuse généré par le LCU est présentée ci-dessous :

$$[acetone]_{ppb} = C_{ppb} * \frac{F_l}{F_l + F_g}$$

- C : Concentration d'acétone de la solution contenue dans le vial 1 (ppb)
- Fl : Valeur du flux liquide de la pompe 1 (µl/min)
- Fg: Valeur du flux du gaz porteur (sccm)
- Sccm: Standard cubic centimeter (1000 sccm = 1 L)

III.2. Module d'instrumentation

III.2.1. Le capteur de flux gazeux : AWM3300V

Un capteur commercial de flux gazeux est placé en sortie de la cellule de mesure de gaz et permet de vérifier son herméticité. Le système *AWM3300V* conçu par la société *Honeywell* a été choisi car son gabarit de mesure correspond à notre application. On travaille en effet avec un flux de gaz pouvant aller de 0 à 1 L/min.



Figure III-17 : le capteur de flux gazeux AWM3300V

Le capteur est alimenté par une alimentation de paillasse de 10V, et fournit une valeur continue en sortie correspondant au flux de gaz mesuré. Un multimètre numérique permet de mesurer ce potentiel continu. Les informations présentées dans la fiche technique permettent de réaliser la conversion, comme le montre la Figure III-18 :

OUTPUT FLOW VS INTERCHANGEABILITY

AWM3300V			
Press. mBar	Flow sccm	Nom. VDC	Tol. ± VDC
3.40	1000	5.00	0.15
2.90	900	4.90	0.16
2.40	800	4.80	0.17
2.00	700	4.66	0.18
1.60	600	4.42	0.19
1.20	500	4.18	0.20
0.80	400	3.82	0.21
0.54	300	3.41	0.19
0.31	200	2.96	0.17
0.12	100	2.30	0.14
0.00	0	1.00	0.10

AWM3300V
Output Voltage vs Flow

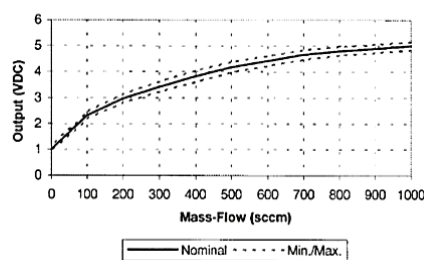


Figure III-18 : Les performances du capteur de flux de gaz

III.2.2. Le « Lock-in amplifieur »

Le « *Lock-in amplifieur* », présenté Figure III-19, est un système très performant permettant de détecter et mesurer des signaux alternatifs de très faible amplitude. Des mesures précises peuvent être réalisées malgré la présence de sources de bruits importantes. Ce système utilise le principe d'une détection sensible à la phase du signal afin d'isoler précisément les composantes du signal en sortie du capteur, à une fréquence et une phase définie. Le bruit à des fréquences différentes de la fréquence de référence est rejeté et n'affecte donc pas les mesures.

Le « *Lock-in Amplifier* » nous permet donc d'analyser la réponse du capteur de gaz grâce à des mesures conductimétriques. Il présente une sortie permettant de générer un signal sinusoïdal d'excitation dont on peut fixer la fréquence et l'amplitude. Une fois le capteur excité, on récupère la réponse du capteur à l'entrée A du « *Lock-In* ». Par ailleurs, il est également possible d'effectuer des mesures conductimétriques différentielles. Une seconde entrée B est connectée au capteur de référence insensible aux VOCs, ce mode de fonctionnement sera décrit en section III.2.2.3.2.



Figure III-19 : Face avant du Lock-In Amplifier

III.2.2.1. La détection sensible à la phase

Cette technique nécessite l'établissement d'un signal de référence. Le capteur de gaz est excité par un signal AC à fréquence fixe produit par le « *Lock-In* ». Ce dernier mesure par la suite la réponse du capteur à la même fréquence. Dans la Figure III-20, le signal de référence généré par le Lock-In est issu d'un signal carré de fréquence $\omega_L : V_L * \sin(\omega_L * t + \theta_{ref})$

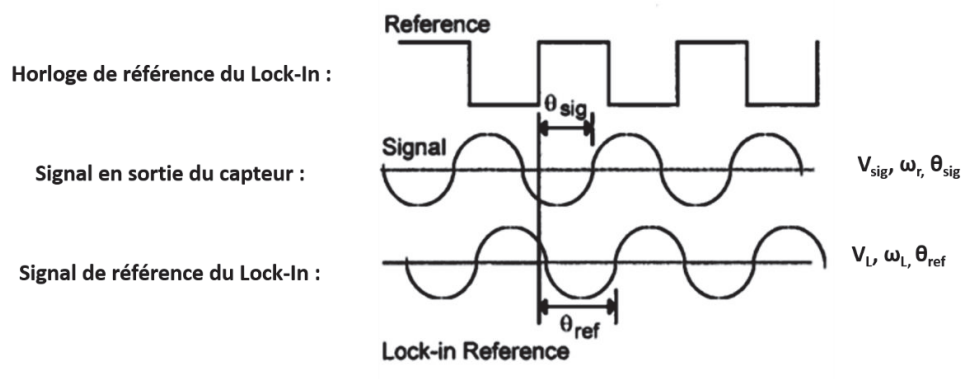


Figure III-20 : Signaux du Lock-In

La réponse du capteur est alors un signal sinusoïdal de la forme suivante : $V_{sig} * \sin(\omega_r * t + \theta_{sig})$.

Le « Lock-in » va amplifier le signal en sortie du capteur et le multiplier par le signal sinusoïdal de référence. C'est ce qu'on appelle la détection sensible à la phase « *phase sensitive detector* » (*PSD*).

Le signal en sortie de la *PSD* est le produit de deux sinus : une des composantes consiste en la différence des fréquences des signaux ($\omega_r - \omega_L$) et l'autre en la somme des fréquences ($\omega_r + \omega_L$).

$$\begin{cases} V_{psd} = V_{sig} * V_L * \sin(\omega_r * t + \theta_{sig}) * \sin(\omega_L * t + \theta_{ref}) \\ V_{psd} = \frac{1}{2} * V_{sig} * V_L * \cos([\omega_r - \omega_L] * t + \theta_{sig} - \theta_{ref}) - \frac{1}{2} * V_{sig} * V_L * \cos([\omega_r + \omega_L] * t + \theta_{sig} + \theta_{ref}) \end{cases}$$

Un filtre passe-bas est placé en sortie de la *PSD* afin de supprimer l'ensemble du signal alternatif. Néanmoins il existe le cas particulier où ($\omega_r = \omega_L$) : la composante représentant la différence de fréquence est alors assimilable à un signal continu *DC*. Le signal en sortie de la *PSD* est donc un signal *DC* proportionnel à l'amplitude du signal :

$$V_{psd} = \frac{1}{2} * V_{sig} * V_L * \cos(\theta_{sig} - \theta_{ref})$$

Il est donc nécessaire que le signal de référence du *Lock-In* soit de même fréquence que le signal initial. Par ailleurs, la différence de phase entre les deux signaux doit être constante au cours du temps. On parle de verrouillage de phase du signal du *Lock-In* par rapport au signal de référence.

Le *Lock-In* utilise ainsi une boucle de verrouillage de phase « *phase-locked-loop* » (*PLL*) afin de générer le signal de référence. Un signal de référence est généralement fourni de manière externe par un oscillateur, résultant en un signal sinusoïdal à une fréquence ω_r et un déphasage fixe θ_{ref} .

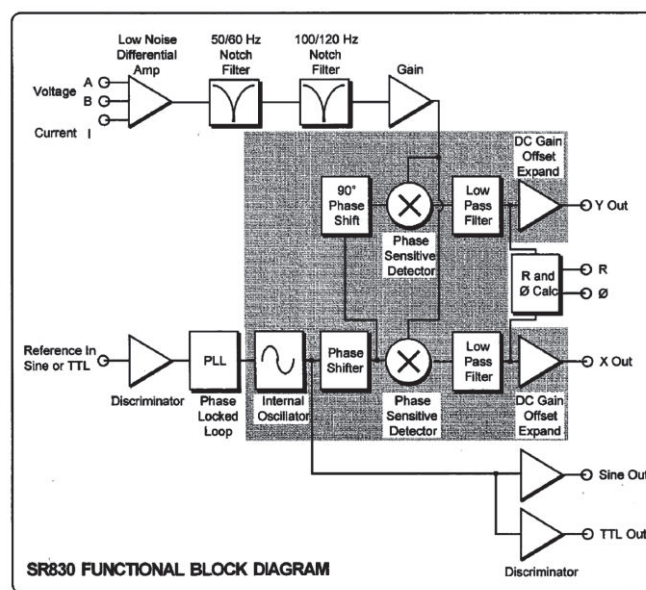


Figure III-21 : Diagramme de block du Lock-In Amplifier

Dans notre cas, nous n'utilisons pas de source externe. L'oscillateur interne est paramétré en tant que générateur de fonction (signal de sortie sinusoïdal paramétrable et synchronisation *TTL*) qui est ainsi toujours verrouillé sur le signal de référence de l'oscillateur.

III.2.2.2. Variables mesurées

Comme nous l'avons vu, le signal en sortie de la *PSD* est proportionnel à :

$$\begin{cases} V_{sig} * \cos \theta \\ \theta = \theta_{sig} - \theta_{ref} \end{cases}$$

Il correspond à la différence de phase entre le signal et l'oscillateur de référence du *Lock-In*. En ajustant θ_{ref} , il est possible de rendre cette différence de phase égale à zéro. On mesure dans ce cas le signal V_{sig} . Inversement, si la différence de phase est de 90° , la sortie sera nulle. Si le *Lock-in* se compose d'une unique *PSD*, on parle alors de verrouillage de phase simple. La dépendance de phase peut être supprimée en ajoutant un deuxième module *PSD*.

Dans le cas d'une deuxième *PSD*, on multiplie le signal en sortie du capteur par le signal issu de l'oscillateur de référence déphasé de 90° : $V_L * \sin(\omega_L + \theta_{ref} + 90^\circ)$. Le signal en sortie du deuxième filtre passe-bas est alors :

$$\begin{cases} V_{psd2} = \frac{1}{2} * V_{sig} * V_L * \sin(\theta_{sig} - \theta_{ref}) \\ V_{psd2} \sim V_{sig} * \sin \theta \end{cases}$$

Le *Lock-in* Amplifier mesure donc deux types de variables, l'une proportionnelle à $\cos\theta$ et l'autre proportionnelle à $\sin\theta$ selon les équations suivantes :

$$\begin{cases} X = V_{sig} * \cos \theta \\ Y = V_{sig} * \sin \theta \end{cases}$$

Ces 2 variables représentent le signal en tant que vecteur relatif à l'oscillateur de référence du *Lock-In*. X est la composante en phase et Y la composante en quadrature :

En calculant la norme du vecteur R, on se soustrait à la dépendance de phase, ce qui donne la formule :

$$R = \sqrt{(X^2 + Y^2)} = V_{sig}$$

R nous permet ainsi d'obtenir l'amplitude du signal en sortie du capteur et ne dépend d'aucun déphasage. Par ailleurs la différence de phase θ peut être mesurée selon l'équation suivante :

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{Y}{X}\right)$$

III.2.2.3. Setup de mesure

III.2.2.3.1. Mesure de conductance de l'électrode par la méthode I-V

Le principe de la mesure repose sur le fait que l'IDE mesure la conductivité du milieu dans lequel elle est placée. Grâce au circuit I-V représenté Figure III-22, il nous est possible de mesurer l'impédance électronique Z_x de l'IDE :

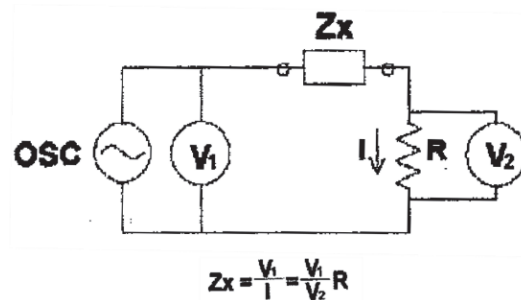


Figure III-22 : Schéma électrique du principe de fonctionnement de la mesure

L'électrode est excitée par un signal AC (tension V_1) issu du Lock-In. La réponse du capteur (tension V_2) est mesurée par le Lock-In à travers une résistance R fixe dont on connaît la valeur. V_2 représente l'image du courant circulant dans le circuit, et donc à travers l'électrode de mesure. On calcule l'impédance Z_x du capteur, puis à l'aide des formules classiques de conductimétrie, on calcule la conductance de l'électrode et la conductivité du milieu gazeux. L'expression de l'impédance Z de l'électrode en fonction des signaux générés par le Lock-In est la suivante :

$$Z = \frac{V_1}{V_2} * R$$

III.2.2.3.2. Mesure différentielle

Le Lock-In permet de fonctionner dans un autre mode de mesure, la mesure différentielle. Dans des applications de détection de gaz, il n'est pas rare que les résultats de mesures soient fortement influencés par les conditions environnementales (température, humidité, etc...). Afin de s'affranchir du milieu dans lequel on mesure, on peut utiliser la configuration différentielle.

Son principe repose sur l'utilisation de deux IDEs, l'une fonctionnant de manière passive et l'autre fonctionnant de manière active. Une membrane sensible au VOC ciblé est déposée sur la μ IDE active afin de détecter la présence de l'analyte gazeux dans le milieu. L'autre μ IDE est passivée de manière à être insensible à cette variation (μ IDE de référence). La configuration utilisée est présentée en Figure III-23 :

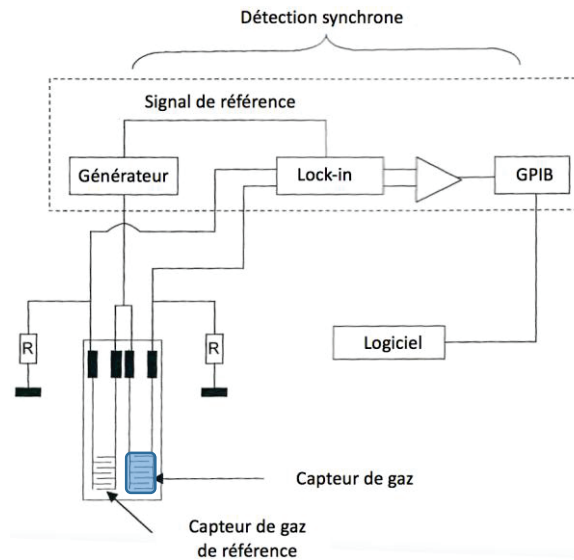


Figure III-23 : Configuration du Lock-In en mesure différentielle

Un des peignes de la microélectrode active est interconnecté à l'un des peignes de l'électrode passive, puis l'ensemble est relié à la sortie du Lock-In Amplifier (signal sinusoïdale). Les courants circulant dans les deux microélectrodes sont mesurés via les résistances R placées en parallèle et connectées aux entrées A et B du Lock-In Amplifier. Le Lock-In mesure par la suite la différence de courant entre les deux microélectrodes ΔI . Lorsque l'analyte est détecté, le courant circulant dans la microélectrode active varie, ce qui fait varier ΔI , et nous permet de mesurer une variation de la conductivité du milieu. Grâce à cette technique, on obtient des résultats de mesure plus précis qui sont uniformisés et ceux peu importe le milieu dans lequel sera utilisé l'électrode. Cette méthode permet en outre d'éliminer les signaux non spécifiques comme l'adsorption d'espèces sur les capteurs.

III.2.2.3.3. Interface des mesures conductimétriques

Une interface homme machine (IHM) permettant de piloter le Lock-In a été développée via le logiciel Labview. Le Lock-In est connecté au PC par un lien GPIB (General Purpose Interface Bus) fourni avec le matériel de mesure. L'IHM conçue est présentée Figure III-24. Elle permet de fixer les paramètres de mesure comme le temps d'acquisition, l'amplitude et la fréquence du signal AC d'excitation, et le type de mesure I-V (simple ou différentielle). La réponse du capteur (variable R précédemment abordée équivalente à la tension en sortie du capteur) est affichée en temps réel sur le graphe représenté. Enfin, les résultats d'acquisition sont enregistrés sur le PC dans un fichier texte, puis traités via le logiciel Origin. Maintenant que nous avons abordé l'ensemble du module d'instrumentation, nous allons nous intéresser au dernier module développé dans le cadre du projet.

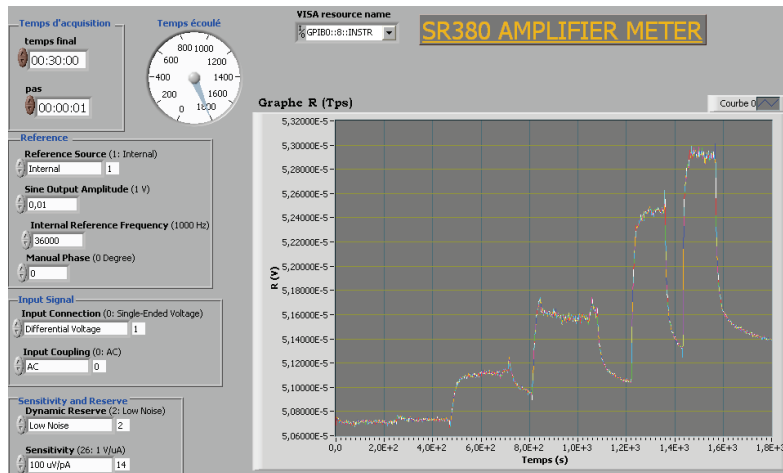


Figure III-24 : L'interface développée via Labview pour le pilotage du Lock-In et la mesure conductimétrique

III.3. Module de la cellule de gaz et des capteurs

III.3.1. La cellule de gaz

Différentes configurations de cellule ont été étudiées au cours de cette Thèse. Elles ont été conçues par le Centre National de Microélectronique (CNM) en Espagne. La taille de la cellule et les dimensions de la chambre de détection jouent en effet sur la réponse du capteur, car le flux de gaz ne circulera pas de la même manière selon les modèles conçus. Des cellules en PTFE à chambre d'analyse restreinte ont ainsi été conçues pour étudier l'impact d'un flux de gaz passant directement à la surface du capteur. Elles sont représentées en Figure III-25 :

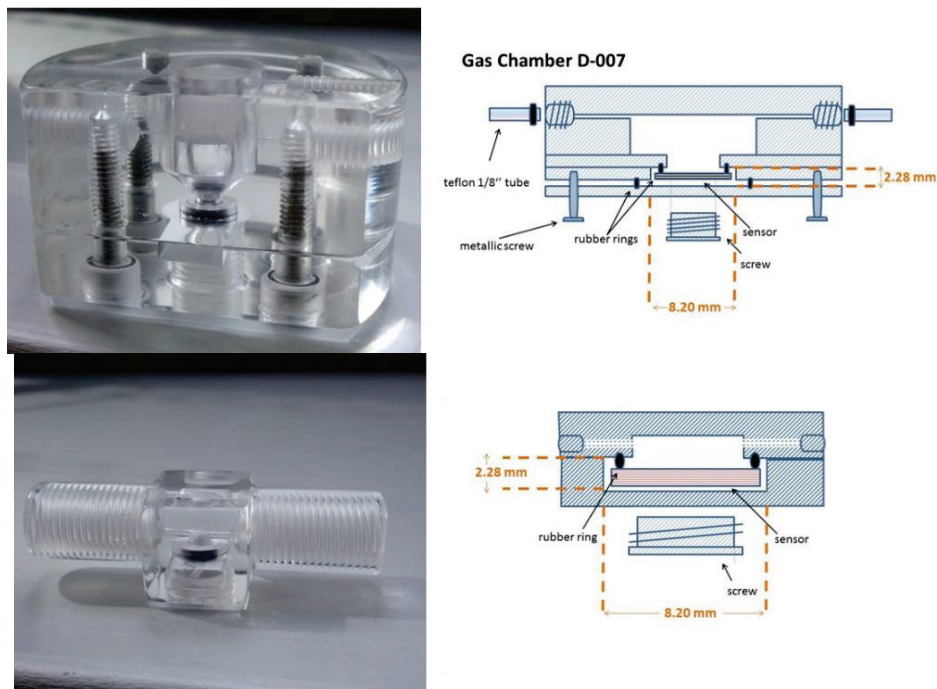


Figure III-25 : Cellules de gaz conçues par le CNM

Par ailleurs, une chambre de gaz cylindrique a également été conçue afin d'étudier la réponse du capteur dans un environnement où les turbulences sont moindres. La cellule, fabriquée en matériau PEEK par nos soins, est présentée en Figure III-26. C'est un cylindre de 3 cm de diamètre et de hauteur 7.3 cm, ce qui représente un volume d'environ 50 cm³. Le connecteur du capteur de gaz est directement intégré sur le capuchon de la cellule, un joint nous permet d'assurer l'herméticité de la cellule.

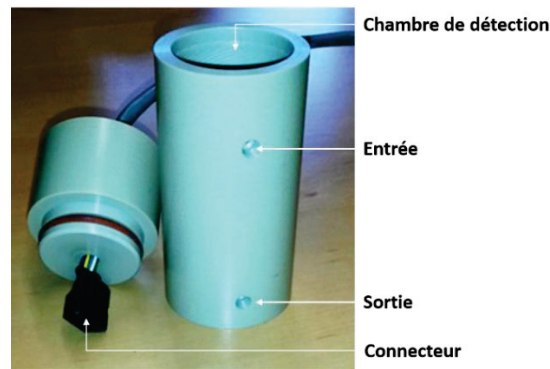


Figure III-26 : Chambre d'analyse conçue

III.3.2. Le capteur d'humidité de température : SHTC1

Comme nous l'avons vu dans l'analyse de l'état de l'art, les polymères conducteurs utilisés pour la détection d'analytes gazeux sont relativement affectés par l'humidité relative (*RH*) du flux de gaz. A des taux d'humidité élevés, ces polymères sont moins stables et perdent de leur sensibilité. Il est donc nécessaire d'étudier l'impact de ce paramètre sur les capteurs que nous allons développer.

III.3.2.1. Le choix du capteur

Notre choix s'est porté sur la réalisation d'un système embarqué capable de mesurer l'humidité relative dans la cellule de gaz. Le capteur d'humidité et de température *SHTC1*, conçu par *Sensirion*, a été choisi et est présenté en Figure III-27 :

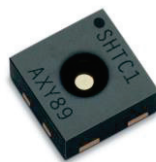


Figure III-27 : Vue du capteur d'humidité/température *SHTC1*

Ce capteur a été choisi pour son dimensionnement 2 x 2 x 0.75 mm et ses performances. Nous pouvons en effet concevoir une carte électronique relativement petite qui puisse être intégrée dans la cellule de gaz. Par ailleurs, nous devons choisir un capteur capable de mesurer des taux d'humidité relative du même ordre de grandeur que ceux de l'air expiré du patient.

Le capteur doit donc pouvoir fonctionner de 0 à 100 % d'humidité relative afin que l'on puisse étudier les performances de notre capteur de gaz à travers différents intervalles de fonctionnement. Le *SHTC1* entre dans ce cahier des charges puisqu'il couvre l'intervalle d'humidité avec une précision de $\pm 3\%$ RH, comme le montre la Figure III-28 :

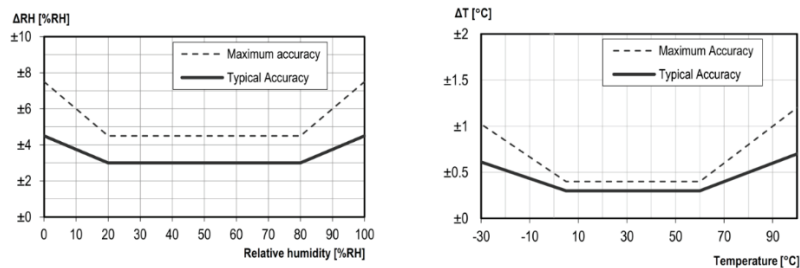


Figure III-28 : Tolérance typique et maximal pour la mesure de l'humidité en %RH à 25°C - pour la mesure de température en °C

Par ailleurs, on peut également mesurer la température à l'intérieur de la chambre de gaz, et vérifier qu'on travaille bien à température ambiante. Enfin, sa consommation d'énergie étant très faible (1 μ J), ce capteur est donc parfaitement intégrable dans des applications embarquées. Son utilisation est validée dans le cadre de notre projet.

III.3.2.2. L'instrumentation pour le pilotage du capteur d'humidité

III.3.2.2.1. Spécifications

Le capteur *SHTC1* est pilotable par un microcontrôleur via la programmation d'une liaison dite « *Inter-Integrated Circuit* » (*I²C*). Il supporte un mode de communication rapide, l'horloge de transfert pouvant aller de 0 à 400 kHz. Quatre broches sont disponibles pour le pilotage du capteur, comme le montre la Figure III-29 :

Pin	Name	Comments
1	VDD	Supply voltage
2	SCL	Serial clock, bidirectional
3	SDA	Serial data, bidirectional
4	VSS	Ground

Figure III-29 : les broches du *SHTC1*

L'alimentation *VDD* et la masse *VSS* doivent être découplées par une capacité de 100 nF placée le plus proche possible du capteur. *SCL* correspond au bus d'horloge pour la synchronisation du transfert de données entre le capteur et le microcontrôleur. La broche *SDA* correspond quant à elle au bus de données. Afin d'éviter les problèmes de communication, le microcontrôleur doit « driver » ces bus à l'état bas. Des résistances de « Pull-up » externe (10 k Ω) sont nécessaires afin de conserver ces bus à l'état haut.

Enfin, le capteur possède un pad central qui doit être connecté au plan de masse de la carte électronique à concevoir. Le schéma d'interfaçage du capteur est représenté en Figure III-30 :

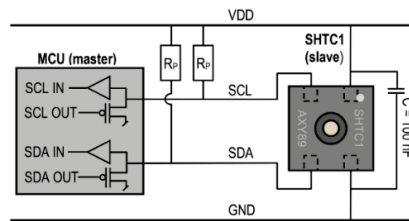


Figure III-30 : Circuit d'interfaçage du capteur SHTC1

III.3.2.2.2. Choix du microcontrôleur

Le choix du microcontrôleur doit avant tout être réalisé par rapport à ses ports de communications et sa consommation. La carte de développement *STM32-H103* (microcontrôleur *STM32F103RB*, *Texas Instrument*) conçu par *Olimex* répond parfaitement à nos attentes, elle est présentée en Figure III-31.

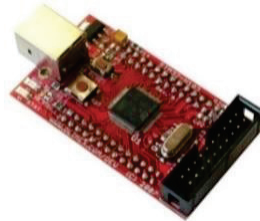


Figure III-31 : Carte de développement STM32-H103

Elle nous permet d'une part de programmer le lien de pilotage grâce à des bibliothèques accessibles gratuitement, et possède un port *USB* pour l'alimentation via un PC. Le software *Coocox* est disponible gratuitement sur internet pour la programmation des microcontrôleurs. Il inclut toutes les bibliothèques nécessaires à notre application. La programmation du microcontrôleur ne sera pas abordée dans ce manuscrit. On remarquera cependant qu'une liaison de type « *Universal Asynchronous Receiver Transmitter* » (*UART*) a également été programmée pour la communication entre le PC et le microcontrôleur. Elle permet le transfert des données mesurées sur un PC via un système de type *FTDI*, regroupant 2 ports de communications (Tx et Rx) côté microcontrôleur et terminaison *USB* côté PC. Le schéma de communication entre le capteur, la carte de développement et le PC est présenté en Figure III-32 :

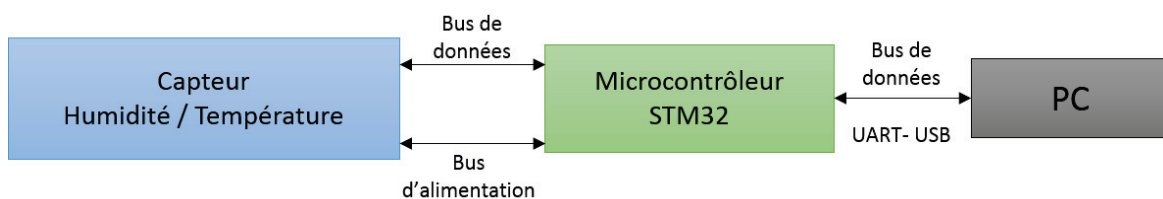


Figure III-32 : Connection entre le PC, le microcontrôleur et le capteur SHTC1

III.3.2.3. Conception de la carte électronique

Le *layout* de la carte électronique du capteur d'humidité a été conçu sous le logiciel Eagle, en respectant le modèle fourni dans la fiche technique du capteur d'humidité représenté Figure III-33 :

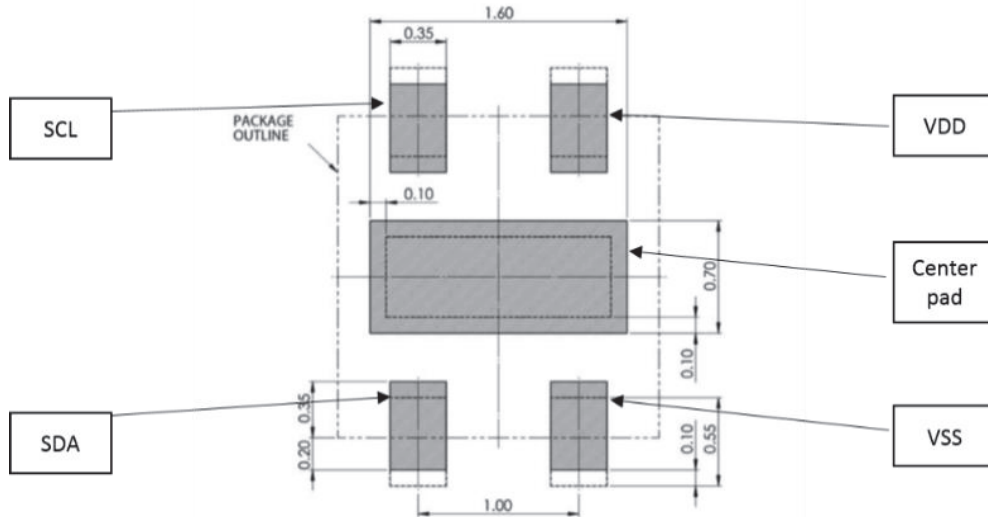


Figure III-33 : Emprunte du SHTC1 disponible dans la fiche technique (dimensions en mm)

L'emprunte du capteur d'humidité a tout d'abord été dessinée puis ajoutée à la base de données du logiciel. Par la suite, on réalise le circuit permettant l'interfaçage avec le microcontrôleur, en dessinant les pistes correspondant aux deux bus de communication, la capacité de découplage de l'alimentation et les deux résistances de pull-up.

Le premier prototype réalisé est présenté Figure III-34. Cependant, sur cette version, les résistances de pull-up n'étaient pas intégrées au layout, c'est pourquoi elles ont été soudées en dur sur la plaque de cuivre.

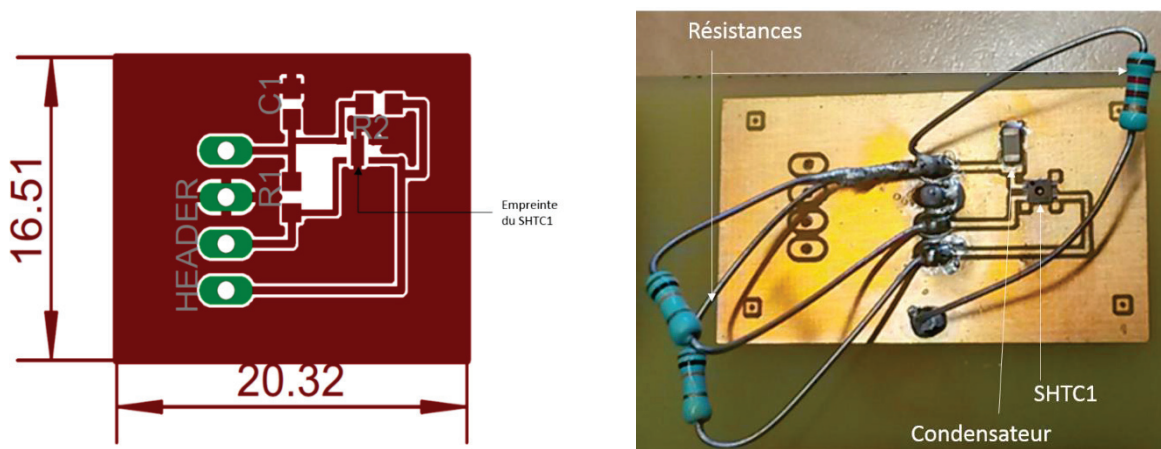


Figure III-34 : Layout de la carte conçue (dimensions en mm) et photo du PCB fabriqué avec les composants soudés

III.3.2.4. Conception de l'interface utilisateur

La dernière étape du design consiste à réaliser une interface utilisateur pour le pilotage de l'application. La programmation d'une liaison *UART* sur le microcontrôleur permet la communication avec le PC. L'interface réalisée grâce au logiciel *Qt Creator* est présentée Figure III-35 :

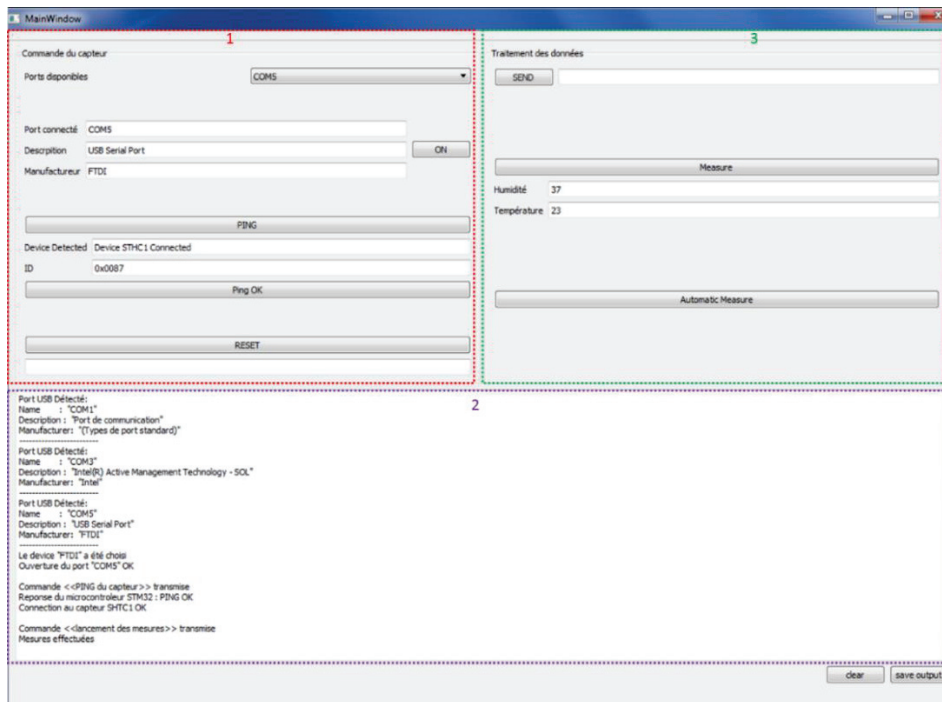


Figure III-35 : Interface graphique conçue pour la mesure de l'humidité et de la température dans la cellule de gaz

L'interface se divise en trois parties. La partie 2 (violet) permet à l'utilisateur de vérifier la connexion entre le PC, le microcontrôleur et le capteur. Lorsque l'interface est lancée, elle détecte automatiquement tous les ports *USB* disponibles sur le PC, puis ouvre le port associé au *FTDI* de l'application. Le bouton « *Ping* » permet de vérifier la connexion en envoyant une requête au capteur d'humidité via le microcontrôleur. Lorsque la communication est établie, le capteur renvoie un signal d'accord à l'interface et un message de validation est affiché dans la fenêtre de « *log* ». La partie 2 (violet) permet à l'utilisateur de recevoir des messages sur les processus en cours lancés par le microcontrôleur. Elle consiste en une fenêtre de « *log* » où les messages de validation, d'avertissement et d'erreurs sont affichés. Enfin, la partie 3 (vert) correspond à l'acquisition des paramètres d'humidité et de température. Le bouton « *Measure* » permet de déclencher la communication *I2C* et d'envoyer la requête au capteur. Celui-ci mesure les paramètres dans la cellule de gaz, renvoie les données sous forme de code au microcontrôleur, qui va les déchiffrer puis transmettre le tout à l'interface utilisateur. Les données sont par la suite affichées sur l'interface qui permet de suivre des paramètres en mode manuel. Un affichage des données mesurées sur un graphique est envisageable pour une acquisition en temps réel et pourra être développé dans le futur.

III.3.3. Conception du transducteur

III.3.3.1. Les différents types d'électrodes conçues pour le projet Hearten

Cinq puces de taille 7.3 X 4 mm contenant des microélectrodes d'or de géométries différentes ont été mises en œuvre dans le projet *Hearten* pour couvrir un panel d'expériences différentes. Le premier design se compose de quatre $\mu IDEs$ rectangulaires et d'une μIDE de forme circulaire comme le présente la Figure III-36. Le second design se compose à l'inverse de quatre $\mu IDEs$ circulaires et d'une de forme rectangulaire.

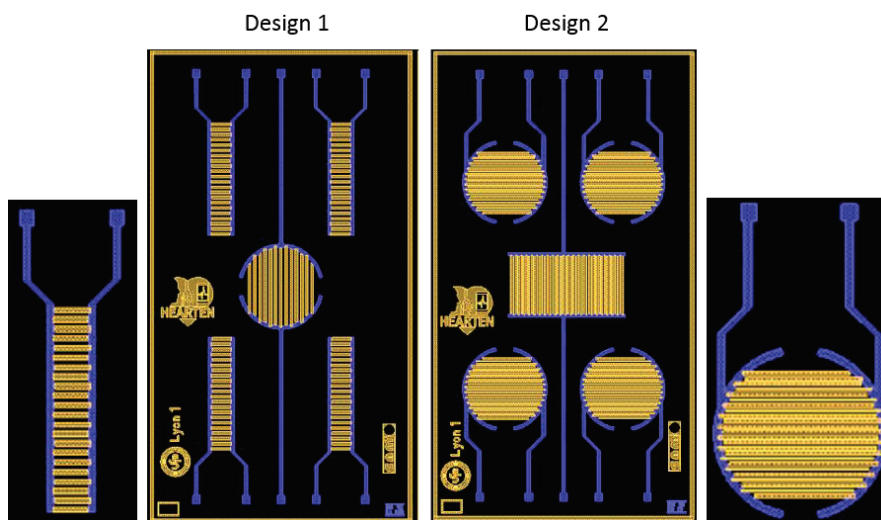


Figure III-36 : Microélectrodes interdigitées conçues pour le projet Hearten – Design 1 et 2

Posséder ainsi plusieurs microélectrodes sur la même puce nous permet d'envisager la réalisation d'un capteur de gaz à multiples détections. En électrodéposant différentes membranes sensibles sur ces électrodes, on peut ainsi mesurer en temps réel l'évolution de plusieurs VOCs et favoriser considérablement la prise en charge de patients atteints de maladies.

Il a par ailleurs été envisagé d'étudier l'impact de la forme des digits sur la réponse du capteur. Des finitions de forme droite ou arrondie ont ainsi été envisagés pour l'électrode de forme circulaire. La Figure III-37 expose cette variation :



Figure III-37 : Variation de la forme des digits de la μIDE circulaire

Le design 1 a par la suite été modifié en y déposant une piste d'or supplémentaire en forme de serpent entre les digits des μ DEs, comme le montre la Figure III-38. Cette ligne en forme de méandre peut être utilisée comme une électrode supplémentaire sur laquelle on peut électrodéposer une membrane sensible aux VOCs. On peut ainsi immobiliser des analytes entre les digits de la microélectrode afin d'augmenter la réponse du capteur.

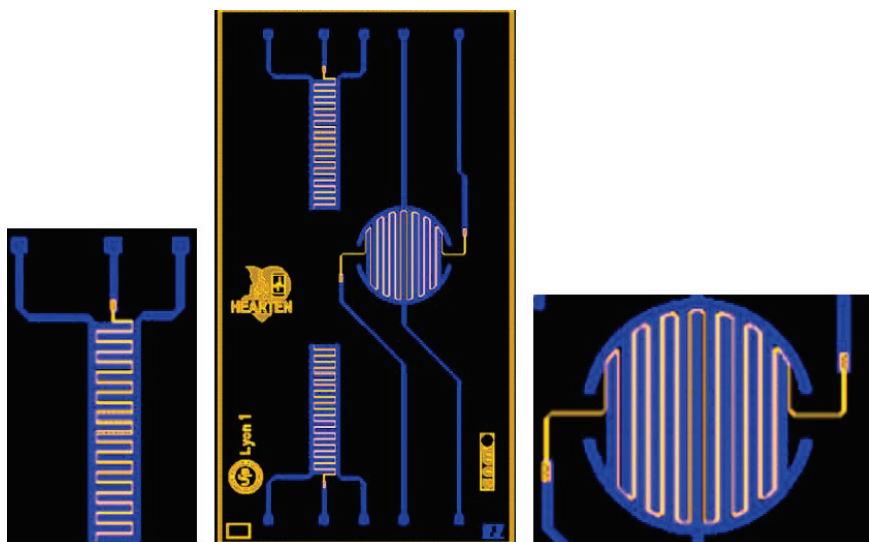


Figure III-38 : Microélectrodes interdigitées conçues pour le projet Hearten – Design 3

Enfin, un quatrième et cinquième design ont été envisagés et sont présentés en Figure III-39. Ils mettent en œuvre par rapport au design 1 des microélectrodes supplémentaires de platine (contre microélectrode) et d'argent (microélectrode de référence). Ces microélectrodes permettent d'envisager la réalisation d'un *Lab-On-Chip* incluant toutes les microélectrodes nécessaires à des mesures électrochimiques (mesure à 3 microélectrodes). La microélectrode de référence peut être traitée par chlorination afin d'en finaliser la préparation.

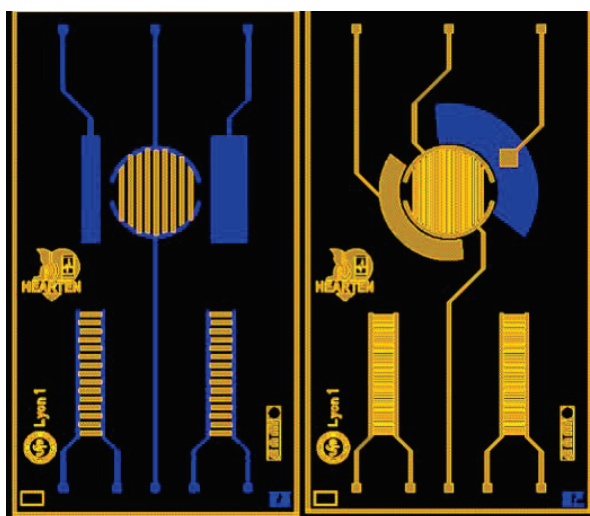


Figure III-39 : Microélectrodes interdigitées conçues pour le projet Hearten – Design 4 et 5

Comme nous l'avons évoqué précédemment, outre la couche sensible, plusieurs paramètres peuvent affecter ou influencer la sensibilité et la réponse du capteur, tels que les dimensions et les espacements des digits, leur géométrie, l'épaisseur d'or déposé. Dans le cadre de cette thèse nos travaux ont été axés uniquement sur le design classique des IDEs, à savoir l'utilisation du modèle 1 mettant en œuvre les μIDE s de forme rectangulaires. Ces microélectrodes ont été choisies car elles ont fait l'objet d'une étude approfondie de modélisation électronique et caractérisation électrochimique lors de travaux antérieurs par notre groupe. Ceci nous a permis d'utiliser une base solide dans le cadre de notre développement d'un capteur de gaz. Les technologies développées au cours de cette thèse seront transférées sur ces types de transducteurs innovants et permettront d'améliorer les résultats obtenus.

III.3.3.2. Design et modélisation de la μIDE rectangulaire

Une μIDE se compose de deux peignes de microélectrodes entrelacés. Les paramètres géométriques de la microélectrode ont un impact conséquent sur le champ électrique généré lors de l'application du potentiel d'excitation et donc sur la sensibilité du capteur conçu. La longueur du digit L , son épaisseur W ainsi que l'espace S séparant chaque digit sont des variables qui ont été longuement étudiés dans la littérature. De la même manière, le nombre de digits composant chaque peigne influence la réponse du capteur. Ces paramètres sont présentés en Figure III-40 :

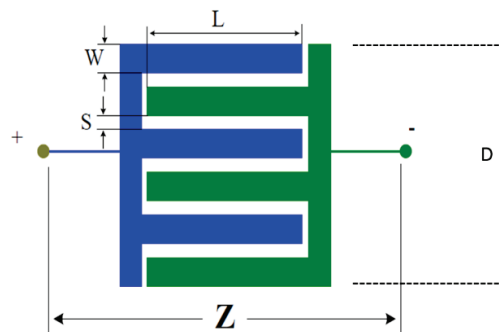


Figure III-40 : Structure géométrique d'une μIDE

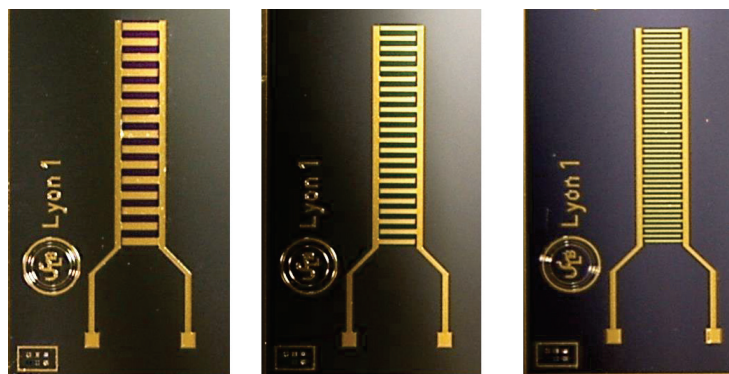


Figure III-41 : Visualisation des 3 géométries différentes des μIDE s, de gauche à droite μIDE s de type A, B et C

L'influence de ces paramètres a été étudiée au cours de cette thèse. Trois $\mu IDEs$ de géométries différentes ont ainsi été conçues, celles-ci sont présentées Figure III-41. Nous avons choisi de faire varier l'épaisseur des digits W , tout en conservant l'espace entre chaque digit S constant et égal à W . De plus, la longueur du digit L reste constante et la longueur globale D du peigne reste du même ordre de grandeur afin de pouvoir graver 4 $\mu IDEs$ rectangulaires sur la puce de silicium. On note ainsi par convention, de gauche à droite sur la Figure III-41 :

- Electrode de type A (*Big-Size*)
 - $W = 60 \mu\text{m}$
 - $S = 60 \mu\text{m}$
 - $L = 296 \mu\text{m}$
 - Nombre de digits : 15 (8 sur le peigne droit et 7 sur le peigne gauche)
 - $D = 1772 \mu\text{m}$
- Electrode de type B (*Middle-Size*)
 - $W = 40 \mu\text{m}$
 - $S = 40 \mu\text{m}$
 - $L = 296 \mu\text{m}$
 - Nombre de digits : 22 (11 sur le peigne droit et 11 sur le peigne gauche)
 - $D = 1740 \mu\text{m}$
- Electrode de type C (*Low-Size*)
 - $W = 20 \mu\text{m}$
 - $S = 20 \mu\text{m}$
 - $L = 296 \mu\text{m}$
 - Nombre de digits : 43 (22 sur le peigne droit et 21 sur le peigne gauche)
 - $D = 1716 \mu\text{m}$

L'optimisation de ces paramètres est nécessaire afin d'éviter les erreurs de mesure, qui découlent notamment de la polarisation de la μIDE dans le milieu à analyser et de l'influence de capacités parasites. La modélisation de la μIDE conçue sera abordée dans la suite du manuscrit en section IV.

III.3.3.3. Fabrication de la μIDE

Une fois le design de la microélectrode validé, un *layout* est dessiné sous un logiciel de modélisation pour être réalisé sur un substrat en salle blanche. La fabrication des microélectrodes a été réalisée par le *CNM*. Un logiciel de modélisation *GLADE* (Gds, Lef And Def Editor) de *Peardrop Design Systems*

a été utilisé. La Figure III-42 présente le wafer ainsi conçu, englobant les cinq types de microélectrodes précédemment décrites :

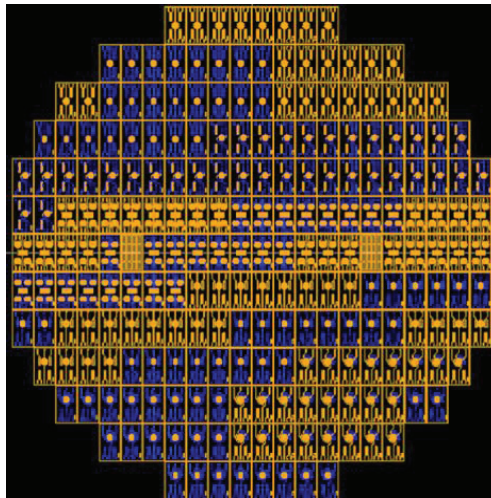


Figure III-42 : Layout du wafer conçu

Un wafer circulaire de silicium de 4 pouces d'épaisseur y est représenté sur lequel 230 puces ont été dessinées. La méthode de fabrication en salle blanche se base sur l'application de différentes couches de métaux qui seront déposés successivement sur le substrat de silicium. Les différences de couleur visibles entre les microélectrodes traduisent les différents métaux utilisés pour les pistes.

Dans le cas du design 1, des digits en or ainsi que des pistes en platine ont été choisis. Cependant, sur certaines microélectrodes les connexions or/platine n'étaient pas fonctionnelles. La fabrication des $\mu IDEs$ a nécessité par la suite d'utiliser des pistes en or, comme représenté Figure III-41. Un processus de lithographie standardisé a été utilisé afin de fabriquer les microélectrodes. Il met en jeu le dépôt de trois couches de métal et d'une couche de passivation, dont les étapes sont présentées Figure III-43 :

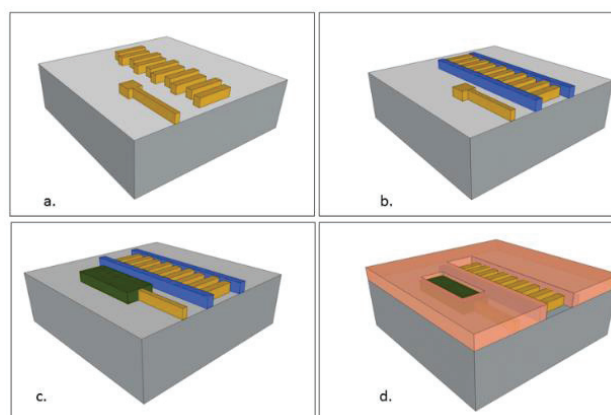


Figure III-43 : Etapes du processus de lithographie standard – a) Dépôt d'or – b) Dépôt de platine – c) Dépôt d'argent – d) Passivation

La plaquette de silicium (wafer de type p d'orientation <100>) est tout d'abord oxydée par voie humide ce qui permet de former une couche d'oxyde de silicium de 800 nm d'épaisseur. Les couches de métal sont par la suite déposées par « *Physical Vapor Deposition* » (PVD). L'épaisseur du dépôt est contrôlée, la couche d'or est d'une épaisseur de 200 nm et la couche de platine 150 nm. Les épaisseurs sont suffisamment grandes afin d'assurer l'adhérence de la couche métallique. Par ailleurs des couches auxiliaires plus minces de titane et de nickel ont été également déposées au préalable sur l'oxyde de silicium pour augmenter l'adhérence des couches supérieures (50 nm pour l'or et 15 nm pour le platine). Enfin, une couche de passivation d'oxyde de silicium / nitrure de silicium de 400 nm d'épaisseur est ajoutée par dépôt chimique en phase vapeur amélioré (*PECVD*). Un croquis en coupe transversale des couches métalliques ainsi qu'une vue en coupe transversale tridimensionnelle de la μ DE est représenté Figure III-44 :

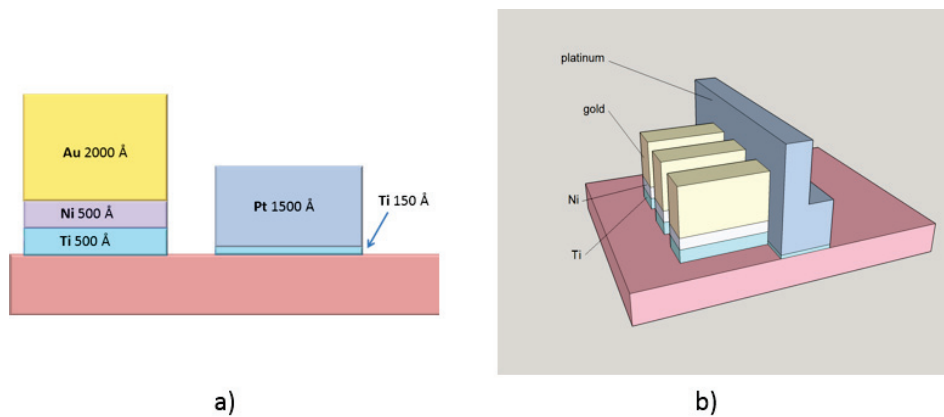
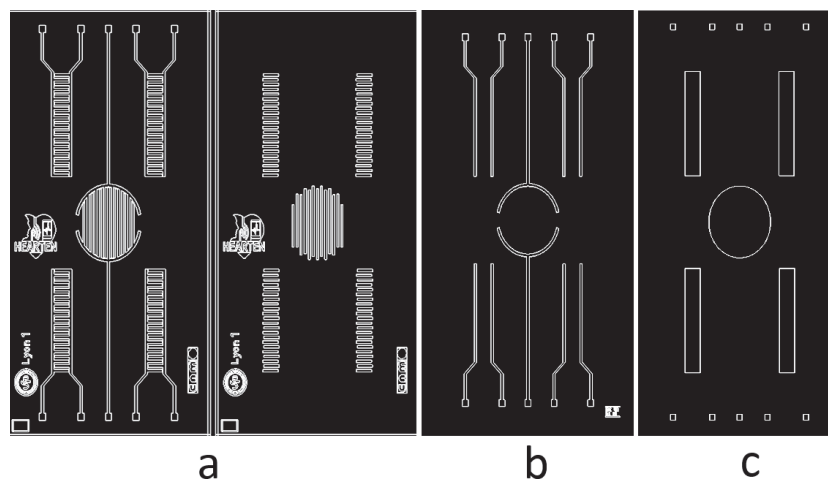


Figure III-44 : Coupe transversale de la μ DE fabriqué – a) Croquis avec épaisseurs des couches métalliques – b) vue tridimensionnelle

Les masques utilisés pour la fabrication des microélectrodes sont présentés Figure III-45. On remarquera la présence des motifs d'alignement sur chacune des puces afin que chaque couche de métal soit déposée au bon endroit sur la puce.



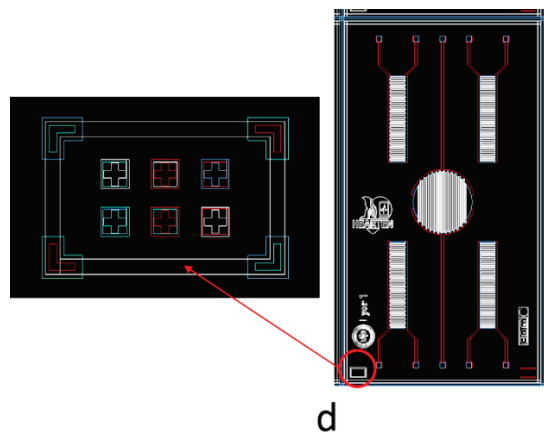


Figure III-45 : Masques utilisées pour la fabrication des électrodes μ IDES - a) Dépôt de la couche d'or - b) Dépôt de la couche de platine (dans le cas des pistes en platine) - c) Ouverture des microélectrodes et des pads de connexion pour la passivation - d) Motifs d'alignement des couches de métal

III.3.3.4. Protocole de nettoyage de l'électrode

Une fois la fabrication terminée, les microélectrodes nous reviennent sous forme de wafers, présentés en Figure III-46.

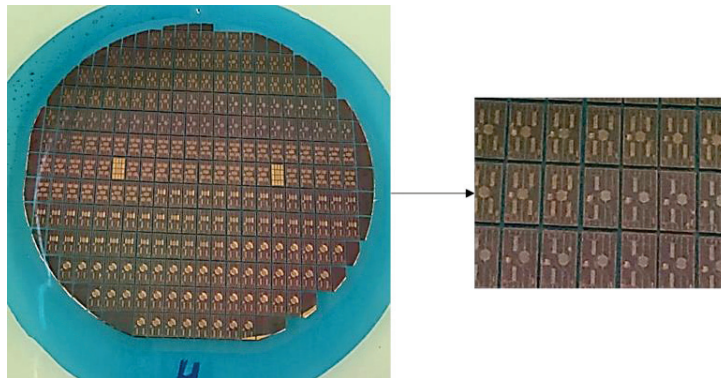


Figure III-46 : Wafer de silicium où les IDEs ont été gravées

Les wafers sont généralement revêtus d'une couche de résine protectrice. Il est donc nécessaire de leur appliquer un procédé de nettoyage chimique avant de les utiliser. Le protocole passe par l'utilisation de différents solvants afin de nettoyer la surface de la microélectrode et d'accéder aux pistes en or. Le procédé a été optimisé pour les électrodes du projet afin de ne pas les détériorer :

- Chaque puce est tout d'abord plongée dans un bain d'acétone chauffé à 60°C afin que le solvant nettoie la couche de résine et les impuretés à la surface de l'électrode
- Elle est ensuite plongée successivement dans un bain d'éthanol et d'eau distillée afin d'ôter toute trace de solvant, puis séché sous flux d'azote
- Elle est enfin placée sous flux d'UV pendant 30 min.

III.3.3.5. Caractérisation de l'électrode

La fabrication a tout d'abord été validée par microscopie optique, comme le montre la Figure III-47 :

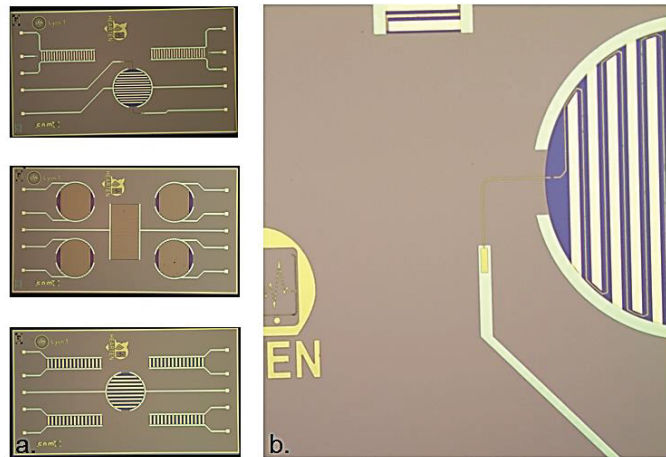


Figure III-47 : Visualisation des différentes microélectrodes produites par microscopie optique

La microélectrode a également été caractérisée par MEB afin d'examiner les éventuelles fautes ou erreurs de fabrication. Pour la plupart des microélectrodes, aucun problème d'adhérence ou erreur n'ont été détectés. Dans certains cas les couches d'or ont été un peu sur-gravées, mais la plupart des puces étaient entièrement fonctionnelles. Sur la Figure III-48, on observe le design N°3 des μ IDEs développées avec la piste d'or en forme de serpent placé entre les digits. Lors du design primaire, l'épaisseur de cette couche d'or était de 2 nm, que nous avons par la suite augmentés à 5 nm en raison de problèmes de mauvaise définition. On observe en b) l'un des digits de l'IDE ainsi que la couche de passivation qui couvre son bord verticalement.

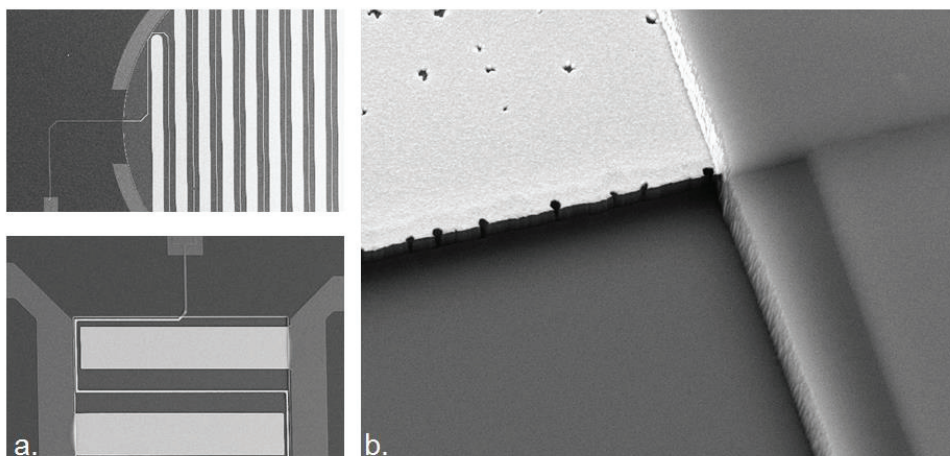


Figure III-48: Photo prise par le MEB – a) Vue de la piste en or placée entre les digits de la μ DE - b) la couche de passivation est en contraste avec la couche d'or de la μ IDE

Après avoir nettoyé et vérifié l'état de surface des microélectrodes après fabrication, les puces sont ensuite collées sur des PCB, puis après microsoudure les dispositifs sont encapsulés.

III.3.3.6. Encapsulation

Un PCB présenté Figure III-49 a été spécialement conçu pour les microélectrodes du projet. Ce design a été pensé de telle façon d'avoir un encombrement de pistes d'or minimum sur une surface de PCB restreinte (miniaturisation). Pour cela, des contacts électriques sur faces avant et arrière du PCB sont réalisés. De plus, un détrompeur a également été conçu de façon à connecter le PCB uniquement dans un seul sens afin d'éviter des erreurs de connexion.

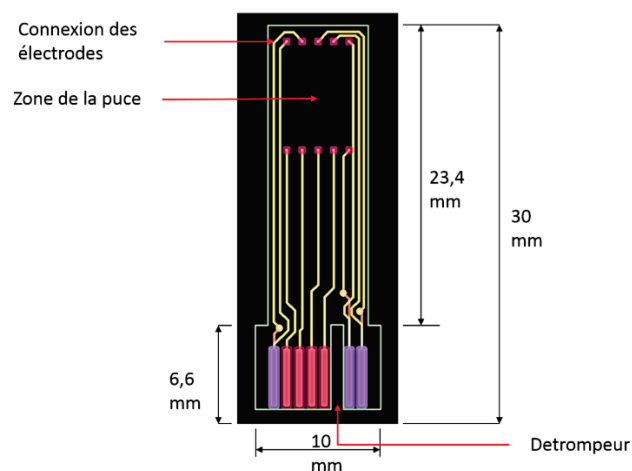


Figure III-49 : Design du PCB – en rouge contact en face avant – en violet contact en face arrière

L'étape d'encapsulation consiste à coller tout d'abord la puce sur le circuit imprimé à l'aide d'une résine Epoxy (*H70E-2LC Part A and Part B*). C'est une résine polymérique liquide qui se polymérise rapidement sous l'effet de la chaleur. Il s'agit de déposer une petite quantité de résine sur la zone de la puce sur le PCB, d'y placer la puce et de mettre le tout dans un four chauffé à 150°C pendant 10 minutes.

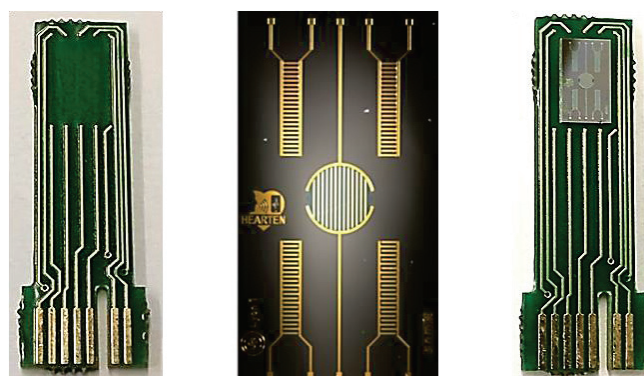


Figure III-50 : Photo de la µIDE et de son PCB avant et après collage

Une fois les μ IDEs collées, on procède à la microsoudure de fils d'aluminium afin de relier les pads des microélectrodes à ceux du PCB, à l'aide de la technique du câblage par fil en utilisant l'appareil *Wire-bonding Kulicke & Soffa* modèle 4523-A.

Un fil d'aluminium de 25 μ m d'épaisseur est placé sur une aiguille de soudure dont le déplacement est contrôlable par souris. L'utilisateur pilote également la plateforme carré où le transducteur est fixé à l'aide de pinces. La soudure est généralement réalisée par ultrasons, les paramètres de soudure ont été optimisés afin qu'elles soient effectives à la surface de la microélectrode et du PCB. L'utilisateur place tout d'abord l'aiguille au niveau d'un des pads de la μ IDE, puis vient poser un premier point de soudure par pression de l'aiguille à la surface de la microélectrode. Le fil d'aluminium est alors fixé à la microélectrode. On se déplace par la suite au niveau du pad du PCB sur lequel on vient déposer le 2^e point de soudure. La Figure III-51 présente l'appareil utilisé ainsi que le résultat obtenu sur la μ IDE :

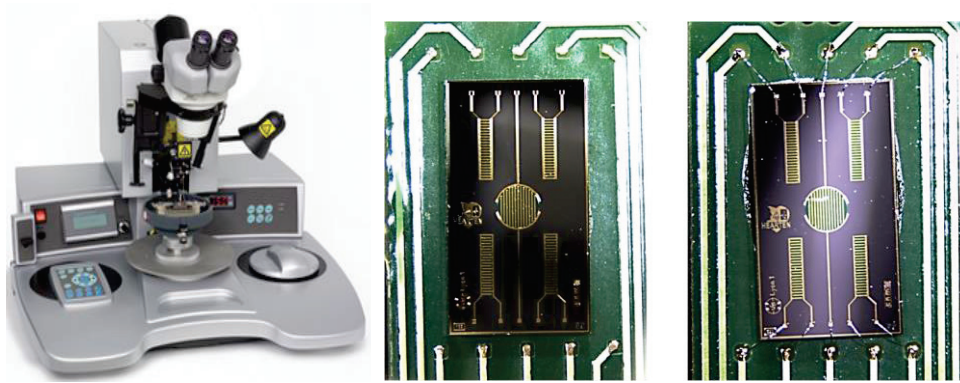


Figure III-51 : Appareil de soudure et vue des dispositifs avant et après soudure

Enfin, la dernière étape de la fabrication du transducteur consiste à protéger les soudures à l'aide de la même résine Epoxy *H70E-2LC*. L'étape est cruciale car l'application de la résine peut rompre les soudures effectuées. De même nous travaillons sur des microélectrodes, l'espace d'application de la résine est relativement restreint et il ne faut pas recouvrir les microélectrodes.

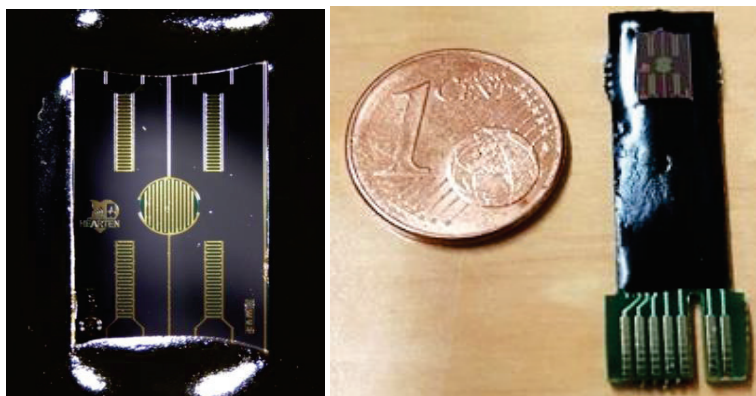


Figure III-52 : Soudures protégées par la résine Epoxy et vue complète du dispositif encapsulé

III.4. Conclusion

Maintenant que nous avons abordé l'ensemble des équipements utilisés au cours de nos travaux, ainsi que la fabrication du capteur de gaz, nous allons rapidement présenter des prises de vue de la plateforme de détection des VOCs.

Le prototype du capteur humidité a été intégré au capuchon de la cellule de gaz d'analyse, le tout connecté au microcontrôleur d'acquisition, comme le montre la Figure III-53 :

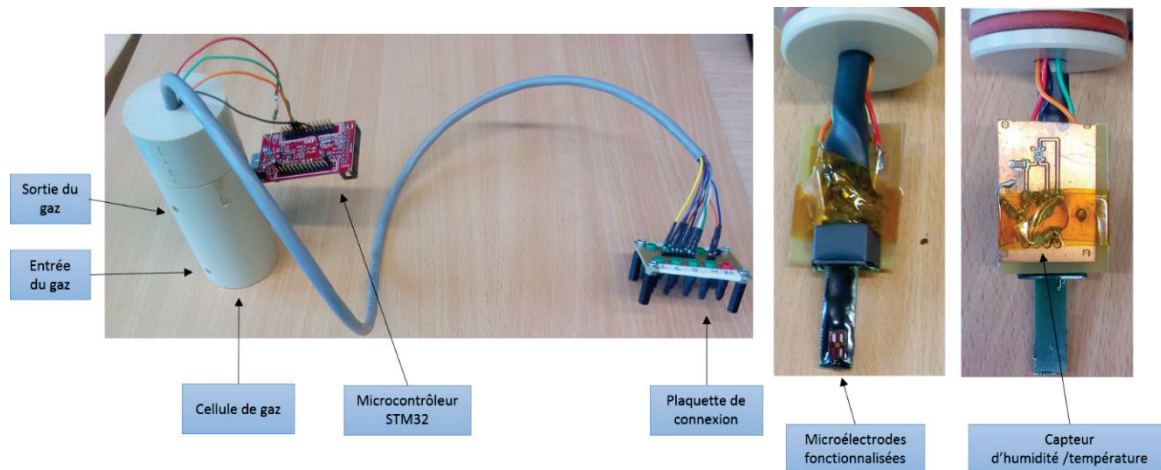


Figure III-53 : Vue des capteurs intégrés dans la cellule de gaz

L'ensemble de la plateforme de détection de VOCs est représenté en Figure III-54. La cellule de gaz ainsi que les connectiques reliant le capteur à son instrumentation ont été placées dans une cage de Faraday afin de réduire au maximum les bruits de mesure.

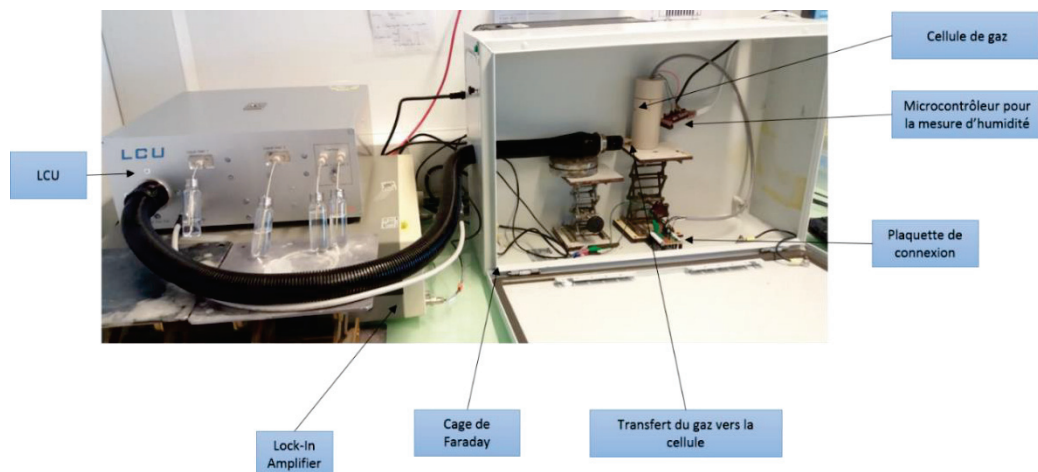


Figure III-54 : Vue complète de la plateforme de détection des VOCs

Nous étudions par la suite l'ensemble des modèles mathématiques et électroniques permettant de caractériser le capteur afin d'en étudier son fonctionnement, et ceux en amont d'une fonctionnalisation visant à la détection des VOCs.

IV. Modélisation et caractérisation de la microélectrode

Afin de comprendre les phénomènes électrochimiques se déroulant à l'interface d'une μ IDE lors de l'analyse d'un gaz, nous avons tout d'abord tenté de modéliser le comportement de notre capteur dans un milieu liquide. Cet environnement est en effet largement abordé dans la littérature et nous permet d'apporter une première approche sur ces phénomènes. Les microélectrodes fabriquées seront par la suite caractérisées par des techniques de mesures électrochimiques conductimétriques, afin de valider le modèle présenté. Nous tenterons enfin d'exporter ces résultats vers un environnement gazeux.

IV.1. Modélisation de la microélectrode dans un milieu liquide

IV.1.1. Phénomène de double couche et circuit électrique équivalent

L'immersion de microélectrodes interdigitées métalliques dans un milieu liquide crée un équilibre électrochimique. De nombreuses études relatent les effets de polarisation de la microélectrode dans le milieu conducteur et les interactions se déroulant à l'interface entre la microélectrode et le milieu. Ces réactions de transfert de charges faussent notamment les mesures de conductimétrie par la création d'une capacité d'interface, et sont généralement modélisées par un circuit à éléments passifs, comme le montre la Figure III-55 :

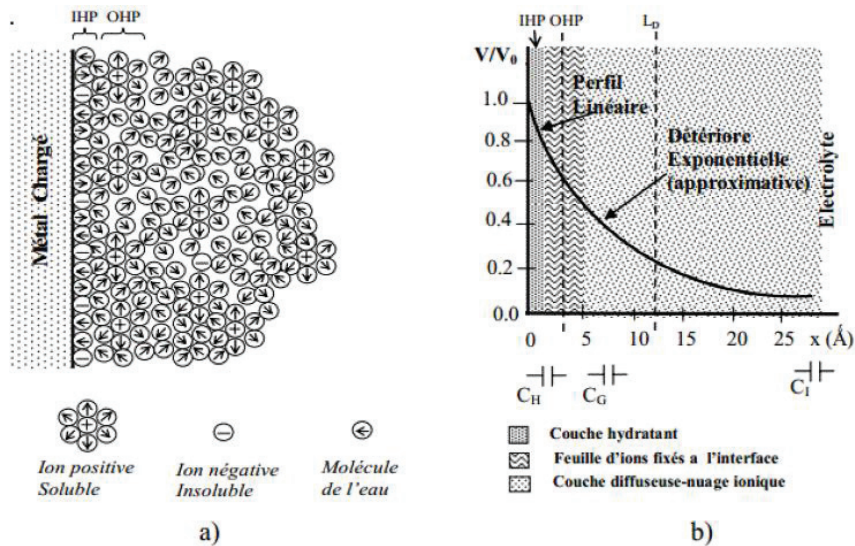


Figure III-55 : a) Interface polarisée de la μ IDE plongée dans un milieu liquide – b) Profil de potentiel

Ce phénomène s'explique par la formation d'une double couche (DC) à l'interface de contact entre la microélectrode et la solution. La détermination des paramètres physiques de la DC (permittivité relative, épaisseur) est nécessaire afin de ne pas fausser la mesure de conductivité du milieu liquide. De nombreux travaux de modélisation de cette double couche sont rapportés dans la

littérature, la modélisation la plus pertinente étant celle rapportée par Stern, basée sur les travaux précédemment réalisés par Helmholtz et Gouy-Chapman [253].

Il modélise ces phénomènes par l'existence d'une couche limitée d'ions de l'OHP (Output Helmholtz Plane) combinée à un nuage diffus d'ions au-delà de l'IOHP (Inner Output Helmholtz Plane). Le circuit électrique équivalent se compose ainsi de 2

capacités en série :

$$\frac{1}{C_{DC}} = \frac{1}{C_H} + \frac{1}{C_G}$$

- C_{DC} est la capacité de double couche électrique
- C_H est la capacité de Helmholtz
- C_G est la capacité de Gouy – Chapman

La capacité de Helmholtz C_H dépend de la permittivité du milieu ϵ_r , de l'aire de l'interface A et de la distance entre la ligne de frontière OHP et la microélectrode de métal d_{OHP} . Elle correspond à la capacitance par unité d'aire ($\text{pf}/\mu\text{m}^2$).

$$C_H = \frac{A * \epsilon_0 * \epsilon_r}{d_{OHP}}$$

La capacité de Gouy-Chapman C_G prend quant à elle en compte la mobilité ionique et la chute de tension à travers l'espace de charge, telle que :

$$\left\{ \begin{array}{l} V(x) = V_0 * e^{-\frac{x}{L_D}} \\ L_D = \sqrt{\frac{\epsilon_0 * \epsilon_r * V_t}{2 * n^0 * z^2 * q}} \end{array} \right.$$

- V_0 est le potentiel à $x = 0$
- x la distance à l'électrode
- V_t est la tension thermique (kT/q)
- n^0 concentration d'ions dans l'électrolyte (ions/litre)
- z : valence des ions
- $q = 1,6022 \times 10^{19}$ C (charge d'un électron)
- L_D : Longueur de Debye

La longueur de Debye modélise la décroissance spatiale du potentiel et correspond à l'épaisseur caractéristique de la couche de diffusion. La capacité de Gouy-Chapman C_G correspond à la capacité différentielle par unité d'aire ($\text{pf}/\mu\text{m}^2$).

$$C_G = \frac{\epsilon_0 * \epsilon_r}{L_D} * \cosh\left(\frac{z * V_0}{2 * V_t}\right)$$

On remarque par ailleurs que cette capacité s'exprime en fonction du rapport $\frac{\epsilon_0 * \epsilon_r}{L_D}$, correspondant à la capacitance par unité d'aire de 2 plaques distantes de L_D .

La mesure de conductimétrie passe donc par l'estimation préalable des paramètres de la double couche formée à l'interface électrode/milieu liquide, afin de pouvoir mesurer les paramètres physiques du milieu de la manière la plus juste possible. La Figure III-56 représente le schéma électronique équivalent de l'ensemble des phénomènes en jeu dans la mesure conductimétrique en milieu liquide :

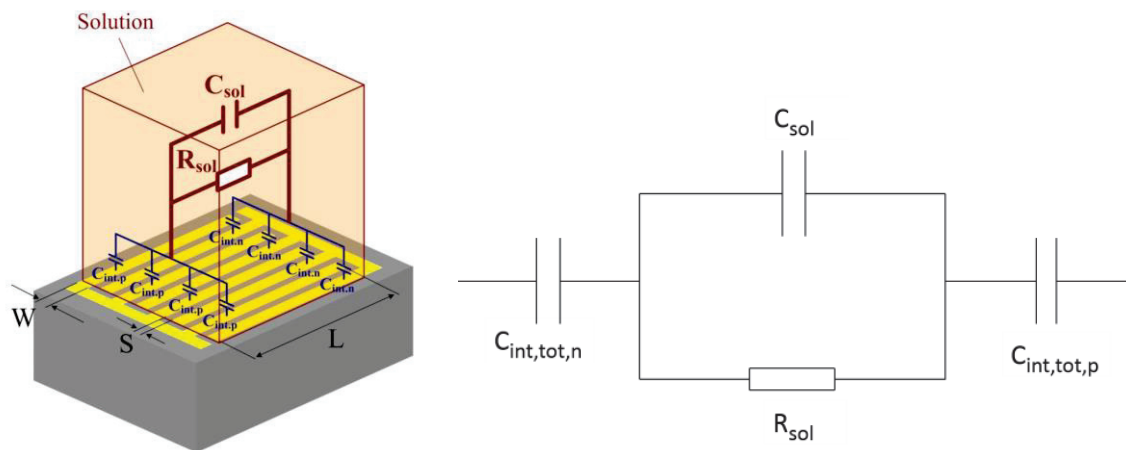


Figure III-56 : Schéma du modèle de circuit équivalent

$C_{int,p}$ et $C_{int,n}$ modélisent les propriétés de la double couche à l'interface électrode/liquide. L'impédance du milieu à caractériser par le capteur se compose quant à elle des composants électriques C_{sol} et R_{sol} . C_{sol} représente la capacité de la solution, elle modélise la partie diélectrique du milieu sous test. R_{sol} représente les propriétés conductrices de la solution sous l'effet du champ électrique. C'est cette variable qui nous intéresse dans le cas de la mesure conductimétrique, qui est notamment l'élément sensible du circuit équivalent dans le cas de fonctionnement en basses fréquences et que nous allons maintenant aborder.

IV.1.2. Mesure de l'impédance totale du circuit équivalent

IV.1.2.1. Impédance d'interface

Comme nous l'avons vu, la capacité d'interface globale se décompose en plusieurs capacités $C_{int,p}$ et $C_{int,n}$. $C_{int,p}$ (respectivement $C_{int,n}$) représente la capacité de surface de chaque digit positivement polarisé (respectivement négativement). La capacité d'interface associée au digit de la μIDE a pour expression :

$$C_{int_p} = C_{int_n} = L * W * C_0$$

C_0 représente la capacité caractéristique de double couche par unité de surface. Elle est assimilable à la capacité de double couche caractéristique de Stern précédemment définie.

En considérant que les nombres de digits polarisés positivement et négativement sont égaux, la capacité totale $C_{interface}$ de l'ensemble de la μ IDE s'exprime en fonction du nombre totale de digits N , tels que :

$$C_{int_tot_p} = C_{int_tot_n} = \frac{N}{2} * C_{int_p}$$

$$C_{interface} = \frac{C_{int_tot_p} * C_{int_tot_n}}{C_{int_tot_p} + C_{int_tot_n}} = \frac{N}{4} * L * W * C_0$$

L'impédance d'interface décrivant les effets de polarisation de l'électrode et le phénomène de double couche est assimilable aux deux capacités $C_{int_tot_n}$ et $C_{int_tot_p}$ placées en série, et a pour expression :

$$Z_{interface} = \frac{1}{j * \omega * C_{interface}}$$

IV.1.2.2. Impédance de la solution

Comme nous l'avons expliqué précédemment dans la Figure III-56, R_{sol} correspond à l'élément sensible de la mesure conductimétrique et s'exprime en fonction de la conductivité du milieu et de la constante de cellule K_{Cell} du capteur [254], selon

l'équation suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} R_{sol} = \frac{K_{Cell}}{\sigma_{sol}} \\ K_{Cell} = \frac{2}{L * (N - 1)} * \frac{K(k)}{K(\sqrt{1 - k^2})} \end{array} \right.$$

- σ_{sol} la conductivité électrique du milieu biologique (S/m)
- K_{Cell} : constante de cellule (m^{-1})
- N : nombre totale de digits de l'électrode

K_{Cell} dépend uniquement de la géométrie du capteur conçu. La fonction $K(k)$ est l'intégrale elliptique incomplète du premier module k . Elle s'exprime selon la formule suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} K(k) = \int_0^1 \frac{1}{\sqrt{(1-t^2) * (1-k^2 * t^2)}} dt \\ k = \cos\left(\frac{\pi}{2} * \frac{W}{S+W}\right) \end{array} \right.$$

- W : épaisseur du digit (μm)

- S : distance entre 2 digits consécutifs (μm)

On définit généralement α comme le rapport de métallisation de l'électrode : $\alpha = \frac{W}{W+S}$

La capacité de la solution C_{sol} s'exprime quant à elle en fonction de la permittivité diélectrique du milieu et de la constante de cellule K_{Cell} , telle que : $C_{sol} = \frac{\epsilon_0 * \epsilon_r}{K_{Cell}}$

L'impédance totale de la solution s'écrit alors en fonctions des précédents paramètres décrits :

$$Z_{sol} = \frac{K_{Cell}}{\sigma_{sol} + j * \omega * \epsilon_0 * \epsilon_r} = \frac{1}{G_{sol} + j * \omega * C_{sol}}$$

Cette impédance, mesurée par la technique I-V décrite en section III.2.2.3.1, nous permet ainsi de déterminer la conductance de la solution G_{sol} , puis de remonter à la conductivité de la solution. L'obtention de G_{sol} dépend cependant de certaines approximations de calculs, qui sont réalisables dans une configuration de mesure particulière. Afin, de mieux comprendre ces approximations, on étudie généralement l'impédance totale du circuit équivalent.

IV.1.2.3. Impédance totale du circuit équivalent

L'impédance complexe Z du circuit équivalent proposé s'écrit comme la somme de l'impédance de la solution et de l'impédance d'interface, telle que :

$$\left\{ \begin{array}{l} Z = \frac{1}{G_{sol} + j * \omega * C_{sol}} + \frac{1}{j * \omega * C_{interface}} \\ Y = \frac{1}{Z} = G + j * \omega * C \end{array} \right.$$

Le développement de cette équation en fonction des variables précédemment cités nous permet d'obtenir :

$$\begin{cases} G = \frac{\omega^2 * G_{sol} * C_{interface}^2}{G_{sol}^2 + \omega^2 * (C_{sol} + C_{interface})^2} \\ C = \frac{C_{interface} * G_{sol}^2 + \omega^2 * C_{sol} * C_{interface} * (C_{sol} + C_{interface})}{G_{sol}^2 + \omega^2 * (C_{sol} + C_{interface})^2} \end{cases}$$

Une représentation de l'impédance totale théorique pour ce type de circuit est fournie en Figure III-57 :

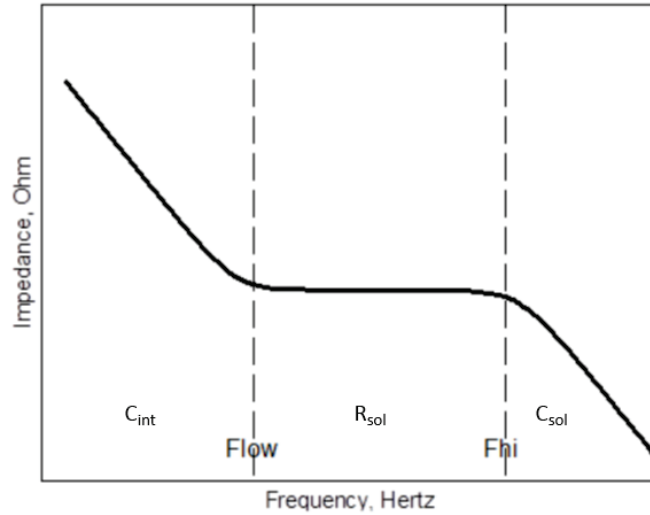


Figure III-57 : Impédance du circuit équivalent en fonction de la fréquence d'excitation

L'impédance totale peut ainsi se décomposer en trois zones. A basses fréquences, l'impédance $Z_{interface}$ issue de la capacité d'interface est beaucoup plus élevée que la résistance de la solution R_{sol} , et contribue principalement à la valeur totale de l'impédance Z . L'impédance totale du système est alors gouverné par les paramètres géométriques du capteur conçu et les paramètres physiques de la solution. En effet, à basses fréquences, ω tend vers 0, ce qui nous permet de simplifier l'équation précédente :

$$\begin{cases} \lim_{\omega \rightarrow 0} C = C_{interface} \\ \frac{\epsilon_0 * \epsilon_{r_basse_fréquence}}{K_{Cell}} = \frac{N}{4} * L * W * C_0 \end{cases}$$

On peut ainsi calculer la capacité par unité de surface C_0 par l'expression suivante :

$$C_0 = \frac{4 * \epsilon_0 * \epsilon_{r_basse_fréquence}}{N * L * W * K_{Cell}}$$

Par ailleurs, l'impédance totale Z diminue avec l'augmentation de la fréquence jusqu'à la fréquence de coupure F_{low} . La capacité d'interface n'est plus prise en compte par la suite. On entre dans une zone purement résistive où seule R_{sol} contribue à l'impédance, en dessous de la fréquence de

coupure F_{high} où C_{sol} n'est pas encore indicatif. On cherche à travailler dans cette zone fréquentielle où l'impédance totale Z mesurée par le Lock-in reflète directement la conductivité du milieu analysée.

Enfin, lorsque la fréquence dépasse la fréquence de coupure F_{high} , le courant passe dans le milieu du condensateur diélectrique au lieu de traverser la résistance de la solution d'électrolyte. L'impédance n'est alors dépendante que de C_{sol} .

L'ensemble du modèle électronique présenté décrit ainsi les phénomènes physiques associés à la mesure de conductivité en milieu liquide. C'est sur ce modèle que notre étude de conception des μ IDEs se base, car il nous permet de valider le fonctionnement théorique de notre capteur et de notre banc de mesure, tout en étudiant l'impact des paramètres de l'instrumentation. Le comportement de notre microélectrode en milieu gazeux sera par la suite étudié en section IV.3, afin de confronter ces résultats d'expérimentations au modèle liquide présenté ici.

IV.1.3. Modélisation et optimisation des paramètres géométriques de notre μ IDE

L'impédance d'interface est donc prédominante dans les mesures de conductimétrie en basse fréquences, elle dépend du milieu dans lequel est plongée la microélectrode, ainsi que des paramètres géométriques des μ IDEs conçus.

La valeur de C_0 doit être la plus importante possible afin que l'impédance d'interface soit minimisée, et négligeable en basses fréquences devant l'impédance de la solution. Il est nécessaire de fixer les variables K_{cell} , W , L et N les plus petites possibles.

Par ailleurs, l'optimisation de la bande de fréquences utile comprise entre F_{low} et F_{high} est possible afin d'éliminer au maximum cette composante de polarisation. L'intervalle de fréquence est défini par les équations suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{low} = \frac{1}{2 * \pi * R_{sol} * C_{interface}} \\ F_{high} = \frac{1}{2 * \pi * R_{sol} * C_{sol}} \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{low} = \frac{\sigma_{sol}}{0.5 * \pi * W * N * L * C_0 * K_{Cell}} \\ F_{high} = \frac{\sigma_{sol}}{2 * \pi * \epsilon_0 * \epsilon_{r,sol}} \end{array} \right.$$

La fréquence de coupure basse F_{low} dépend ainsi de la conductivité du milieu, de la capacité d'interface C_0 et de la géométrie du capteur. La fréquence de coupure haute F_{high} dépend quant à elle uniquement des propriétés conductrices du milieu.

Afin d'élargir au maximum l'intervalle de fréquence de mesure, il faut donc jouer sur la fréquence de coupure basse, en augmentant notamment les paramètres géométriques des μ IDEs : W , L , N et K_{Cell} . La longueur L du digit est un paramètre qui reste relativement inchangé dans la littérature, et est généralement choisie en fonction du milieu d'intérêt à analyser. De nombreuses études se basent alors sur l'augmentation du nombre de digits N et de leur épaisseur W afin d'optimiser la géométrie du capteur [255]. Néanmoins, cela contraint inévitablement à réduire le facteur K_{Cell} , celui-ci étant inversement proportionnel à N et W , comme le montre la Figure III-58 :

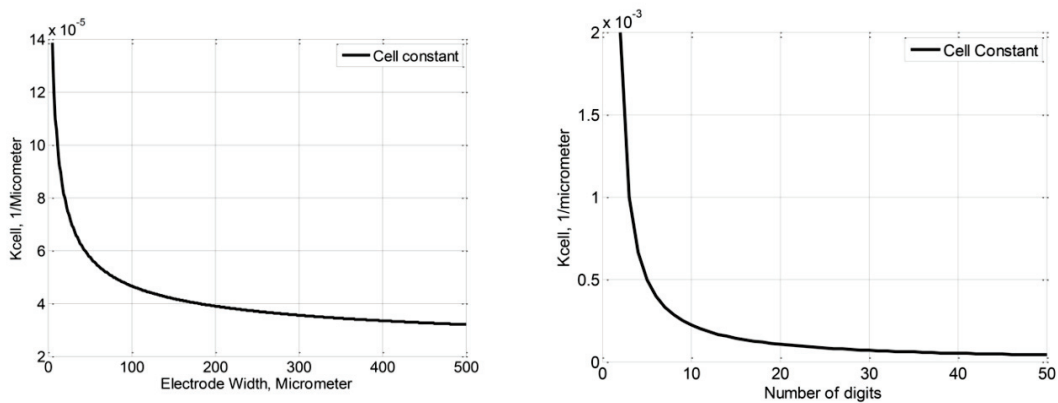


Figure III-58 : Variation du facteur K_{Cell} en fonction de W et N

Par ailleurs, certains groupes se sont penchés sur l'utilisation de μ IDEs à structure carrée dont la longueur du digit L est égale à la longueur D du peigne [254]. Dans cette étude, un rapport de métallisation des digits α de l'ordre de 0.6 est préconisé, ainsi qu'un nombre de digits N supérieur à 40 et une longueur de digits L supérieure à 2000 μ m.

Ces optimisations n'entrent pas en compte dans notre cas puisque la structure carrée n'a pas été choisie. Par ailleurs, des distances aussi grandes n'entrent pas dans le cadre de notre design puisque

nous nous basons sur la réalisation de microélectrodes interdigitées de taille micrométrique. Notre modélisation se base sur un compromis entre l'augmentation de l'épaisseur des digits W et la diminution de la constante de cellule K_{Cell} .

En se basant sur les paramètres géométriques fixés pour nos microélectrodes, nous pouvons calculer les constantes de cellule des capteurs associés, la capacité d'interface par unité de surface et la fréquence de coupure basse. Le rapport de métallisation est constant et égal à 0.5, ainsi que la longueur du digit L . Nous faisons varier uniquement le nombre de digits de la μIDE . On obtient les résultats de modélisation présentés dans le Tableau III-2, selon les paramètres physiques (permittivité relative et conductivité) de la solution d'eau utilisée pour les mesures conductimétriques en milieu aqueux :

$$\left\{ \begin{array}{l} \epsilon_{r_{eau_{bf}}} = 78.5 \\ \epsilon_0 = 8.85 \text{ pF/m} \\ \sigma_{sol_{eau_{distillée}}} = 0.05 \text{ } \mu\text{S/cm} = 5 * 10^6 \text{ pS/m} \end{array} \right.$$

Paramètres	Low-Size (type C)	Middle-Size (type B)	Big-Size (Type A)
N	43	22	15
W (μm)	20	40	60
S (μm)	20	40	60
L (μm)	296	296	296
K_{Cell} (m^{-1})	160.875	321.75	482.625
C_0 ($\text{pF}/\mu\text{m}^2$)	6.8×10^{-5}	3.3×10^{-5}	2.2×10^{-5}
F_{low} (Hz)	1.14×10^3	1.15×10^3	1.12×10^3
F_{high} (Hz)	4.58×10^3		

Tableau III-2 : Calcul des variables de modélisation associées à nos $\mu IDEs$

On constate comme prévu une diminution du facteur K_{Cell} avec l'augmentation du nombre de digits, ainsi qu'une diminution de la valeur de capacité d'interface par unité de surface C_0 . La fréquence de coupure basse obtenue pour un milieu constitué d'eau distillée est équivalente pour les 3 capteurs.

Grâce à ce résultat, nous préconisons ainsi une fréquence de l'ordre de 10kHz afin d'effectuer des mesures de conductimétrie dans l'eau distillée, pour la détection de très faibles concentrations de molécules organiques ou inorganiques.

En effet, l'intervalle de fréquence est dépendant de la conductivité de la solution utilisée. La valeur de fréquence choisie ici n'est pertinente que dans le cas de faibles variations de conductivité par rapport à la conductivité de base de l'eau distillée. La mesure de fortes conductivités impliquera d'augmenter la fréquence du signal d'excitation.

En conclusion, et en se basant sur l'ensemble des résultats obtenus, les paramètres associés aux capteurs Low-Size semblent les plus pertinents pour la mesure conductimétrique en milieu aqueux. Nous choisirons donc ce type de capteur afin d'exporter ces résultats vers la mesure de gaz.

IV.2. Caractérisation des μ IDEs par tests de conductimétries en milieu aqueux

Nous allons maintenant tenter de valider la modélisation de l'électrode proposée en réalisant des tests de conductimétrie en milieu aqueux. Le schéma de mesure est représenté Figure III-59 :

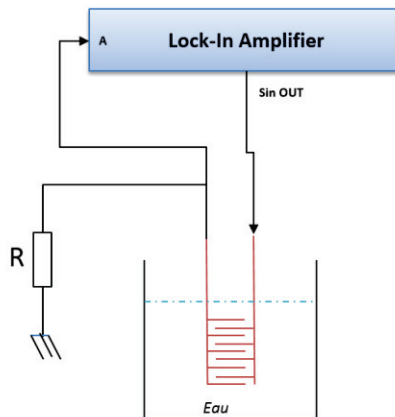


Figure III-59 : Schéma de mesure des tests de conductimétrie en milieu aqueux

La microélectrode est soumise à un signal d'excitation AC de fréquence f et d'amplitude V_{in} via le Lock-In amplifieur. La résistance R placée en parallèle de la μ IDE permet de mesurer la conductimétrie du milieu par la méthode I/V précédemment décrite. Le Lock-In mesure la tension aux bornes de la résistance R , puis on calcule l'impédance Z de la microélectrode telle que :

$$Z = \frac{V_{in}}{V_{out}} * R$$

Enfin, dans le cas où on travaille dans l'intervalle de fréquence adéquat, c'est à dire dans lequel l'impédance Z de la microélectrode est directement équivalente à la résistance de la solution R_{sol} , on remonte à la conductivité du milieu σ :

$$\sigma_{sol} = \frac{K_{Cell}}{Z}$$

Afin d'étudier l'évolution de l'impédance de la microélectrode en fonction de la fréquence, on plonge la microélectrode dans un bécher de 25 mL d'eau distillée puis on mesure successivement la réponse de la microélectrode à différentes fréquences, en fixant une tension d'excitation de 100 mV et une résistance R de 1 k Ω . L'impédance Z du milieu mesurée par le Lock-In est présentée en Figure III-60:

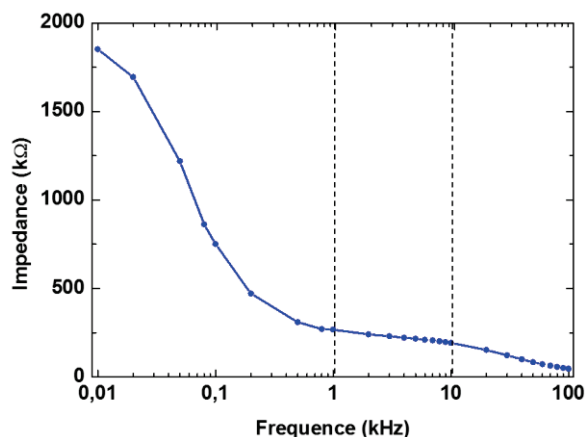


Figure III-60 : Evolution de l'impédance de la microélectrode dans l'eau distillée en fonction de la fréquence

Le Lock-In Amplifier nous impose de travailler à des fréquences comprises entre 10 Hz et 100 kHz. On observe l'apparition de trois zones de fonctionnement, ce qui valide la modélisation des μ IDEs en milieu aqueux. Afin de mesurer de faibles variations de conductivité dans l'eau distillée, notre μ IDE doit être excitée par un signal sinusoïdal de fréquence comprise entre 1 kHz et 10 kHz. Cette simulation valide également l'intervalle de fréquence définie par F_{low} et F_{high} . La variation d'impédance pour des fréquences comprises dans cet intervalle peut en effet être considérée comme constante et égale à au paramètre R_{sol} .

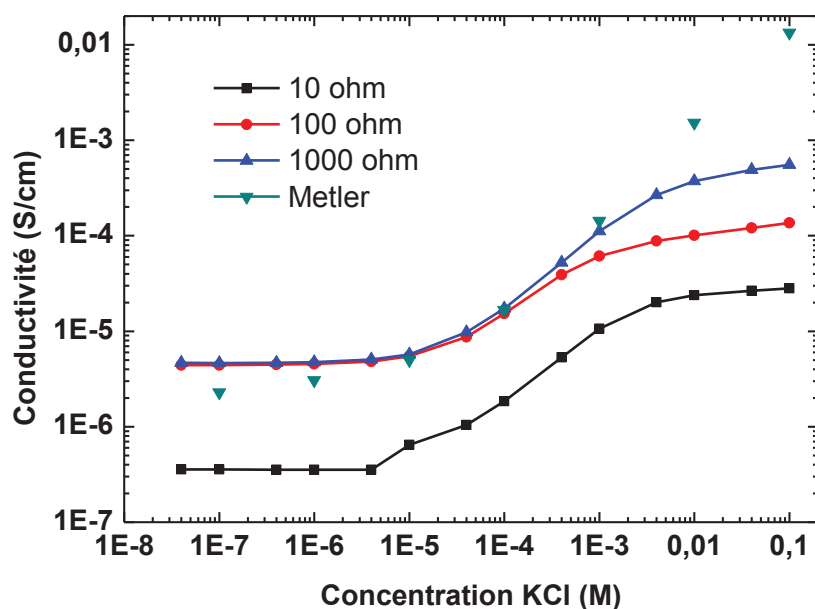
On obtient ainsi pour une fréquence f de 2 kHz : $Z_{eau_distillée_mesurée} = 270 \text{ k}\Omega$ et $\sigma_{eau_distillée_mesurée} = 5 \text{ }\mu\text{S/cm}$. Cette valeur est cependant différente de la valeur $\sigma_{eau_distillée_modèle} = 0.5 \text{ }\mu\text{S/cm}$ utilisée précédemment pour calculer les paramètres de notre μ IDE (Tableau III-2). Il est en effet très difficile de mesurer exactement une valeur si faible de conductivité via notre capteur. Il sera intéressant de noter l'évolution de l'écart obtenu pour différentes concentrations d'ions entre la valeur réelle de conductivité de la solution et la valeur mesurée par notre capteur, en faisant varier les différents paramètres de l'instrumentation.

Partant de ce constat, on étudie par la suite la réponse du capteur à l'évolution de conductivité du milieu aqueux, notamment vis-à-vis de la fréquence f du signal fixée et de la résistance R utilisée. Dans cette expérience, on réalise un titrage d'une solution chlorure de potassium KCl. La μ IDE est plongée dans un bécher de 25 mL d'eau distillée, puis on ajoute progressivement différents volumes de KCl à des concentrations différentes afin de faire varier la concentration du milieu. Le titrage est réalisé selon le tableau suivant :

Tableau de dosage KCl		
Concentrations de KCl	Volume ajouté en μL	Concentration de la solution dosée
10^{-5} M	100	4,00E-8
	150	1,00E-07
10^{-4} M	75	4,00E-07
	150	1,00E-06
10^{-3} M	75	4,00E-06
	150	1,00E-05
10^{-2} M	75	4,00E-05
	150	1,00E-04
10^{-1} M	75	4,00E-04
	150	1,00E-03
1 M	75	4,00E-03
	100	1,00E-02
	750	4,00E-02
	1500	1,00E-01

Tableau III-3 : Tableau de dosage KCl

On étudie tout d'abord l'impact de la résistance R en fixant une fréquence d'excitation f de 10 kHz et une amplitude de 100 mV et en faisant varier R . Des valeurs de 10 Ω , 100 Ω et 1 k Ω ont été considérées. Les résultats obtenus sont présentés dans la Figure III-61 :

Figure III-61: Impact de la résistance R sur la conductivité mesurée par le capteur, à $f = 50\text{kHz}$ et $A = 100\text{mV}$

Les valeurs de conductivité mesurées par le capteur sont comparées aux valeurs mesurées par un conductimètre commercial conçu par la société Metler. La sonde de type InLab741-ISM a été utilisée

pour la mesure des faibles conductivités (de 0.05 à 100 $\mu\text{S}/\text{cm}$), alors que la sonde de type InLab731-ISM a été utilisée pour les solutions de fortes conductivités (de 0.01 à 1000 ms/cm).

On observe ainsi qu'une résistance de 100 Ω ou 1 $\text{k}\Omega$ permet d'obtenir des valeurs de conductivité les plus proches des conductivités obtenues avec l'électrode commerciale à des concentrations inférieures à 10^{-5} M. La résistance 10 Ω est ainsi écartée vu que les valeurs de conductivité obtenues sont un peu différentes par rapport aux autres. Pour des concentrations supérieures à 10^{-3} M, la courbe de Metler s'éloigne progressivement. Cet écart s'explique par le fait qu'on utilise une fréquence d'excitation de 10 kHz, valable uniquement pour les faibles concentrations, pour laquelle on travaille dans la zone R_{sol} . A des concentrations plus élevées, il est nécessaire d'augmenter la fréquence d'excitation.

Nous allons donc fixer une valeur de résistance R de 1 $\text{k}\Omega$, puis augmenter progressivement la fréquence d'excitation afin de valider cette théorie. Les résultats obtenus pour une amplitude de 100 mV et des fréquences de 2 kHz, 10 kHz, 50 kHz et 100 kHz sont présentés en Figure III-62 :

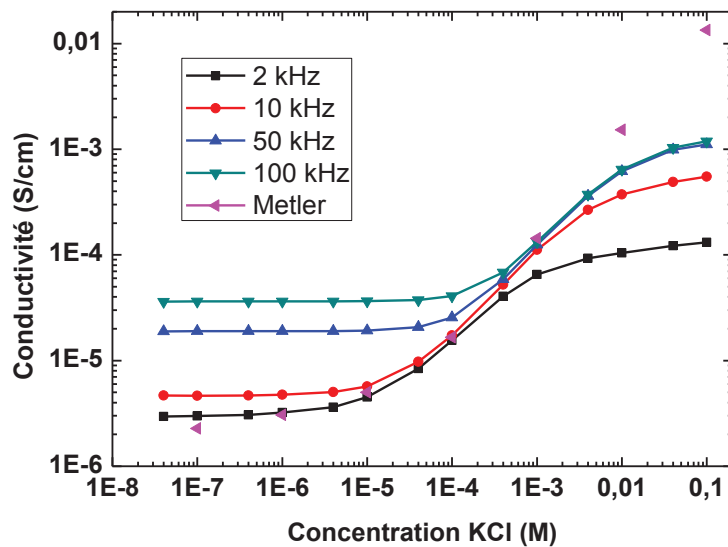


Figure III-62: Impact de la fréquence f sur la conductivité mesurée par le capteur, à $R = 1 \text{ k}\Omega$ et $A = 100 \text{ mV}$

Les résultats valident donc notre théorie. On remarque que pour les concentrations de KCl entre 10^{-7} M et 10^{-6} M, le capteur approche les valeurs Metler pour la fréquence 2kHz. Entre 10^{-5} M et 10^{-4} M, la fréquence 10 kHz doit être utilisée, puis pour des concentrations supérieures à 10^{-4} M une fréquence de 50 kHz puis 100 kHz est nécessaire. Enfin, il est nécessaire de remarquer que pour des concentrations supérieures à 10^{-2} M, la précision de mesure de notre capteur n'est plus bonne. On ne peut en effet travailler à des fréquences supérieures à 100 kHz avec le Lock-In, ce qui explique les erreurs de mesure.

Enfin nous avons choisi d'étudier l'influence du dernier paramètre de l'instrumentation, le potentiel d'excitation. On fixe la fréquence de travail à 50 kHz et une résistance R de 1 kΩ. La mesure de conductivité effectuée est présentée dans la Figure III-63 :

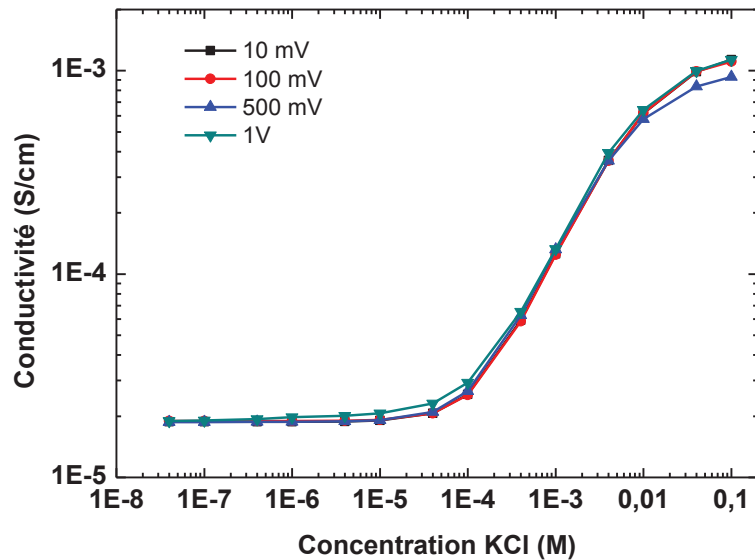


Figure III-63: Impact du potentiel d'excitation sur la mesure de conductivité, avec $R = 1 \text{ k}\Omega$ et $f = 50 \text{ kHz}$

La variation de potentiel n'impacte sur la conductivité mesurée, du moins pour une μIDE non fonctionnalisée dans un milieu aqueux.

Les mesures conductimétriques effectuées nous ont donc permis de valider le modèle de la μIDE dans un milieu aqueux et de comprendre l'évolution des paramètres de mesure de l'instrumentation. Nous allons maintenant tenter d'exporter ces résultats vers la mesure conductimétrique en milieu gazeux.

IV.3. Caractérisation des μIDEs dans un milieu gazeux

Le modèle électronique présenté précédemment décrit les phénomènes physiques ayant lieu lorsqu'on polarise une μIDE dans un milieu aqueux. L'utilisation d'une μIDE pour une mesure conductimétrique en milieu gazeux et la modélisation des phénomènes qui en découlent restent plus complexe. En effet, il n'y a notamment pas d'interaction entre les digits et le champ électrique formé se retrouve à l'air libre. De ce fait, le courant circulant à travers la microélectrode est relativement faible et l'impédance de la microélectrode est élevée. On utilise généralement une membrane polymérique afin d'interconnecter les digits et de faciliter la circulation du courant dans la microélectrode. Cette membrane permet également de capter les VOCs ciblés présents dans l'environnement gazeux d'étude et de les piéger à proximité de la surface du capteur. Les phénomènes se produisant à l'interface entre le capteur et l'environnement gazeux sont donc clairement différents des phénomènes se produisant en milieu aqueux. Par ailleurs, l'apparition

d'une couche de polymère entraîne des modifications du circuit électrique équivalent avec l'apparition de nouveaux éléments passifs. Au cours des travaux réalisés, nous n'avons pu porter notre attention sur la modélisation de ces phénomènes. Nous avons ainsi fait le choix d'étudier d'observer directement le comportement de notre capteur dans un environnement gazeux.

L'étude des premiers résultats obtenus lors des tests de détection d'un gaz permettra par la suite à notre groupe de se pencher sur ces perspectives. Nous nous proposons ici d'observer l'évolution de l'impédance de l'électrode à l'air libre en fonction de la fréquence, telle que réalisé lors des simulations en milieu liquide. Un signal d'amplitude 100 mV est appliqué à la microélectrode et une résistance R de 1 kΩ est utilisée. Les résultats obtenus sont présentés en Figure III-64 :

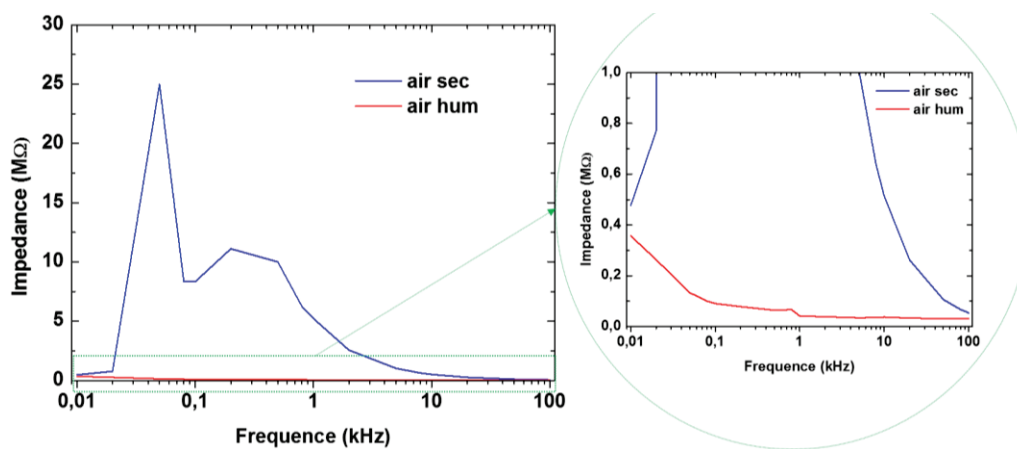


Figure III-64 : Evolution de l'impédance de la microélectrode à l'air libre, A: 100 mV, R= 1 kΩ

Si l'on considère en premier lieu l'évolution d'impédance de la microélectrode soumise à un air sec (courbe bleue), on ne remarque pas l'établissement d'un palier où l'impédance reste stable en fonction de la fréquence. Les valeurs en de là d'une fréquence de 1kHz ne semblent pas exploitables. L'impédance mesurée diminue de manière exponentielle avec l'augmentation de la fréquence. Les phénomènes se produisant à l'interface du capteur sont donc différents dans un milieu aqueux. Par ailleurs, on soumet de la même manière le capteur à un air saturé à 100% d'humidité relative produit par le LCU (courbe rouge). Le capteur fournit ici une réponse différente par rapport à la réponse obtenue en air sec. L'impédance air sec est globalement plus importante que l'impédance air humide. L'écart mesuré à 1 kHz est d'un facteur 100 entre un air sec et un air humide. A 100 kHz, les deux impédances sont quasiment égales avec : $Z_{airsec} = 50 \text{ k}\Omega$ et $Z_{airhum} = 34 \text{ k}\Omega$.

On peut ainsi envisager que pour des fréquences proches de 100 kHz, la réponse de la μ IDE reste inchangée peu importe le taux d'humidité de l'air auquel elle est soumise. On peut ainsi la considérer comme une microélectrode passive lors de la mesure différentielle qui restera invariante aux variations de conductivité. La μ IDE active sera recouverte d'une couche sensible aux VOCs. La

question de la variation d'humidité de l'air est en effet très importante dans nos recherches puisque nous travaillons avec échantillons d'air expirés par des patients. Ces échantillons sont donc saturés à 100% d'humidité relative, et peuvent perdre progressivement en humidité en fonction des conditions de stockage de l'échantillon. Il sera donc nécessaire d'étudier la réponse de notre capteur fonctionnalisé par rapport aux VOCs en fonction du taux d'humidité relative du gaz porteur.

Les résultats obtenus lors de l'analyse de cette analyse ne nous permettent pas de fournir un modèle généralisé pour la détection de gaz. Le dépôt d'une couche sensible viendra par ailleurs perturber les phénomènes se produisant à l'interface du capteur lors de l'interaction avec les VOCs. Nous faisons donc le choix de ne pas poursuivre plus en détail la modélisation du capteur en milieu gazeux. Les résultats obtenus lors de l'analyse des VOCs nous permettront dégager de multiples conclusions quant à ces phénomènes, en faisant varier les conditions d'expérimentations.

V. Conclusion

Nous avons donc présenté dans ce chapitre les différents éléments qui vont composer notre plateforme d'analyse de gaz, ainsi que les différentes étapes de fabrication du transducteur. Ce dernier a été caractérisé par des méthodes d'analyses électrochimiques et des techniques de mesure conductimétriques en phase aqueuse. Son fonctionnement a été validé en phase liquide, nous allons donc tenter de transférer la technologie acquise vers l'analyse de VOCs en phase gazeuse.

Références :

- [253] “Bard A.J., Faulkner L.R.-Electrochemical methods-Wiley (2001)” .
- [254] N. T. Tuan, “Contribution à la mesure de bioimpédance électrique de cellules biologiques par micro-capteurs interdigités : Optimisation, Conception et Validation de capteurs,” no. 1, p. 171, 2015.
- [255] Ibrahim, Mouhamad, O. Training, P. Training, C. Darin, R. O. Training, M. Kimberly, G. Deepa, E. Board, E. Principal, I. Primary, F. Systems, E. B. Study, and N. Co-investigator, “Mesure de bioimpedance electrique par capteurs interdigités,” *Igarss 2014*, no. 1, 2012.

Chapitre IV : Développement d'une
membrane sensible de chitosan sensible à
l'acétone pour la fonctionnalisation du capteur
de gaz

I. Introduction

Après avoir fabriqué et caractérisé le transducteur formant la base de notre capteur de gaz, la seconde grande étape de conception du capteur a débuté. L'objectif est en effet de fonctionnaliser la surface de notre microélectrode à l'aide d'une membrane polymérique sensible et sélective à l'acétone. Notre choix s'est ainsi porté sur l'utilisation du chitosan de par les nombreux critères que nous avons cités précédemment dans l'état de l'art.

La première partie de ce chapitre est tout d'abord dédiée à l'analyse des propriétés physiques et chimiques du chitosan. Le but est ici de comprendre la manière dont le chitosan peut être utilisé afin de fonctionnaliser notre microélectrode. Une fois le film déposé à la surface de notre capteur, nous exposerons les différents tests qui ont permis sa caractérisation. On étudie enfin la réponse de notre capteur à la présence de molécules d'acétone, et statuons sur la manière dont nous avons répondu à la problématique du projet.

La seconde partie de ce chapitre présente le travail effectué pour l'amélioration de la sensibilité du capteur. La membrane met en œuvre le co-dépôt du chitosan et de zéolites de type ZSM5, dont la composition proposée est innovante face aux travaux précédemment réalisés dans la littérature.

La dernière partie du chapitre consiste enfin la modification chimique du chitosan afin d'ouvrir nos travaux vers une nouvelle forme de fonctionnalisation de notre capteur de gaz, et ceux toujours dans le but d'améliorer la détection de VOCs pour le projet.

On conclue enfin sur les objectifs atteints dans le cadre du projet Hearten par rapport à la réalisation de ce capteur, ainsi que les travaux restants à mener.

II. Réalisation d'une membrane sensible de chitosan

II.1. Le chitosan

Le chitosan est un polymère biocompatible et biodégradable, issu de la chitine. Ce dernier est l'un des composés polysaccharides existant à l'état naturel les plus abondants après la cellulose sur la planète. On le retrouve chez de multiples espèces, principalement dans les exosquelettes d'insectes et les animaux marins tels que les coquilles de crustacés, les crevettes ou encore les crabes. Les parois cellulaires des champignons peuvent également contenir des traces de chitine.

En tant que dérivé de la chitine, la chaîne carbonique du chitosan possède des propriétés intéressantes et applicables au domaine du biomédical. Il est en effet issu d'une source renouvelable

et abondante, et est considéré comme un biomatériau compatible, sensible aux VOCs et utilisable dans de nombreuses applications médicales [256].

Il est notamment plus utilisé que la chitine car sa structure lui permet d'être plus soluble dans l'eau et les solvants organiques. Le chitosan est produit par le procédé de dé-acétylation de la chitine, illustré Figure IV-1:

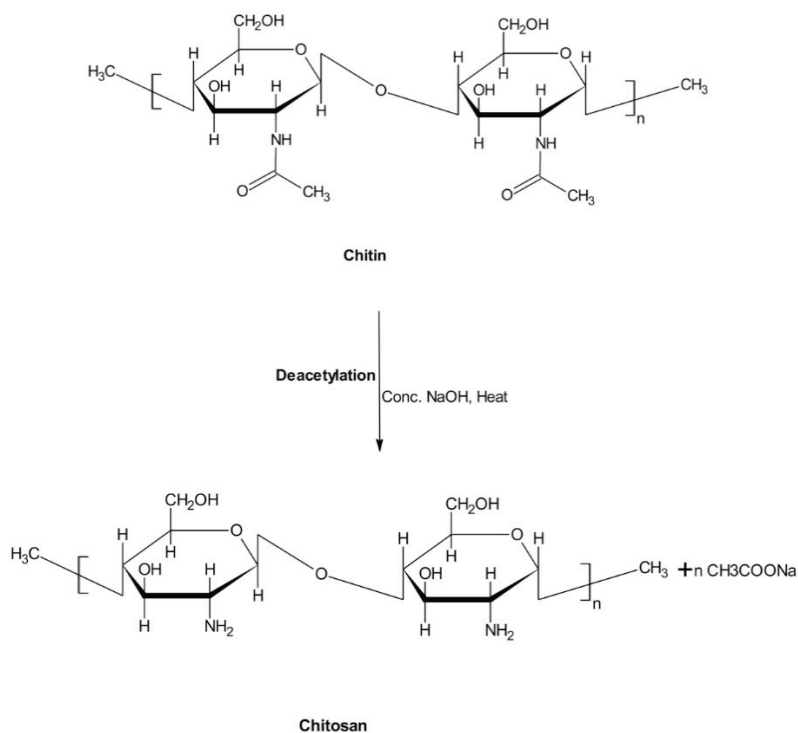


Figure IV-1 : Procédé de dé-acétylation du chitosan

Les groupements acétyle de la chitine sont remplacés par des groupements amine par hydrolyse de l'amide en milieu basique (concentré en NaOH), ou encore par hydrolyse enzymatique en présence de déacétylase. Le chitosan est ainsi considéré comme un copolymère, possédant des groupes acétyle et amine (2-acétamido-D-glucose et 2-amino-D-glucose) reliés entre eux par des liaisons linéaires β -(1 \rightarrow 4) glycosidiques, comme le montre la Figure IV-2 :

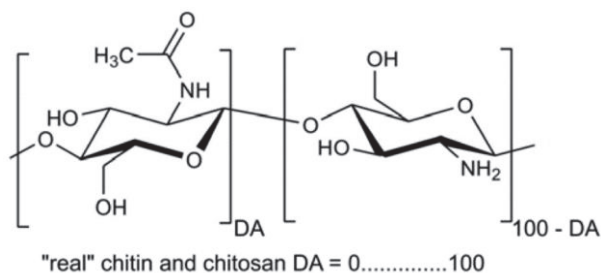


Figure IV-2 : Représentation chimique du chitosan

Le ratio acétyle/amine obtenu lors de ce procédé différencie les différents produits vendus sur le marché, on parle de coefficient de déacétylation. Ce dernier reste relativement important car il influence fortement les propriétés physiques et chimiques du film de chitosan qui sera déposé sur le capteur, auxquelles nous allons maintenant nous intéresser.

II.2. Propriétés physiques et chimiques du chitosan

L'ensemble des polysaccharides naturels connus comme la pectine ou la cellulose sont considérés comme des composés acides. Le chitosan diffère quant à lui, et est considéré comme un polysaccharide fortement basique. Ce polymère possède de multiples propriétés physiques et chimiques qui le placent en tant que candidat crédible pour des applications biomédicales, et dont les principales sont citées ci-dessous :

- il possède une certaine viscosité et une habilité à former des films
- il est soluble dans différent milieux
- il se comporte comme un polyélectrolyte
- il possède une structure carbonique particulière

Cette dernière propriété apporte également des options intéressantes dans le choix d'un polymère pour une application biomédicale. Le degré d'acétylation contrôle en effet la proportion de groupement amine et acétyle dans la chaîne carbonique et est directement relié à la solubilité et au comportement acide-base du polymère [257]–[259]. De par cette structure, ce polymère possède une structure cristalline rigide à travers les liaisons hydrogène intra et intermoléculaires [260].

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le chitosan est un polymère polycationique possédant un groupe NH_2 et 2 groupes OH sur chaque groupement glucosidique. Ces 2 groupes sont très réactifs, et sont très important vis-à-vis des propriétés du polymère. D'une part, le groupement primaire amine actif est réactif et forme une plateforme spécifique de liaison avec d'autres groupements externes au polymère, fonctionnalité très recherché dans le cas de la biofabrication [260]. D'autre part, les groupes hydroxyles fournissent une certaine flexibilité au matériau et sont également responsables de la modification de ses propriétés biologiques et physiques [260].

Enfin, l'une des propriétés les plus importantes de ce polymère réside dans la présence du groupement amine dans la chaîne carbonique. Grâce à cette terminaison, le chitosan présente en effet un comportement acide-base en solution, comme le précise la Figure IV-3:

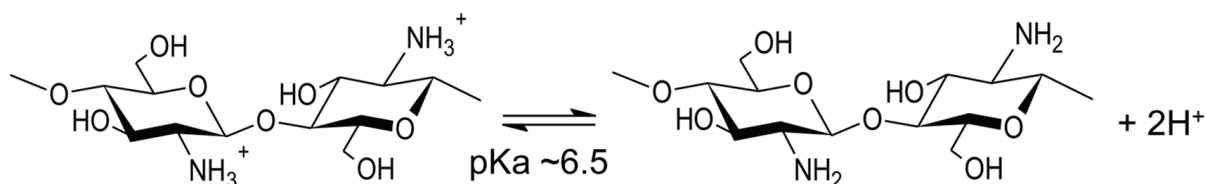


Figure IV-3 : Comportement du chitosan en fonction du pH de la solution

Lorsque le pH de la solution est faible, l'amine primaire du chitosan est protoné. Le chitosan est alors considéré comme un polyelectrolyte cationique, ainsi soluble dans une solution acide. A plus fort pH, l'amine est déprotoné, le chitosan est alors neutre et insoluble. La transition entre ces 2 états du polymère est réversible, et se réalise pour un pKa compris entre 6.2 et 6.6 [259], [261]–[264].

Ce comportement permet ainsi d'obtenir des associations particulières dans la chaîne carbonique du chitosan et de générer un hydrogel à la surface d'une électrode. En effet, à faible pH, la chaîne est polycationique, les associations de monomères sont empêchées par les forces électrostatiques de répulsion, et le chitosan est soluble en solution. Lorsque le pH augmente, le chitosan perd sa charge positive, l'équilibre entre les forces d'attraction et de répulsion est alors perturbé [257], [258], [265]. La chaîne carbonique du chitosan peut subir des auto-associations, ce qui permet de former un hydrogel [266]–[269]. Ce processus peut donc être considéré comme une transition sol-gel réversible résultant de la formation de liaisons non covalentes entre les différents monomères de chitosan.

C'est en se basant sur ce principe que nous avons cherché à former une couche de chitosan à la surface de notre capteur pour la détection d'acétone. Nous allons maintenant présenter les différents travaux menés pour la fonctionnalisation du capteur par une membrane sensible de chitosan.

II.3. Protocole de dépôt de la membrane

II.3.1. Principe de l'électropolymérisation

Comme nous l'avons précisé précédemment, le chitosan passe d'un état soluble en solution acide à un état d'hydrogel précipité lorsque le pH de la solution augmente. De nombreuses études basées sur ce principe ont été menées par différents groupes pour le dépôt d'une couche sensible de chitosan à la surface d'une électrode [270]–[275]. Selon le même principe, la réalisation de notre membrane repose sur l'utilisation d'une technique de dépôt par électro-polymérisation présentée Figure IV-4 :

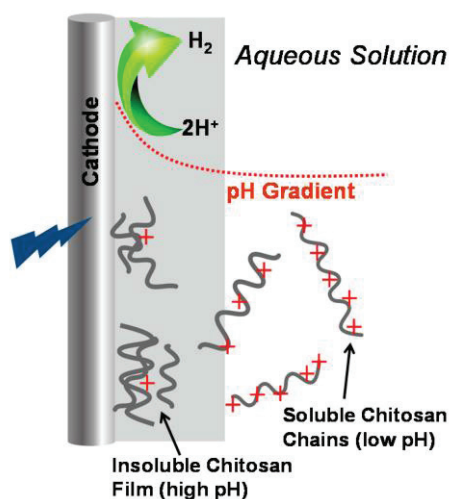


Figure IV-4 : Principe d'électrodéposition du chitosan à la surface d'une électrode

Elle permet un électro-adressage contrôlé du polymère sur une électrode conductrice comme l'or. Lorsqu'on effectue la réduction des ions H^+ d'une solution acide de chitosan, on provoque une brutale augmentation du pH à la surface de l'électrode. Cela engendre la précipitation du polymère et la formation d'une membrane homogène à la surface du conducteur. Par ailleurs, cette technique permet également d'incorporer des nanoparticules dans la membrane polymérique par co-précipitation. Lorsque des nanoparticules sont en suspension dans la solution et qu'on procède à l'électrodéposition du chitosan, celles-ci se retrouvent « aspirées » lors de la précipitation du polymère et sont présentes dans la membrane ainsi déposée. Nous pouvons donc envisager par la suite d'enrichir notre membrane de chitosan avec certaines molécules sensibles à l'acétone afin d'augmenter la sensibilité de notre capteur.

II.3.2. Protocole de dépôt

Les deux techniques les plus utilisées pour l'électropolymérisation du chitosan consistent soit à imposer un potentiel constant fortement négatif sur l'électrode de travail et à mesurer l'évolution du courant parcourant la cellule (CA), soit au contraire à imposer un courant et à suivre l'évolution du potentiel de l'électrode par rapport à l'électrode de référence. La première technique est la plus judicieuse car l'imposition d'un potentiel permet d'être plus sélectif sur les réactions électrochimiques susceptibles de se dérouler dans la solution. De plus, il est plus aisé pour le potentiostat d'imposer un potentiel constant qu'un courant constant. La technique de CA a donc été choisie pour l'électro-adressage de la membrane de chitosan sur l'électrode métallique.

II.3.2.1. Réalisation de la solution de chitosan

Notre étude préliminaire sur cette technique de dépôt s'est tout d'abord basée sur l'utilisation de paramètres électrochimiques extraits de la littérature. On a ainsi cherché à électrodéposer une

solution de chitosan dissous à 1% w/w dans de l'acide acétique 2% via CA à un potentiel de -1 V. Celle-ci s'est avérée être un échec, aucun dépôt n'était visible et de nombreuses bulles adsorbées à la surface étaient présentes. L'échec du dépôt avec la présence de nombreuses bulles indique que malgré la formation de dihydrogène, le chitosan n'arrivait pas à précipiter.

L'objectif a alors été d'augmenter progressivement le pH de la solution par ajout d'une solution de soude de concentration 1 M afin que le gradient de pH à proximité de l'électrode permette la précipitation du chitosan lors de l'application du potentiel. Cela a cependant causé la précipitation irréversible du polymère dans la solution de préparation qui est très visqueuse de base. Nous avons donc choisi de diminuer la concentration d'acide acétique de la solution afin de permettre une augmentation du pH avec un faible volume de soude. Cette technique permet d'obtenir une solution homogène de chitosan après une longue homogénéisation. La solution finale préparée consiste en une solution de chitosan dissous à 1% w/w dans de l'acide acétique 0.5% (0.1M), dont le pH est progressivement augmenté jusqu'à 6 par ajout d'une solution de soude de concentration 1M.

II.3.2.2. Optimisation du pH de la solution

Une fois la solution préparée et un premier dépôt acceptable réalisé sur nos électrodes, nous avons par la suite tenté d'optimiser le protocole en étudiant l'influence de la variation du pH finale de la solution. La Figure IV-5 montre les courbes obtenues lors de l'électrodéposition du chitosan par CA sur des macroélectrodes d'or à différents pH (5, 5.5, 6) mesuré par papier pH, à une tension constante de -1V.

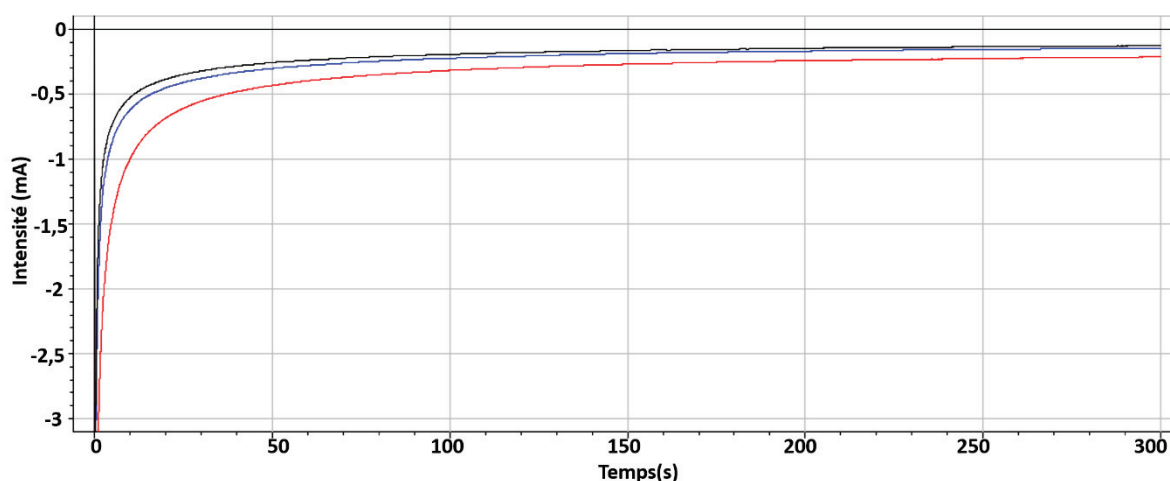


Figure IV-5 : Chronoampérométrie sur macroélectrode d'or à -1 V durant 300 s d'une solution d'acide acétique 0.1 M contenant 1% de chitosan à pH 5 (rouge), pH 5.5 (bleu) et pH6 (noir)

On observe après une décroissance du courant négatif la formation d'un plateau signe d'une limitation de la réaction par diffusion de H^+ à la surface de l'électrode. La formation de ce plateau

indique la déposition effective du polymère. Les courbes obtenues en fonction du pH sont sensiblement identiques, on note une diminution plus importante du courant négatif mesuré avec l'augmentation du pH de la solution. Les vitesses de montée des courbes avant stabilisation d'un palier sont identiques, de l'ordre de 100 secondes. L'observation visuelle des électrodes indique un dépôt partiel à pH 5, ainsi qu'un dépôt très inhomogène à pH 5,5 dû à la présence de nombreuses bulles de dihydrogène. Le meilleur dépôt semble avoir été obtenu à pH 6 que l'on considèrera comme pH optimal d'électrodéposition.

II.3.2.3. Optimisation de la tension d'électrodéposition

La seconde étape dans l'optimisation du protocole d'électrodéposition a été de faire varier la tension appliquée par CA. Une CV préliminaire de la solution de chitosan préparée a été menée avec un potentiel variant entre 0 V et -1.4 V et une vitesse de balayage de 50 mV/s. La Figure IV-6 montre la courbe obtenue.

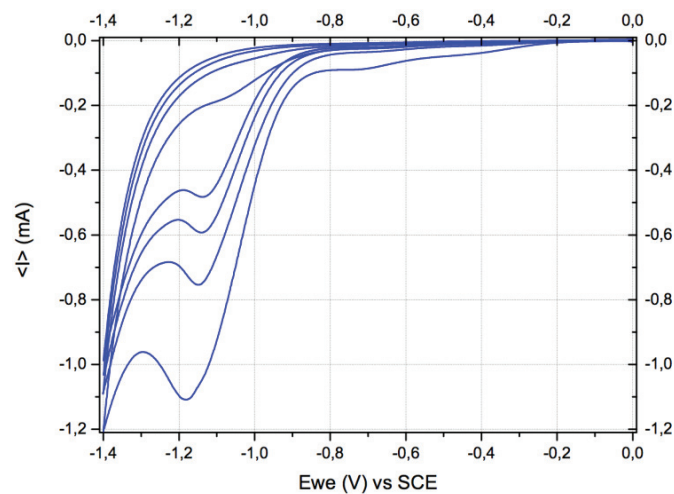


Figure IV-6 : Voltamétrie cyclique d'une solution d'acide acétique 0.1M contenant 1% de chitosan à pH 6, vitesse de balayage 50 mV/s

On observe un pic cathodique caractérisant l'électrodéposition du polymère. L'intensité de pic diminue progressivement, signe d'une précipitation du polymère sur la surface d'or. Ce test nous permet ainsi de conclure qu'une tension constante entre -1.3V et -1.1V est optimale pour la CA, ce que nous avons par la suite vérifié. La Figure IV-7 présente les courbes de CA obtenues avec une tension de -1.3, -1.25, -1.2 et -1.15 V sur une durée de 300 s.

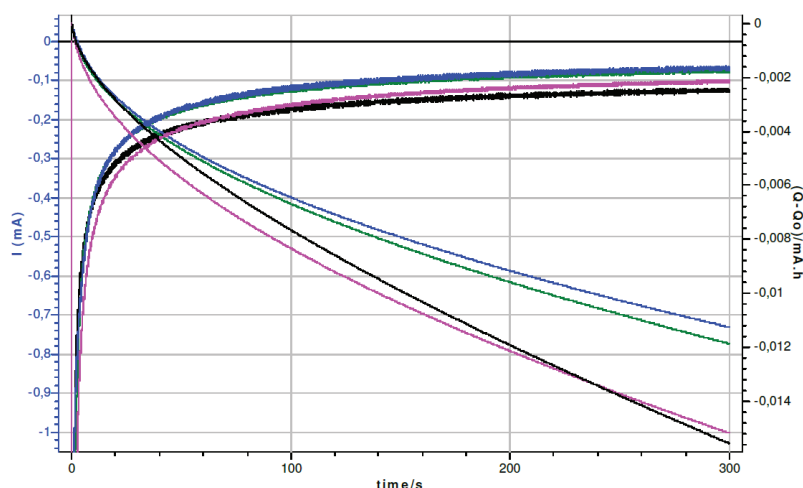


Figure IV-7 : CA sur or d'une solution d'acide acétique 0.1M pH6 contenant 1% de chitosan à -1.3V (noir), -1.25V (rose), -1.2V (vert) et -1.15V (bleu), accompagné de l'évolution temporelle de la quantité d'électricité Q

On observe une diminution du pallier d'intensité mesurée quand on diminue la tension appliquée sur l'électrode, ce qui s'accompagne par une diminution de la quantité d'électricité totale Q délivrée : on passe de -16 mA.h à -1.3 V contre -11 mA.h à -1.15 V. La baisse de la quantité d'électricité va de pair avec l'observation progressive d'un dépôt inhomogène sur les électrodes. La tension optimale choisie pour la fonctionnalisation de notre capteur se situe ainsi à -1.3 V.

II.3.2.4. Protocole final

Après de nombreux essais nécessitant l'ajustement de plusieurs paramètres chimiques et électrochimiques (concentration du solvant, pH de la solution, concentration du chitosan, valeur et durée du potentiel constant imposé) le protocole suivant a abouti à la formation d'une membrane de chitosan homogène et visible à l'œil nu sur macroélectrode d'or :

- Nettoyage de la surface de l'électrode d'or protégée par une résine
 - Lavage sous ultrasons à 60°C dans l'acétone, l'éthanol et l'eau distillée
 - Nettoyage par Piranha (H₂O₂/H₂SO₄ 1:2), rinçage par eau distillée puis séchage sous flux d'azote
 - Nettoyage sous flux UV durant 30 minutes
- Préparation de la solution de chitosan
 - Préparation d'une solution de chitosan à 10 mg/mL dans l'acide acétique 0.1 M
 - Ajustement du pH à 6 par ajout de soude 1 M
 - Agitation jusqu'à complète dissolution
- Formation de la membrane de chitosan
 - Électrodéposition par chronoampérométrie à -1.3 V durant 5 minutes
 - Rinçage à l'eau distillée et séchage au four à 60°C

La Figure IV-8 montre le chronoampérogramme obtenu.

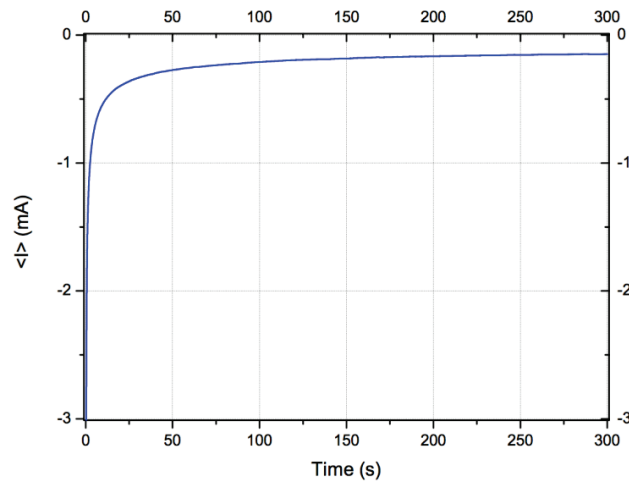


Figure IV-8 : Electro-dépôt sur macroélectrode d'or d'une solution à 1% de chitosan dans l'acide acétique 0.1M pH6 par CA à une tension de -1.3V

Des images réalisées par microscopie optique sont montrées Figure IV-9 pour différentes durées de dépôt. La qualité du dépôt dépend de la présence de bulles de dihydrogène lors de l'électrodéposition, rendant alors le dépôt inhomogène. Il est difficile d'obtenir un dépôt homogène sur une macro-électrode car l'état de surface non uniforme favorise l'existence de site de nucléations.

L'obtention de dépôt mince uniforme est par ailleurs très difficile à obtenir car le polymère commence immédiatement à se solubiliser à nouveau dans l'acide acétique dès que la source de tension est déconnectée.

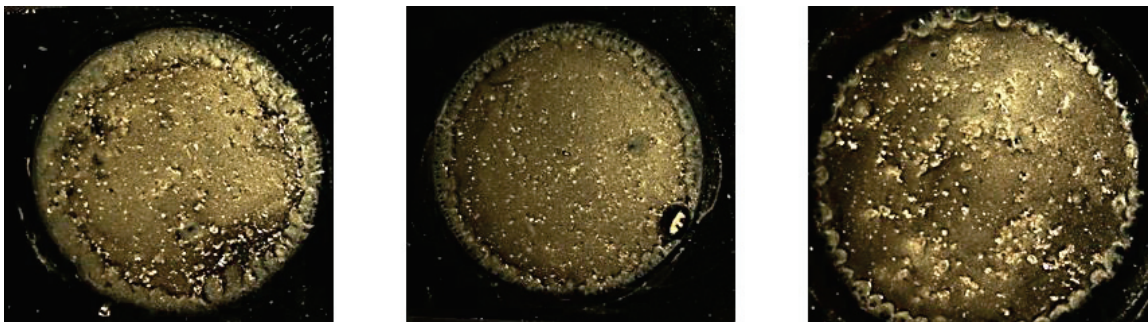


Figure IV-9 : Image au microscope optique d'un électro dépôt d'une solution à 1% de chitosan dans l'acide acétique 0.1M pH6 par CA à une tension de -1.3V pendant a) 3min - b)5min - c)8min

Les dépôts ainsi réalisés ont par la suite été caractérisés par CV.

II.3.2.5. Caractérisation du dépôt par CV

Une caractérisation électrochimique par CV dans une solution de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ 5mM tamponnée avec le PBS a ensuite été menée afin d'étudier le caractère bloquant de la membrane par rapport à l'or nu. Le voltammogramme obtenu est présenté Figure IV-10 :

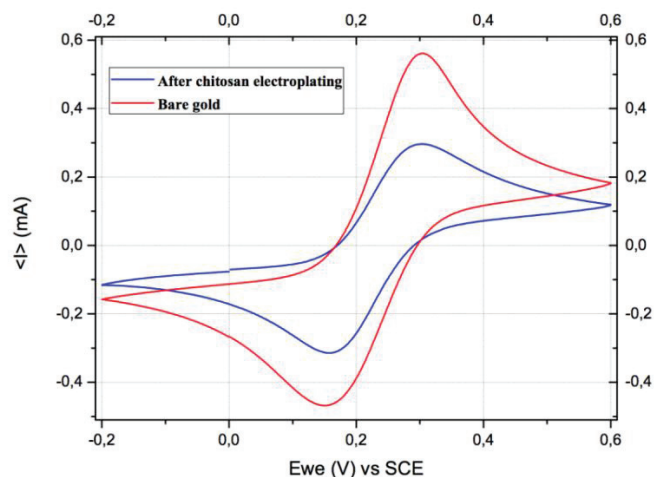


Figure IV-10: Voltamétrie cyclique d'une solution de ferrocyanide 5mM tamponnée avec le PBS pH 7.4, vitesse de balayage 50mV/s, sur or nu (rouge) et or fonctionnalisé (bleu)

Les pics d'oxydoréduction associés à une surface d'or sont observables sur les deux courbes. On observe également une chute du courant du pic indiquant que le dépôt est bien présent à la surface de notre électrode. Le chitosan ne joue pas le rôle d'isolant électrique, le polymère est en effet poreux et permet la diffusion des espèces électro-actives jusqu'au métal.

Maintenant que nous avons optimisé le processus d'électrodéposition de la membrane à la surface de notre capteur, nous allons nous intéresser à sa réponse en présence de VOCs.

II.4. Etude de la sensibilité du capteur fonctionnalisé

Dans cette partie, nous allons tout d'abord présenter le mécanisme de réaction entre le film de chitosan déposé à la surface de capteur et l'environnement gazeux dans lequel il est placé. Nous essayerons ainsi de comprendre en quoi la couche de détection est sensible à différents VOCs. Par la suite nous présenterons les travaux de détection préliminaires que nous avons réalisés sur des électrodes commerciales, puis nous exposerons enfin les résultats obtenus sur les μ IDES du projet.

II.4.1. Mécanisme de réaction

Le principe de réaction du chitosan avec l'acétone ou d'autres VOCs n'a pas été encore bien défini dans la littérature. Néanmoins, des pistes commencent à émerger et les différents groupes de recherche s'accordent à mettre en place la théorie qui va suivre. La réponse d'une couche sensible

de chitosan est en fait dépendante de la présence de molécules d'eau et d'espèces oxygène à proximité des particules de chitosan [252]. Cette théorie est illustrée dans le mécanisme d'absorption des espèces oxygène à la surface du chitosan (Figure IV-11 et Figure IV-12):

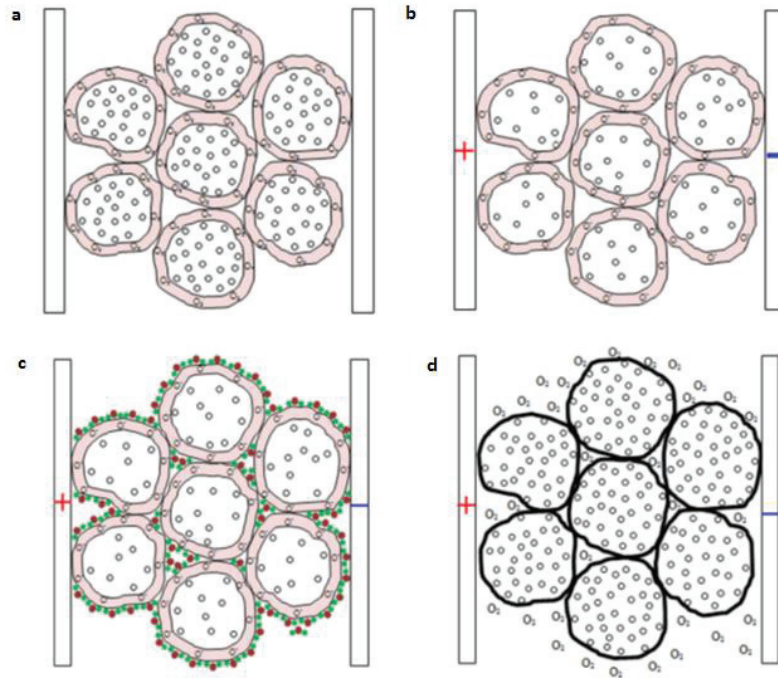


Figure IV-11 : Mécanisme de réponse d'un capteur de chitosan – a) absorption des molécules d'oxygènes – b) formation des espèces oxygénées – c) exposition à des molécules d'eau – d) relargage d'électrons

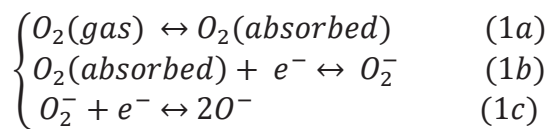


Figure IV-12 : Mécanisme d'absorption des espèces oxygène à la surface du chitosan

Lorsque le film de chitosan est exposé à l'air ambiant, les atomes d'oxygène présents dans le milieu sont chemi-absorbés à sa surface (a - 1a). Une fois le film soumis à un potentiel, la quantité d'électrons libres circulant aléatoirement dans la bande de conduction diminue. Les espèces oxygène absorbés piègent les électrons et les transfèrent d'une particule de chitosan à une autre. La résistance du capteur augmente alors et on observe généralement une diminution de la réponse du capteur. Celle-ci dépend de la saturation des espèces oxygénées selon un certain équilibre (b – 1b et 1c).

Par ailleurs, lorsque le capteur est soumis à un certain flux de gaz porteur enrichi en VOCs, ce flux de gaz possède une certaine quantité de molécules d'eau traduisant le taux d'humidité relative du gaz. Ces molécules d'eau vont affecter le film et modifier l'équilibre chimique réalisé. Les molécules collées à la surface des particules de chitosan vont réagir avec les espèces O^- , entraînant un dégazage

de O_2 et le relargage des électrons emprisonnés (c et d). Le mécanisme régissant cette réaction est présenté ci-dessous:

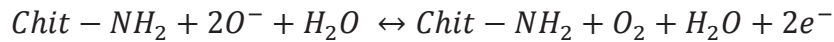


Figure IV-13 : Réaction du chitosan avec l'eau

Par ailleurs, la présence des molécules d'eau crée également une tension de surface sur le film de chitosan. Cette tension favorise le mouvement des électrons en leur permettant de s'échapper des espèces oxygène. Ces derniers sont à nouveau libres dans la bande de conduction, ce qui augmente la conduction électrique de la membrane. Cependant, les électrons libres peuvent ne pas se déplacer facilement entre les particules disponibles en raison des écarts existants entre les particules adjacentes. La structure de la chaîne carbonique du chitosan permet d'améliorer la circulation des électrons, l'hydrogène des groupes amine se lie à l'oxygène des molécules d'eau pour former des liaisons hydrogène, comme le montre la Figure IV-14 :

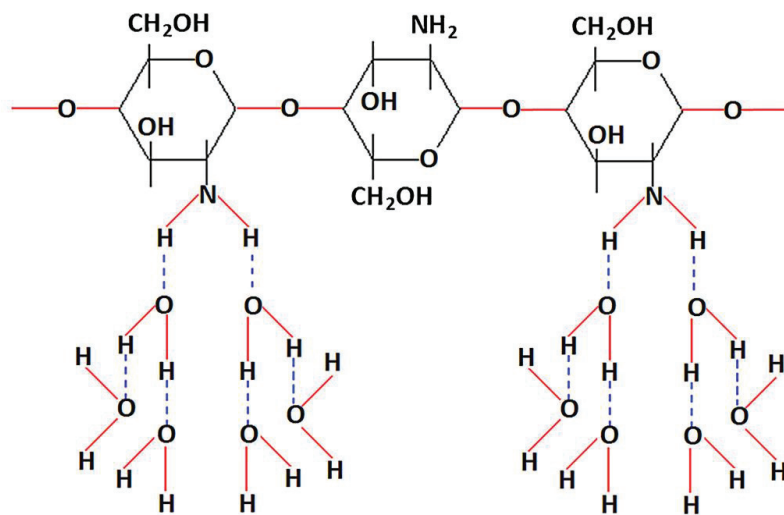


Figure IV-14: Formation des ponts d'hydrogène par réaction entre les molécules d'eau et les groupes amines

Ces ponts d'hydrogènes agissent comme pont électrique pour le transfert des électrons entre particules. Cette théorie nous révèle donc que la conductivité de la couche sensible est fortement dépendante des molécules d'eau présente dans le gaz. En ce sens, nous pouvons envisager que sa réponse sera fonction du taux d'humidité relative du gaz. La réponse de notre capteur sera plus importante avec un taux d'humidité relative élevée, de par la présence de nombreuses molécules d'eau. Par ailleurs, la membrane de chitosan doit avoir une répartition uniforme des particules et une très faible distance entre les particules afin de faciliter la libre circulation des électrons entre les particules et d'améliorer la sensibilité de notre capteur.

Les VOCs n'entrent cependant pas en compte dans ce que nous avons présenté jusqu'ici. Le chitosan est en effet principalement sensible aux molécules d'eau et non aux VOCs. La présence de VOCs dans le gaz porteur modifie les variations de conductivité de la membrane en affectant la circulation des électrons dans la bande de conduction. En effet, les molécules d'acétone possèdent une vibration moléculaire inhérente et affectent les molécules d'eau présentes à la surface du film. La tension de surface précédemment établie est alors rompue, ce qui engendre la vaporisation des molécules d'eau. L'interaction entre les molécules d'eau et les espèces oxygènes est ainsi réduite, ce qui impacte directement l'augmentation de conductivité du film causée par la présence des molécules d'eau.

En ce sens, nous pouvons donc attendre différents paliers de conductivité mesurés par notre instrumentation lorsque le film de chitosan sera soumis à un air humide pure ou un air humide enrichie en acétone. De même, l'évolution de la concentration en acétone pourra également être suivie puisque leur présence causera une vaporisation plus importante des molécules d'eau. Par ailleurs, nous pouvons également avancer que le film de chitosan n'est pas ainsi sélectif à l'acétone, mais à l'ensemble des VOCs dont le comportement vis-à-vis des molécules d'eau aura le même impact que les molécules d'acétone. Il est donc judicieux d'étudier la réponse de notre capteur vis-à-vis de molécules interférentes.

Devant l'ensemble des résultats présentés, nous avons donc fait le choix d'analyser le comportement de notre membrane en la soumettant à différents tests de conductimétrie et de le confronter à la théorie présentée.

II.4.2. Résultats préliminaires : étude de la fonctionnalité de la membrane

II.4.2.1. Validation des propriétés de la membrane

Les premiers tests effectués sur ce polymère ont été réalisés sur des μ IDEs commerciales pour optimiser nos protocoles de dépôt et mesure. Ces μ IDEs achetées auprès de la société « Microlux Technology » sont fabriquées sur substrat de verre et comportent 20 doigts d'une largeur de μm .

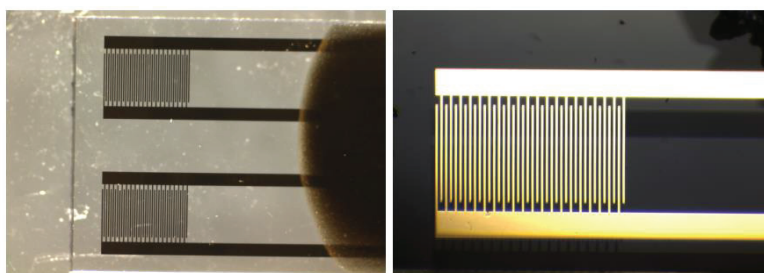


Figure IV-15 : les μ IDEs commerciales

La tache noire visible à droite de la photographie où l'on aperçoit les deux paires de microélectrodes correspond à la résine Epoxy utilisée pour isoler les pistes et les soudures et éviter tout court-circuit. Avant utilisation, les μ IDEs ont été nettoyées à température ambiante pendant 10 minutes dans de l'acétone puis l'éthanol, rincées à l'eau distillée et séchées sous un débit d'azote.

Une membrane de chitosan a ainsi été déposée sur l'une des deux μ IDEs présentes sur le substrat, selon le protocole précédent. Une CA de 30 min à un potentiel de -1.3 V a été appliquée pour former une membrane épaisse à la surface du transducteur. Le capteur ainsi fonctionnalisé est présenté dans la Figure IV-16 :

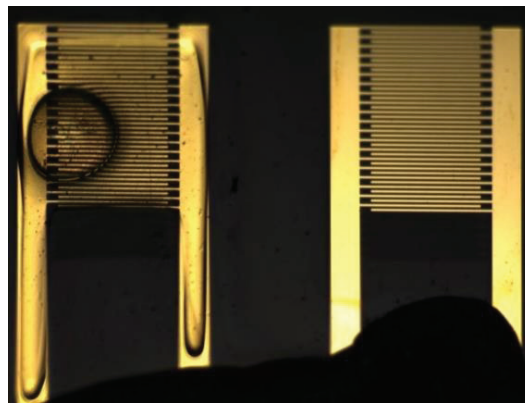


Figure IV-16 : Membrane de chitosan déposée sur la microélectrode gauche par CA : 30min ; -1.3V

L'observation visuelle du capteur confirme la présence du dépôt. La présence d'une bulle y est clairement visible, signe qu'une partie du dégazage de H_2 s'est fait piégée lors de la précipitation du chitosan. Il est possible que cette bulle vienne affecter l'homogénéité de la membrane et ainsi altérer la réponse de notre capteur. La microélectrode de droite n'est pas polluée par le procédé malgré que l'ensemble du capteur ait été plongé dans la solution. Un test de CV permet de confirmer que le dépôt possède un caractère d'électroadressage, les graphes avant et après dépôt étant identiques.

Des mesures conductimétriques de détection d'air humide et d'air humide enrichi en acétone ont par la suite été réalisées en appliquant un signal d'amplitude 1,5 V et de fréquence de 36 kHz généré par le « Lock-In ». Une fois l'équilibre atteint, les capteurs ont été placés consécutivement à la surface d'une solution d'acétone pure (3 ml), d'eau pure (3 ml) et d'un mélange d'acétone et d'eau (1,5 / 1,5 ml). La Figure IV-17 montre la réponse dynamique du capteur exposé à l'air normal humidifié et à l'air humidifié enrichi par de l'acétone.

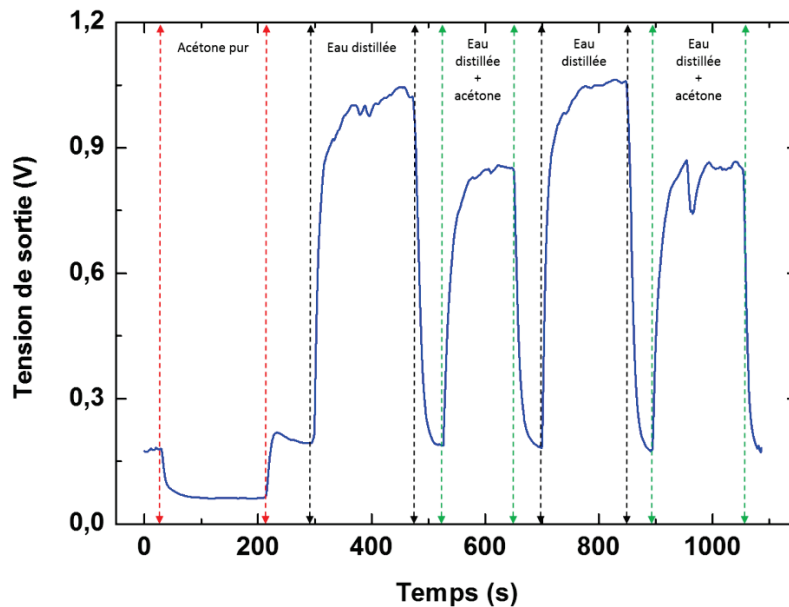


Figure IV-17 : Tension de sortie du capteur mesurée par le Lock-In à des solutions d'acétone pure, eau et eau + acétone ; 1,5V - 36kHz

Les concentrations d'acétone évaporées et mesurées par le capteur ne peuvent être définies par cette technique car elles dépendent d'un équilibre de phase liquide/gaz. On cherche seulement ici à obtenir une preuve de concept afin de valider le principe de mesure et le fonctionnement de notre capteur. Ce dernier affiche une réponse élevée lorsque sa surface est exposée à de l'air humidifié, de l'ordre de 1,05 V. Une réponse inférieure est observée lorsque le capteur est exposé à de l'air enrichie par de l'acétone, de l'ordre 0,85 V. En outre, la stimulation d'acétone pure a montré une diminution de la sortie de tension initiale (0,2 V) jusqu'à un pallier de 0,06 V.

Lorsque le capteur n'est plus soumis à l'exposition gazeuse, sa réponse électrique pour toutes les conditions d'exposition diminue à la valeur d'origine en 50s. Cela implique que le capteur montrent non seulement une bonne réponse, mais aussi une récupération complète et rapide. Le temps de réponse du capteur pour détecter la présence des d'acétone sur sa surface est d'environ 5s et une stabilisation d'environ 50s. Ce capteur montre par ailleurs une reproductibilité certaine et une bonne stabilité à mesure que les mesures ont été prises.

Ces résultats valident les propriétés sensorielles du film de chitosan. En effet, les molécules d'eau créent une tension superficielle sur le film de chitosan qui aide les électrons à s'échapper des espèces d'oxygène. Ces électrons deviennent des électrons libres dans la bande de conduction et augmentent la conduction électrique de la membrane. La tension de sortie du capteur, image du courant circulant dans la microélectrode, augmente en conséquence. Lorsque des molécules de vapeur d'acétone sont présentes dans l'air, elles brisent la tension superficielle et permettent la vaporisation des molécules d'eau. La tension de sortie du capteur est ainsi moins élevée que pour un air pur humide.

II.4.2.2. Influence de l'épaisseur de la membrane

Une fois la preuve de concept obtenue, nous avons cherché à déterminer l'influence de l'épaisseur de la membrane déposée sur la microélectrode. L'épaisseur de la membrane peut en effet altérer la réponse du capteur selon les concentrations d'acétone mesurées. Quatre capteurs ont ainsi été fonctionnalisés selon le même protocole, en augmentant les temps d'application du potentiel de CA. Les capteurs fabriqués sont présentés dans le Tableau IV-1 :

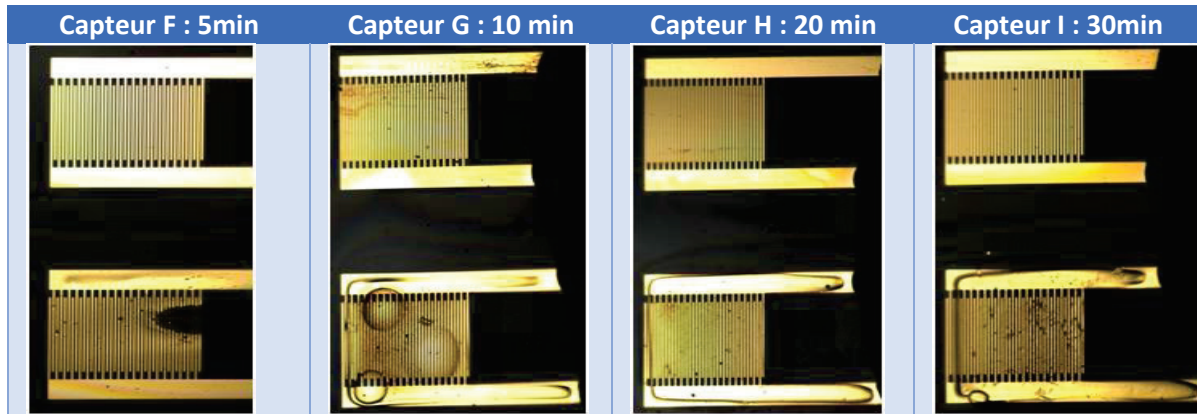
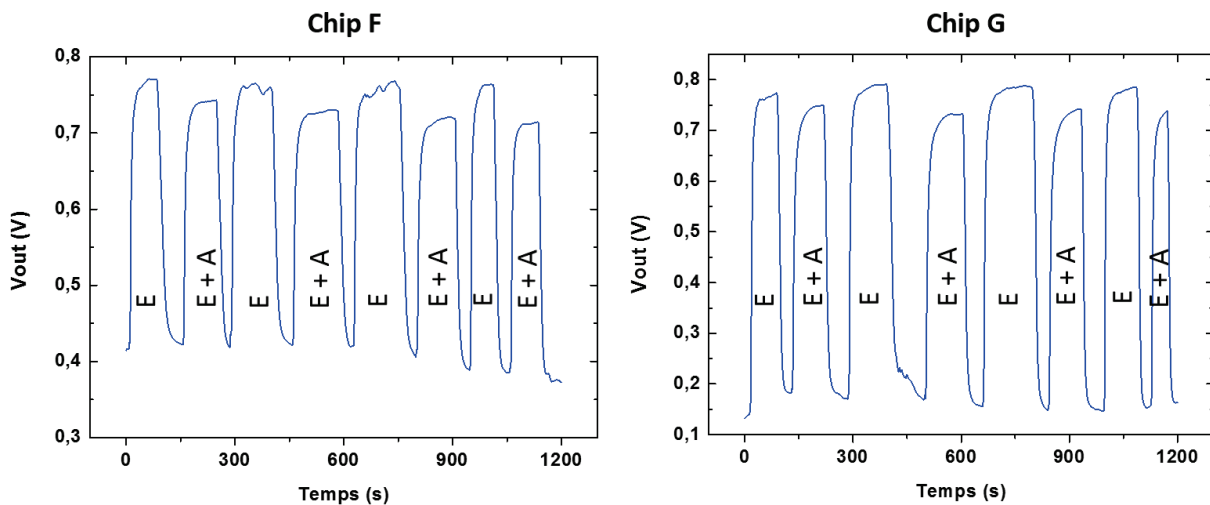


Tableau IV-1 : Analyse de l'épaisseur de la membrane par augmentation du temps d'application du potentiel durant la CA - a) 5min - b) 10min - c) 20min - d) 30min

Les capteurs ont par la suite été exposés successivement à la surface d'une solution de 3mL d'eau pure et une solution d'eau contaminée par l'acétone (1.5/1.5mL). Une excitation d'amplitude 1.5 V était initialement utilisée lors des tests de conductimétrie. Cette tension a provoqué une augmentation conséquente de la réponse du capteur pour des membranes épaisses et l'impossibilité de mesurer le signal par le Lock-In (saturation de la tension mesurable en entrée). L'amplitude du signal d'excitation a donc été réduite à 1 V. Les résultats obtenus sont présentés en Figure IV-18 :



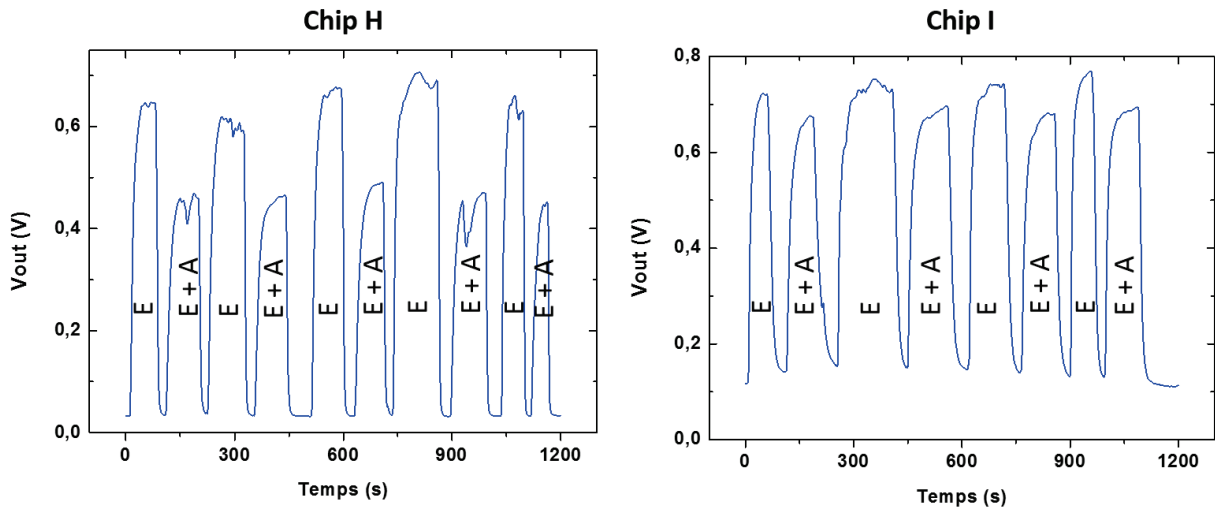


Figure IV-18 : Tension de sortie des capteurs mesurées par le Lock-In à une solution d'eau distillée 3mL (E) et un mélange d'acétone/eau (1.5 mL/1.5 mL) (E+A)

Les comportements des 4 capteurs sont semblables. On observe des réponses stables, reproductibles et distinctes entre l'air humide et l'air humide enrichi en acétone. Les temps de réponse et de recouvrement sont rapides, de l'ordre de 50 secondes. Les tensions mesurées sont cependant différentes selon les capteurs, signe que l'épaisseur de la membrane influence la réponse du capteur. En effet, plus l'épaisseur de chitosan est grande, plus la variation de tension mesurée entre l'état initial et l'état « Air Humide » sera importante. En augmentant l'épaisseur de dépôt, on augmente ainsi le nombre d'électrons circulant dans la bande de conduction et donc la conductivité de la microélectrode.

Afin de mieux apprécier ces résultats, nous avons normalisé les résultats obtenus en calculant les impédances Z des capteurs. Les impédances calculées sont représentées en Figure IV-19 :

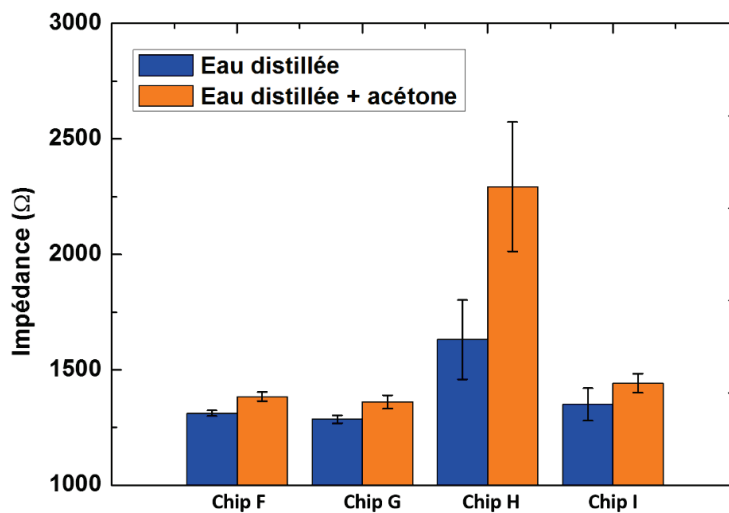


Figure IV-19 : Impédance mesurée par le Lock-In pour l'analyse de l'impact de l'épaisseur de la membrane sur la détection d'acétone

Les gabarits obtenus pour les capteurs F, G et I sont relativement semblables alors que le capteur H diffère. Cette différence peut s'expliquer par l'absence de bulles dans la membrane du capteur H, signe que l'ensemble du film est homogène. Les impédances mesurées y sont beaucoup plus élevées car la conduction dans la membrane va de pair avec l'homogénéité du film. Grâce à ces différents tests, on soulève ici la problématique importante du dégazage de H₂ que l'on ne peut contrôler lors du dépôt et qui perturbe grandement la réponse de notre capteur. Pour surmonter ce problème, nous avons proposé une nouvelle stratégie de fonctionnalisation de la surface. Celle-ci est basée sur l'utilisation d'une molécule de greffage entre le chitosan et la surface de la microélectrode d'or. Elle sera présentée dans la dernière partie de ce chapitre.

Néanmoins, nous pouvons exploiter les résultats des capteurs F, G et I. On note une différence d'impédance claire entre un air humide et un air humide enrichi en acétone pour les capteurs F et G. Les écarts-types ne se chevauchent pas, alors qu'il est plus difficile de les distinguer pour le capteur I. On peut donc conclure que la sensibilité et la reproductibilité pourraient être plus prononcées pour les membranes de faible épaisseur. Par ailleurs, une membrane trop épaisse entraîne une restriction de la tension du signal appliqué à la microélectrode lors des tests de conductimétrie, car le courant traversant la microélectrode est trop important pour être mesuré par le Lock-In. Il est donc préférable de fonctionnaliser le capteur avec des membranes fines.

Maintenant que nous avons prouvé le principe de fonctionnement de notre membrane, nous allons aborder les analyses menés pour la détection d'acétone via les capteurs fabriqués pour le projet.

II.4.3. Fonctionnalisation du capteur Hearten et résultats de mesure

Plusieurs étapes d'analyses ont été nécessaires afin de comprendre le fonctionnement de la membrane et d'obtenir des réponses stables et reproductibles. Nous ne présenterons pas l'ensemble du cheminement effectué, mais uniquement la trame globale qui nous a permis d'arriver à des résultats concrets.

II.4.3.1. Principe d'analyse

La réalisation d'un capteur capable de détecter les molécules d'acétone dans un flux gazeux dépend de nombreux paramètres d'analyses, dont les principaux sont cités ci-dessous :

- Impact de la membrane
 - Préparation de la solution d'électro dépôt
 - Homogénéité (absence de bulles)
 - Epaisseur

- Impact des paramètres électroniques
 - Signal d'excitation (potentiel et fréquence)
 - Bruit de mesure
- Impact du flux gazeux
 - vitesse du flux
 - Humidité relative du gaz
 - zone d'interface entre le capteur et le flux de gaz (flux laminaire, environnement restreint ou gros volume, turbulences)

Tous ces paramètres ont été longuement étudiés et optimiser afin d'obtenir la réponse du capteur la plus satisfaisante. Nous avons ainsi cherché en premier lieu à obtenir une réponse stable et reproductible lorsque le capteur est placé dans des bouteilles saturées en humidité et enrichies en acétone. Nous avons modifié les paramètres électroniques de l'instrumentation, une fois que nous avons obtenu des réponses satisfaisantes et fonction des concentrations, nous avons par la suite tentés de comparer la réponse du capteur à celles de molécules interférentes.

Une fois ces résultats concluants, nous avons par la suite transférer nos tests vers la plateforme de détection d'un gaz. Nous avons en premier lieu étudié l'impact des cellules de gaz et du flux sur le capteur, tout en mesurant l'impact de l'humidité sur la réponse du capteur. Enfin, nous avons tenté d'optimiser les paramètres électroniques de l'instrumentation afin d'obtenir la meilleur sensibilité possible de notre capteur vis-à-vis de l'acétone.

II.4.3.2. Détection d'acétone en bouteille par équilibre de phase liquide/gaz

Afin d'analyser la réponse de notre capteur par rapport à différentes concentrations de VOCs, nous avons décidé de placer notre capteur dans des bouteilles remplies d'eau distillée et d'en observer sa réponse. Des solutions d'acétone et d'éthanol ont ainsi été préparées selon le Tableau IV-2 pour comparer les résultats de détection entre la molécule ciblée et une molécule interférente :

VOCs	Concentration									
Acétone	0	10mM	50mM	100mM	500mM	1M	2.72M	6.8M	9.5M	12.2M
Ethanol	0	10mM	50mM	100mM	500mM	1M	3.42M	8.56M	11.9M	15.4M

Tableau IV-2 : Solutions d'acétone et éthanol préparés pour les tests de détection du capteur

Le bouchon des bouteilles a été instrumenté de manière à pouvoir y connecter notre capteur et refermer la bouteille afin qu'il soit placé dans une chambre hermétique. Un équilibre phase liquide/ phases gazeuse est établi à l'intérieur de la bouteille, qui évolue en fonction de la concentration de la solution utilisée. On ne prendra pas en compte les diagrammes de phase permettant de faire la conversion entre la concentration d'acétone en solution et la concentration en phase gazeuse, mais on utilisera les concentrations des solutions par convention. Une membrane de chitosan a été électro-déposé sur le capteur utilisé selon le protocole présenté précédemment, par CA d'une durée de 20 min à -1.3 V. La Figure IV-20 montre le capteur obtenu après électro-dépôt de la membrane de chitosan sur l'une des μ IDEs :

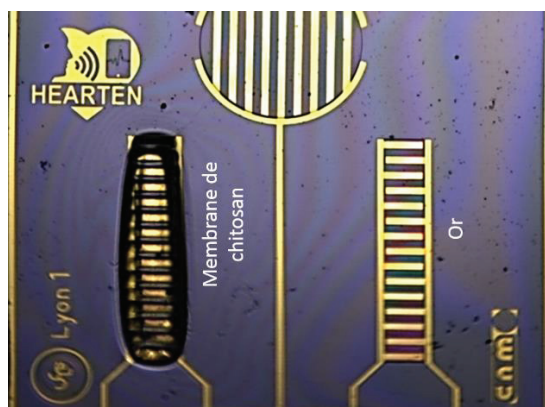


Figure IV-20 : Membrane de chitosan électro-déposée sur la μ IDE gauche Hearten

Le capteur est alimenté via le Lock-In par un signal AC d'amplitude 1 V et de fréquence 36 kHz. On réalise une mesure conductimétrique différentielle en utilisant la μ IDE recouverte par la membrane de chitosan en tant que capteur d'acétone, et l'autre μ IDE comme référence insensible.

Le dispositif est soumis à l'air humide enrichi en acétone pendant 5 min, puis on le retire de la bouteille et on le place à l'air libre pendant 2 min. Les résultats obtenus pour la détection de la molécule d'acétone sont présentés dans la Figure IV-21 :

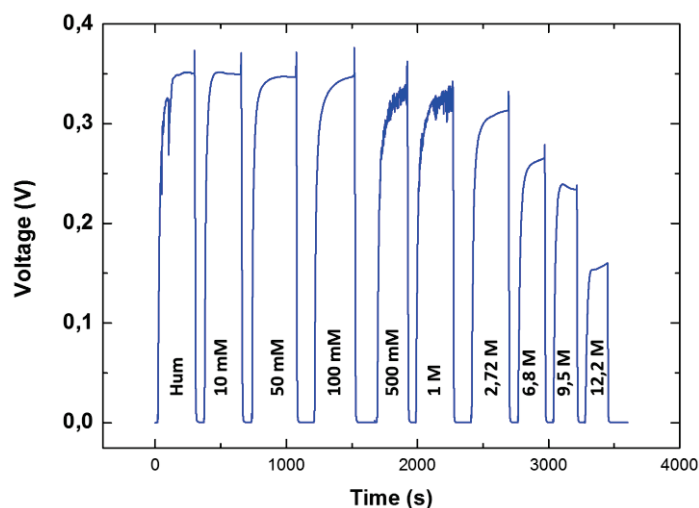


Figure IV-21 : Réponse du dispositif en montage différentiel à l'air humide enrichi en acétone contenu dans des bouteilles hermétiques

De même que pour les réponses précédemment obtenues sur les capteurs commerciaux, on observe une réponse rapide et stable à l'air humide contenue dans la bouteille. Lorsqu'on retire le capteur de la bouille, sa tension de sortie chute et retourne rapidement à la baseline. Par ailleurs, on observe des paliers de tensions diminuant à mesure qu'on augmente la concentration d'acétone de la solution contenue dans les bouteilles. Les réponses pour les bouteilles dont la concentration est inférieure à 100 mM sont quasi identiques à la réponse tampon d'humidité (0.35 V), ce qui démontre la limite de détection de notre capteur dans cette configuration de mesure.

De la même manière, la réponse pour les échantillons d'éthanol est présentée en Figure IV-22 :

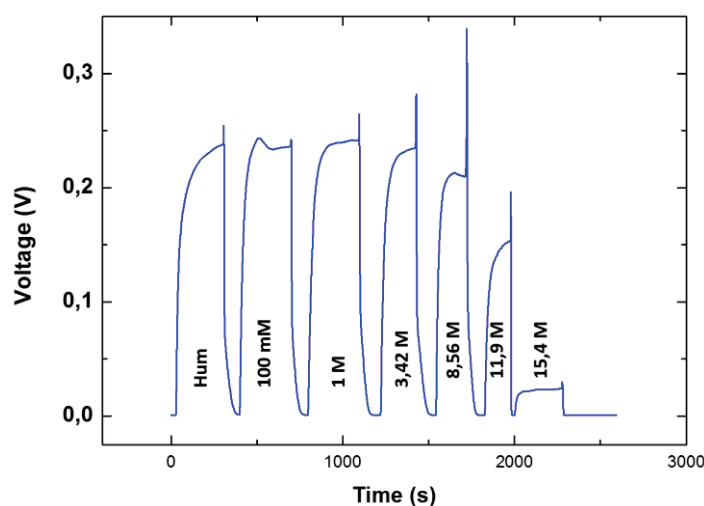


Figure IV-22 : Réponse du dispositif en montage différentiel à l'air humide enrichi en éthanol contenu dans des bouteilles hermétiques

La réponse obtenue est similaire aux échantillons d'acétone. Dans ce cas-ci, les réponses pour les bouteilles dont la concentration est inférieure à 1 M sont quasi identiques à la réponse tampon

d'humidité (0.25 V). On démontre ainsi une meilleure réponse de notre capteur vis-à-vis de l'acétone par rapport à l'éthanol.

Afin de comparer ces résultats obtenus, nous avons décidé de les normaliser. On considère que la tension de sortie du capteur est maximale lorsqu'il est soumis à la bouteille d'eau distillée tampon, que l'on note V_{hum} . On normalise par la suite l'ensemble des valeurs mesurées en calculant le ratio suivant :

$$V_{normalise}(t) = \frac{V(t) - V_{baseline}}{V_{Hum} - V_{baseline}} * 100 \quad \text{Avec} \begin{cases} V_{hum_{acetone}} = 0.35V \\ V_{hum_{ethanol}} = 0.25V \end{cases}$$

La valeur mesurée est alors pourcentage de la valeur maximale mesurée correspondant au blanc d'humidité dans la bouteille. En récupérant les valeurs mesurées pour chaque concentration d'acétone et d'éthanol, on obtient alors les résultats présentés en Figure IV-23 :

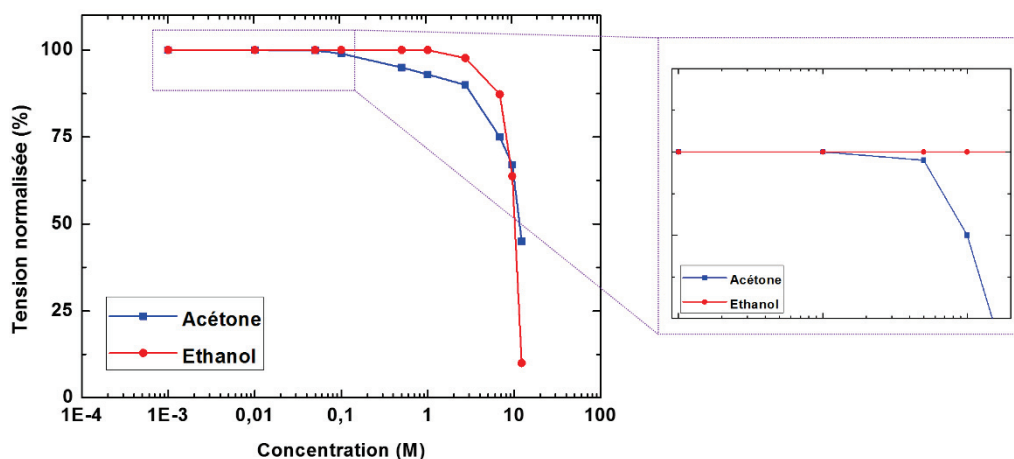


Figure IV-23 : Comparaison des réponses normalisées du dispositif en montage différentiel à l'air humide enrichi en éthanol (rouge)/acétone (bleu) contenu dans des bouteilles hermétiques

Ces réponses normalisées nous permettent de mieux apprécier les différences entre la détection de l'acétone et la détection de l'éthanol. On observe ainsi en bleu que la tension normalisée mesurée en sortie du capteur pour la détection d'acétone commence à diminuer à partir de 50 mM (3^e point), alors que la courbe d'éthanol diminue pour des concentrations supérieures à 1 M. La réponse associée aux concentrations supérieures à 50 mM d'acétone est donc dissociable de la réponse tampon associée à l'humidité contenue dans la bouteille. Ces résultats démontrent donc la sensibilité de notre capteur ainsi qu'une meilleure sélectivité vis-à-vis de la molécule d'acétone. Nous ne pouvons cependant pas réellement apprécier la limite de détection de notre capteur puisque nous ne prenons pas en compte les calculs de concentration de VOCs à l'état gazeux. L'utilisation d'un flux de gaz géré par le LCU nous permettra d'être plus précis dans nos mesures.

On remarque par ailleurs que le comportement de notre membrane est modifié pour des concentrations de VOCs fortes, puisque la tendance éthanol/acétone s'inverse pour des concentrations supérieures à 10 M. Ce phénomène n'est pas un problème pour nous puisque nous souhaitons utiliser notre capteur dans le cadre de la mesure de l'air expiré par les patients HF, où les concentrations de VOCs sont de l'ordre du ppm. Seules les faibles concentrations des bouteilles préparées (jusqu'à 1 M maximum) sont donc à prendre en considération ici.

Nous avons donc prouvé l'efficacité de notre capteur lorsque celui-ci est placé dans un environnement stationnaire, puisqu'il est capable de détecter la molécule d'acétone et d'y être sélectif selon la molécule interférente étudié. Nous allons maintenant tenter de démontrer son efficacité dans le cadre de mesures similaires à l'analyse de l'air expiré par des patients, en utilisant notre plateforme de détection d'un gaz.

II.4.3.3. Mesure en phase gazeuse

Le capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan a par la suite été testé via la plateforme de détection d'un gaz exposé dans le chapitre 3 en section III. Comme nous l'avons précisé, le LCU nous permet de générer un flux d'air dont le taux d'humidité relative et la concentration en VOCs est contrôlable. Ce dernier est envoyé dans la cellule de gaz dans laquelle le capteur est introduit. Pour des raisons de surpression dû au volume restreint des chambres de détection des cellules de gaz conçues par le CNM (voir Figure III-25), le LCU n'est pas capable d'assurer un flux d'air constant et utilisable pour nos mesures. Nous avons donc utilisé pour nos mesures la cellule de gaz conçue dans nos locaux (voir Figure III-26), dont la chambre de détection présente un assez grand volume pour que le LCU assure le flux gazeux. Nous avons ainsi établi un flux d'1L par minute, ce qui nous permet de remplir et de vider rapidement la chambre. Le capteur présente alors des variations de conductivité rapides directement liés à la présence des molécules ciblées dans la chambre et non des temps de remplissage et vidage de la chambre.

II.4.3.3.1. Impact du taux d'humidité relative du gaz sur la réponse du capteur

Les premiers tests réalisés ont consisté à étudier l'impact du taux d'humidité relative du gaz sur la réponse de notre capteur. Comme nous l'avons démontré, celui-ci est dépendant de ce paramètre. Nous avons donc utilisé le LCU en jouant sur la valeur de prélèvement de l'une des pompes du LCU afin de modifier ce taux d'humidité. Un vial rempli d'eau distillée a été utilisé, le Tableau IV-3 expose les configurations utilisées :

Volume d'eau total prélevé par les pompes du LCU (μL)	Taux d'humidité relative du gaz porteur (%)	Valeur d'humidité absolue (g/m^3)
0	17	4
2	24	6
4	30	7
8	45	10
10	55	13
12	61	14
14	67	15
16	75	17
18	85	20
20	91	21

Tableau IV-3 : Valeur du taux d'humidité relative du gaz généré par le LCU selon le volume d'eau prélevé

Le taux d'humidité relative du gaz a été mesuré grâce au capteur d'humidité et de température que nous avons conçu, placé à l'intérieur de la chambre de détection. Le capteur est alimenté via le Lock-In par un signal AC d'amplitude 1 V et de fréquence 36 kHz. On réalise une mesure conductimétrique simple en utilisant uniquement la μIDE modifiée par la couche sensible. Le capteur est soumis à des expositions d'1 min sans retour à l'état d'origine en augmentant successivement le taux d'humidité relative du gaz. Les résultats obtenus sont présentés en Figure IV-24:

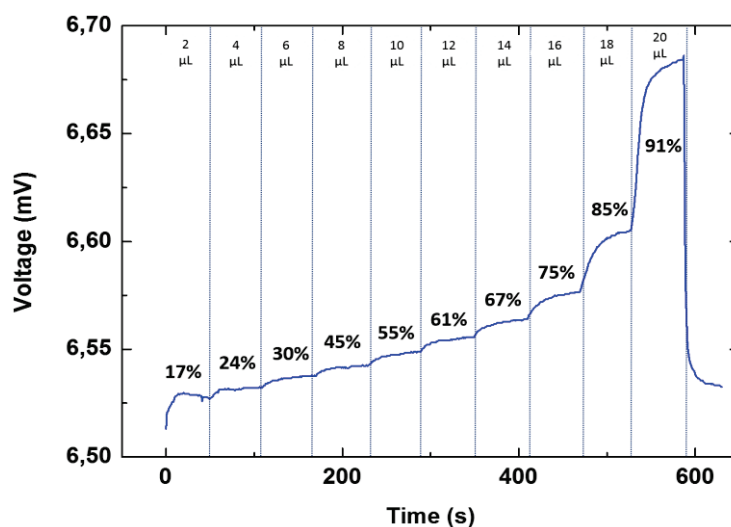


Figure IV-24 : Réponse du capteur à la variation du taux d'humidité relative du gaz

On observe ainsi différents paliers de réponse en fonction du taux d'humidité relative, ce qui confirme la dépendance de notre membrane. La tension mesurée en sortie du capteur augmente progressivement et de manière non proportionnelle, signe que la membrane devient de plus en plus conductrice. La réponse du capteur est maximale pour un taux d'humidité de 91% (20 μ L d'eau prélevé), ce qui nous conforte puisqu'on souhaite utiliser le capteur pour la mesure de l'air expiré, dont le taux d'humidité relative est considéré comme saturé à 100%. Par ailleurs, les variations de tensions mesurées sont immédiates, signe que la réponse de notre capteur est rapide. Le même constat est réalisé à la fin du test lorsqu'on coupe le prélèvement de la pompe ce qui provoque un retour immédiat à la baseline.

Ces tests ont également été réalisés avec un retour à la baseline entre chaque exposition, et présente des valeurs de tension mesurées similaires à celles obtenues. Notre capteur possède donc une réponse stable et reproductible vis-à-vis du taux d'humidité relative du gaz. On fixera par la suite un taux d'humidité relative du gaz fixe à 91%, afin d'être au plus proche possible de l'air expiré par un patient.

Nous avons par la suite tenté d'analyser la réponse du capteur à différentes concentrations en acétone, et tenté d'optimiser les paramètres électroniques de l'instrumentation afin d'obtenir la meilleur détection possible.

II.4.3.3.2. Réponse du capteur à la variation de concentration en acétone du gaz

Différentes paramètres électroniques ont été analysés afin d'obtenir la réponse à l'acétone la plus sensible possible. Parmi ceux cités précédemment, nous nous sommes particulièrement attardés sur l'impact du signal d'excitation AC appliqué à la microélectrode. C'est en effet ce signal qui est responsable de la formation du champ électrique sur les digits de la μ IDE permettant de détecter la présence d'analytes gazeux à la surface de l'électrode. Nous avons ainsi en premier lieu étudié l'impact de la fréquence du signal sur la réponse AC.

La réponse du capteur a été analysée selon 4 fréquences, à 100Hz, 1kHz, 10 kHz et 100kHz afin de couvrir l'ensemble de la bande possible générée par le Lock-in Amplifier. Le flux d'air généré par le LCU est enrichi en différentes concentrations d'acétone fixées par le taux de prélèvement des pompes du LCU. Il nous est en effet possible de fixer le taux d'humidité relative du flux d'air, tout en faisant varier la concentration d'acétone. Pour ceux, 2 vials sont utilisés, l'un contenant uniquement de l'eau distillée, et l'autre contenant un mélange d'eau distillée et d'acétone. La somme des deux volumes d'eau reste constante, alors qu'on fait varier le prélèvement de la pompe connecté au vial

contenant l'acétone. Les concentrations d'acétone analysées ainsi que les paramètres du LCU fixés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Volume prélevée Pompe 1 (μ L) Mélange acétone/eau	Volume prélevée Pompe 2 (μ L) Eau distillée	Concentration d'acétone dans le flux d'air généré	Taux d'humidité relative du gaz
0	20	0	91%
2	18	10 ppm	
6	14	30 ppm	
10	10	50 ppm	
20	0	100 ppm	

Tableau IV-4 : Paramètres des pompes du LCU permettant de générer les concentrations d'acétone dans le flux de gaz

Le capteur est soumis tout d'abord à l'air généré par le LCU sans prélèvement de pompe afin d'obtenir la baseline. On soumet successivement le capteur à des expositions de 3 min à un air humidifié à 91%, et à un temps repos (air sec) de 1 min afin de permettre le vidage de la membrane de chitosan. Les réponses normalisées obtenues pour chacune de ces fréquences sont présentées dans la Figure IV-25 :

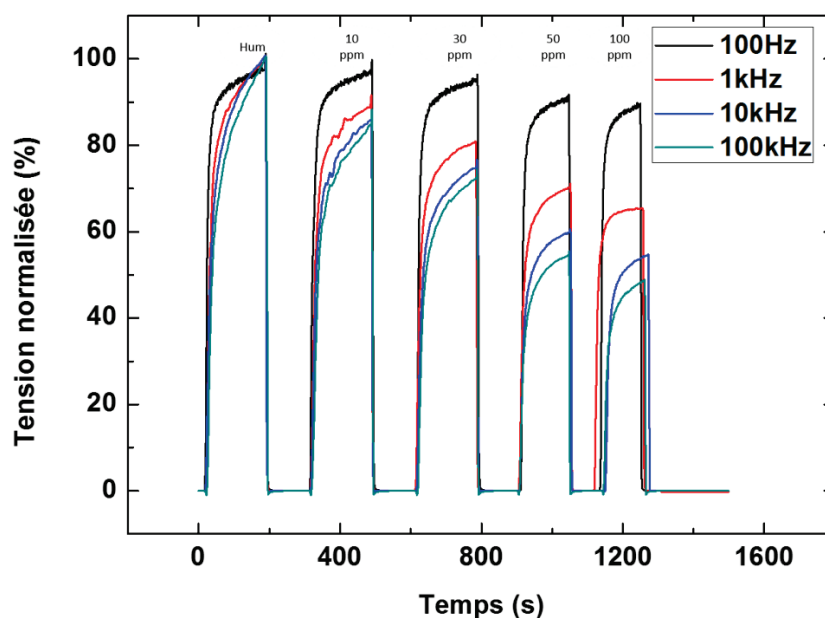


Figure IV-25 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan en fonction de la fréquence à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU

Pour chacune des fréquences, on observe une diminution de la réponse du capteur en parallèle de l'augmentation de la concentration d'acétone dans le flux d'air généré. Le temps de réponse du

capteur ainsi que son temps de retour est immédiat, de l'ordre de 50 secondes. Par ailleurs, on observe clairement l'impact de la fréquence du signal d'excitation puisque les écarts entre la tension mesurée pour un air humide tampon et un air humide enrichi en acétone augmentent en parallèle de l'augmentation de la fréquence.

Afin d'apprécier ces écarts, on représente graphiquement les valeurs des paliers de tension mesurés en fonction de la concentration d'acétone qui lui correspond. Les résultats obtenus sont présentés en Figure IV-26:

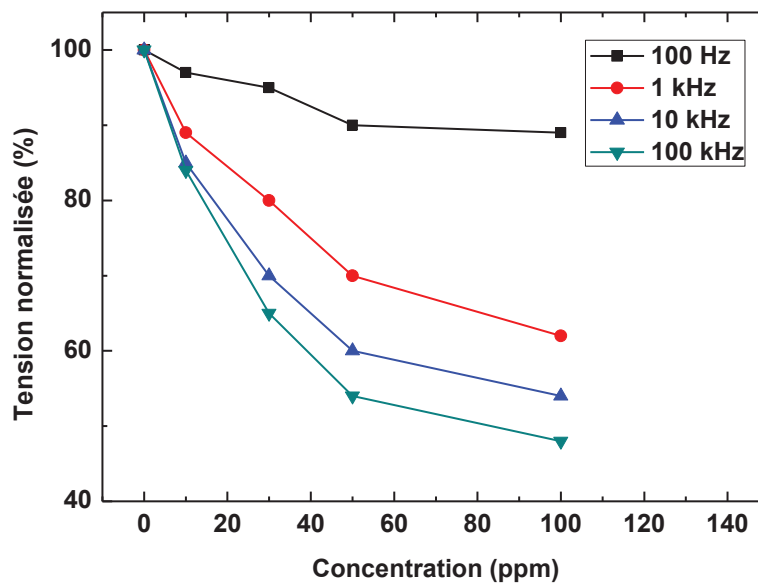


Figure IV-26 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan en fonction de la fréquence à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (paliers de tension)

Pour l'ensemble des concentrations d'acétone mesuré, on observe une meilleure variation de la réponse du capteur dans le cas où la fréquence est comprise dans l'intervalle [10kHz ; 100kHz]. La fréquence du signal AC appliqué à la μ IDE joue donc un rôle important dans l'établissement du champ électrique permettant la détection des molécules d'acétone. Par ailleurs, on remarque que l'intervalle [1kHz ; 100 kHz] est acceptable pour les concentrations inférieures à 10 ppm puisque les réponses associées sont quasi identiques. Il s'agira d'étudier plus en particulier cet intervalle de concentration puisqu'on souhaite se rapprocher d'une limite de détection de l'ordre de la centaine de ppb pour l'application finale de mesure de l'air expiré des patients. Enfin, on observe une saturation progressive de la réponse de notre capteur aux alentours de la centaine de ppm, signe que la membrane formée est saturée en acétone.

Nous avons par la suite tenté d'analyser le dernier paramètre associé à l'instrumentation, à savoir la tension du signal AC appliqué. Pour ceux, nous avons tout d'abord réitéré l'ensemble des tests

fréquentiels précédents en utilisant deux nouvelles tensions, à savoir 15 mV et 5 V (limite minimale et maximale délivrable par le Lock-In. Les mêmes constats sont réalisés, à savoir un intervalle fréquentielle [10 kHz ; 100kHz] optimale pour la mesure d'analytes gazeux. La Figure IV-27 présente les résultats obtenus selon les 3 tensions analysées à une fréquence de 100 kHz afin d'étudier la tension permettant la meilleur détection :

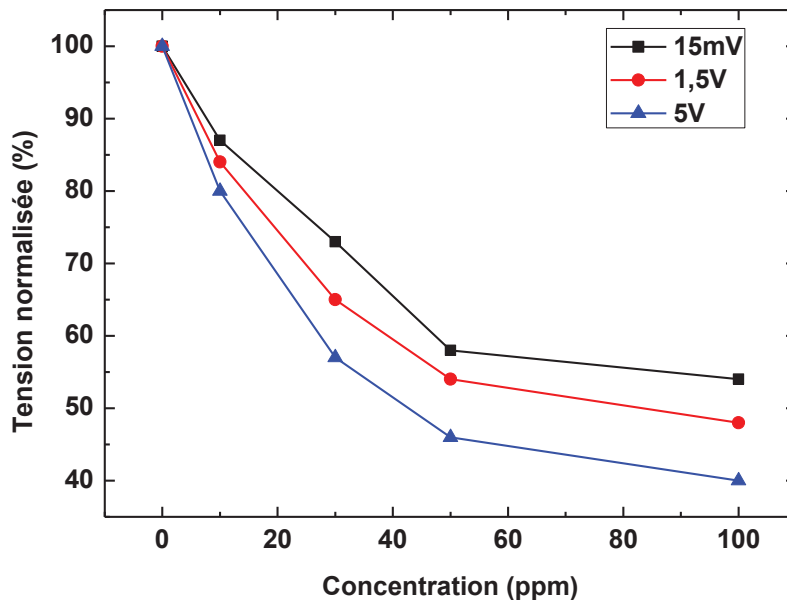


Figure IV-27 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan en fonction de la tension à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (paliers de tension)

On observe ainsi différents écarts selon les concentrations mesurées, la détection étant plus importante lorsqu'on augmente la tension appliquée à la μ IDE. Ce résultat semble cohérent avec le principe de fonctionnement d'une membrane de chitosan, puisque le potentiel appliqué détermine l'impact de la polarisation des espèces oxygène présentes à la surface du film. Il est donc normal d'obtenir une meilleure conduction lorsque la tension appliquée sur la μ IDE augmente. Cependant, nous devons prendre en considération les limites de mesure de notre instrumentation (courant d'entrée trop important si le film est trop conducteur), ainsi que l'impact d'un fort potentiel sur la détérioration de notre μ IDE. Il est en effet possible d'endommager les couches d'or de la μ IDE si le potentiel est trop important. Il s'agira donc pour la suite de nos études de fixer une tension maximale de 1.5 V, nous permettant d'obtenir une détection satisfaisante pour des concentrations allant de 10 à 100 ppm d'acétone dans le flux gazeux (à une fréquence comprise entre 10 et 100 kHz). Par ailleurs, pour les concentrations recherchées pour le projet (de 1 à 10ppm, avec un objectif final de l'ordre du ppb), notre intervalle de détection consiste en une diminution de la tension normalisée en sortie du capteur de 100% pour une réponse à l'humidité à 85% pour une concentration de 10ppm d'acétone.

La dernière étape de caractérisation de notre capteur a consisté à détecter de plus faibles concentrations, de l'ordre du ppm, afin de nous rapprocher du gabarit attendu pour le projet Hearten. Les paramètres optimisés précédemment ont permis d'atteindre une limite de détection d'1 ppm, comme le montre la Figure IV-28 :

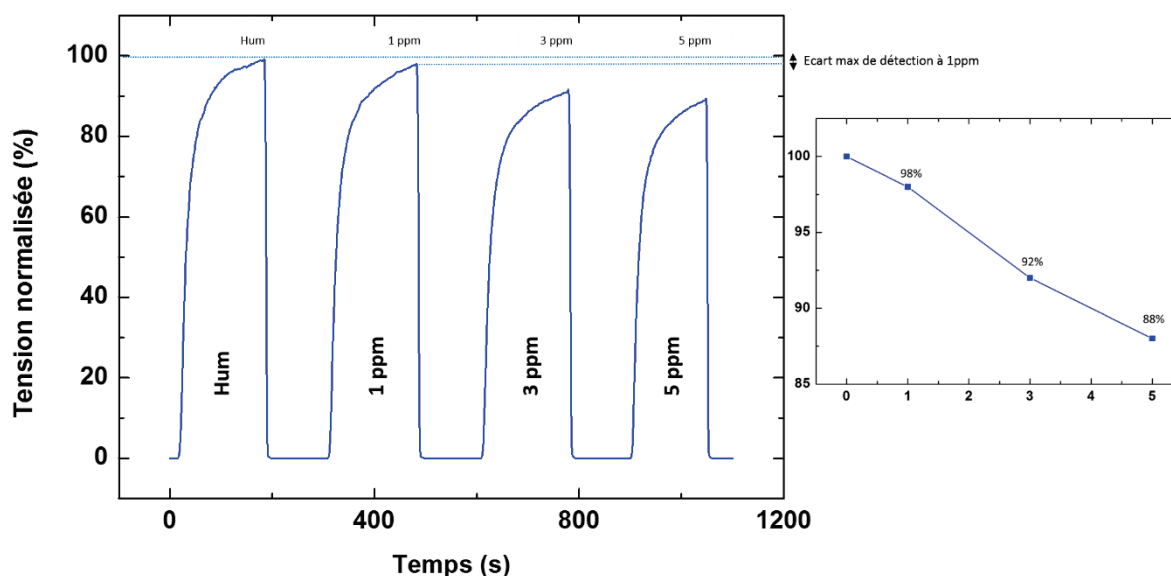


Figure IV-28 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (faibles concentrations)

Nous obtenons ainsi pour une concentration d'1 ppm une réponse à 98% de la valeur maximale obtenue pour un air humidifié à 91%. Cette valeur peut être considérée comme limite de détection maximale obtenue pour notre capteur, par rapport aux bruits de mesure. Elle est en effet très proche de la valeur maximale, ce qui peut être assimilé à des incertitudes de mesure de l'instrumentation.

Il est donc nécessaire d'améliorer la sensibilité de notre capteur afin de le faire entrer dans le gabarit de mesure attendu pour le projet Hearten (centaines de ppb). Dans la suite de ce chapitre, nous nous sommes penchés sur l'utilisation de nanomatériaux afin de doper notre couche sensible, les zéolites, se comportant comme des pièges moléculaires pour la molécule d'acétone.

III. Incorporation de zéolites dans la membrane sensible de chitosan

Les zéolites sont des matériaux inorganiques principalement utilisés comme pièges moléculaires, leur taille de pores permet le passage ou non de molécules ciblées. Il existe ainsi de nombreux types de zéolites distinctes conçues en fonction des applications ciblées par les chercheurs. Dans notre cas, on cherche à doper notre membrane de chitosan précédemment développée afin d'en améliorer sa sensibilité vis-à-vis de l'acétone. Nous avons donc étudié différents types de zéolites afin de mesurer leur impact sur la détection d'acétone. Nous allons maintenant développer dans cette partie les

travaux réalisés pour l'amélioration de la sensibilité de notre capteur qui ont ciblés l'utilisation des zéolites de type ZSM5.

III.1. Principe d'utilisation

Les zéolites de types ZSM5 sont particulièrement intéressantes pour notre projet. Elles possèdent en effet des cavités nanométriques de diamètre d'environ 5 Å, une taille proche de la taille moléculaire de l'acétone (environ 4,4 Å). Ces zéolites peuvent donc être utilisées pour le piégeage des molécules d'acétone dans la membrane de chitosan déposée à la surface de notre capteur. De plus, il est possible de les incorporer directement dans le protocole d'électrodéposition de notre membrane de chitosan, puisque ce polymère est capable d'attirer des nanoparticules lors de sa précipitation. Les zéolites vont donc se retrouver piéger naturellement à l'intérieur de notre membrane, et vont permettre l'amélioration de la sensibilité de notre capteur.

Par ailleurs, nous avons remarqué dans la littérature que les zéolites possédaient des cations à l'intérieur de leur structure permettant de polariser les pores et de faciliter le passage des molécules ciblées. Une étude réalisée par relate en particulier l'utilisation de cations d'argent pour la détection de molécules d'acétone [247]. L'introduction de cations Ag^+ peut en effet agrandir la polarité de la zéolite : les molécules d'acétone étant polaires, elles possèdent une meilleure force de combinaison avec les cavités polarisées que les cavités non polarisées.

Les travaux menés ici ont donc consisté à doper la membrane de chitosan précédemment développé par des zéolites de type ZSM5 possédant des cations Ag^+ , caractérisé dans la suite du manuscrit par le terme Ag-ZSM5.

III.2. Protocole de fabrication

Les zéolites fonctionnalisées par des cations d'argent sont très chères sur le marché. La stratégie envisagée est donc de modifier chimiquement les zéolites afin de remplacer les cations présents à l'origine par des cations argent. Les zéolites ZSM5 ont été achetées chez Alfa Aesar, référence 45883, et possèdent des cations ammonium. Nous avons vu dans l'état de l'art que les zéolites à fort taux de silicates étaient ciblées pour la détection d'analytes gazeux en air humide. Nous avons donc choisir le produit de ratio molaire Si:Al égal à 200.

Le protocole mis en œuvre pour la fonctionnalisation consiste à utiliser la technique d'échange ionique en milieu aqueux. Il est ainsi possible de remplacer naturellement les cations ammonium par des cations argent en suivant le protocole suivant :

- Dissoudre 1 g de poudre de $\text{NH}_4\text{-ZSM5}$ dans une solution de nitrate d'argent 1 M.

- Agitation à 80°C pendant 5h.
- Séparation des zéolites par centrifugation dans l'eau distillée.
- Séchage au four à 60°C pendant 12h.

Les zéolites ainsi fonctionnalisées ont par la suite été caractérisés par différentes techniques analytiques afin de vérifier la présence de cations argent dans leur structure.

III.2.1. Caractérisation par MEB

Tout d'abord, l'apparence de la poudre de zéolites obtenue a changé de couleur, du blanc au gris. Nous pouvons penser que l'échange d'ions en solution aqueuse a été un succès. La Figure IV-29 montre les photos prises par MEB des zéolites avant et après le protocole d'échange ionique en solution aqueuse.

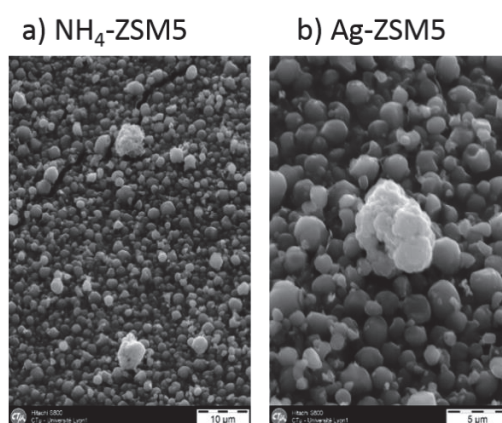


Figure IV-29 : Visualisation des images MEB des zéolites ZSM5 avant et après modification chimique

Dans les deux cas, on observe des particules de forme circulaire d'environ 1 µm de diamètre, dont certaines ont formé un petit agglomérat. Les photos enregistrées ne nous permettent pas de conclure sur une modification de la morphologie de surface causée par le cation Ag. Nous n'avons en effet pas pu descendre à une échelle de moins de 5 µm ce qui nous empêche de distinguer clairement la structure de la zéolite. D'autres techniques d'analyse sont nécessaires pour prouver l'efficacité de notre protocole. Toujours lors de cette analyse, les zéolites ont été caractérisées par EDX avant et après le protocole d'échange ionique en solution aqueuse. Les résultats de l'analyse sont présentés en Figure IV-30 :

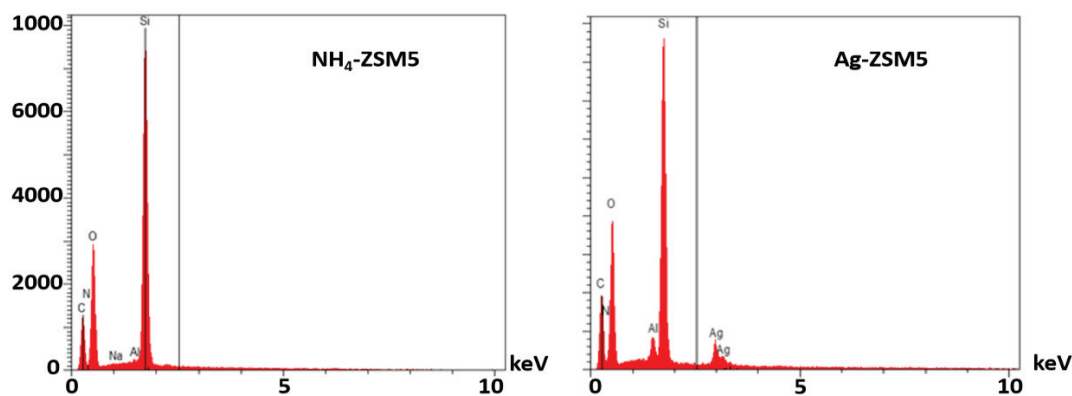


Figure IV-30 : Données d'analyse EDX des zéolites avant et après modification chimique – a) $\text{NH}_4\text{-ZSM5}$ – b) Ag-ZSM5

Les résultats confirment la présence d'atomes d'argent dans les échantillons mesurés. Bien que la quantité d'atomes Al soit très faible dans la structure de la zéolite, nous parvenons à détecter une faible quantité d'atomes Ag dans la zéolite fonctionnalisée.

Cette technique d'analyse ne nous permet cependant pas de prouver avec certitude que les cations Ag ont bien été introduits à l'intérieur des zéolites. Il se peut en effet qu'une couche d'argent est totalement enrobé les zéolites au lieu de d'interagir avec les cations ammonium, d'où le changement de couleur et l'apparition de l'atome sur le graphe. Des études plus poussées extérieures à ces travaux devront être réalisées afin de caractériser au mieux les zéolites ainsi fonctionnalisées.

III.2.2. Caractérisation par diffraction par rayons X

La technique de diffraction par rayons X a été utilisée en parallèle de l'étude précédente pour analyser la structure atomique et moléculaire des zéolites. Les diffractogrammes obtenus sont présentés dans la Figure IV-31 :

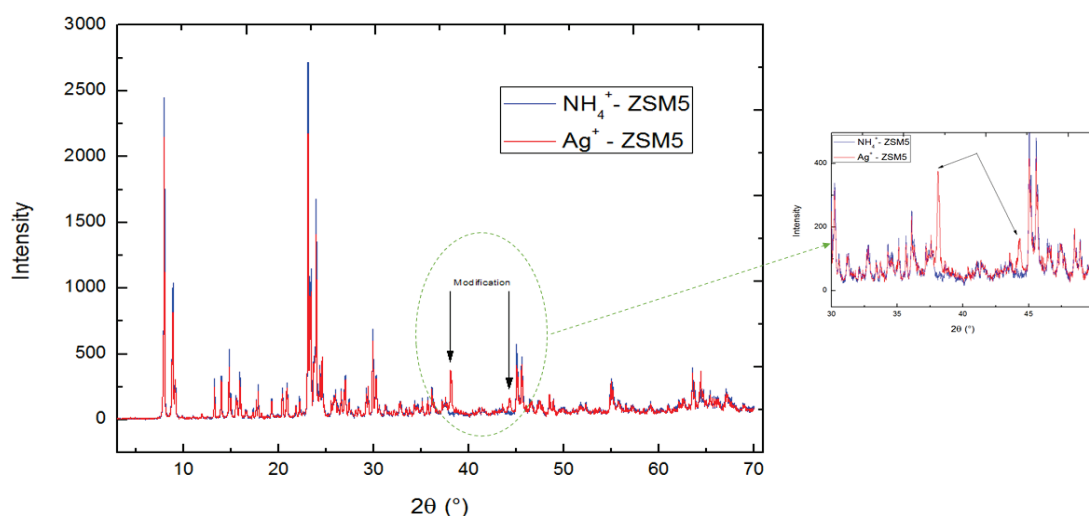


Figure IV-31 : Diffractogramme obtenu pour l'analyse par rayons X des zéolites avant et après modification chimique

Les diffractogrammes diffèrent à ($2\theta = 38,1^\circ$) et ($2\theta = 44,3^\circ$). La structure cristalline de la zéolite a donc été modifiée par le protocole d'échange ionique en milieu aqueux. En comparant ces diffractogrammes aux bases de données disponibles dans le logiciel, ces modifications ont été attribuées à des structures de zéolites possédant un cation argent Ag^+ -ZSM5.

Les zéolites ont donc été fonctionnalisées avec succès par le protocole d'échange ionique en milieu aqueux. Une fois ces résultats validés, nous avons donc cherché à les incorporer à notre membrane de chitosan afin de mesurer leur impact sur la détection d'acétone.

III.3. Dopage de la membrane de chitosan avec les zéolites

De même que pour l'incorporation de nanoparticules lors de l'électro-polymérisation du chitosan, nous supposons que les zéolites seront co-déposées dans la membrane lors de la précipitation du chitosan à proximité de la surface du capteur.

III.3.1. Protocole de dépôt

L'incorporation des zéolites a été réalisée une fois la solution de chitosan préparée, afin de ne pas perturber sa formation. Nous ne souhaitons pas altérer le protocole de réalisation de la solution d'électrodéposition qui influence fortement les propriétés de la membrane de chitosan. Les zéolites sont donc introduites dans la solution au dernier moment, selon le protocole suivant :

- Préparation de la solution de chitosan
 - Préparation d'une solution de chitosan à 10 mg/mL dans l'acide acétique 0.1 M
 - Ajustement du pH à 6 par ajout de soude 1 M
 - Agitation jusqu'à complète dissolution
- Préparation de la solution de zéolites
 - Préparation d'une solution de Ag-ZSM5 à 3 mg/mL dans l'eau distillée
 - Agitation sous ultrasons pendant 20 min
- Préparation de la solution de dépôt
 - Mélange de 3 mL de la solution de chitosan et 1 mL de la solution de zéolites
 - Agitation rapide sous ultrasons
- Formation de la membrane de chitosan dopée en zéolites à 10%
 - Électrodéposition par CA à -1.3V durant 5 minutes
 - Rinçage à l'eau distillée et séchage au four à 60°C

Le mélange final contient alors une concentration de chitosan fonctionnalisé de 10 mg/mL pour une concentration en zéolites de 3 mg/mL soit un dopage à 10%. L'impact du taux de dopage sur la détection de la membrane n'a cependant pas été étudié dans ces travaux. Nous avons choisi cette

valeur car elle permet la formation d'une membrane homogène. Il s'agira par la suite de faire varier ce taux de dopage afin d'obtenir la meilleure sensibilité possible pour notre capteur.

La membrane obtenue a par la suite été caractérisé par les techniques analytiques disponibles au laboratoire afin de confirmer le co-dépôt du chitosan et des zéolites.

III.3.2. Caractérisation de la membrane

La présence de zéolites dans la membrane formée a tout d'abord été confirmée par microscopie optique, comme le montre la Figure IV-32 :

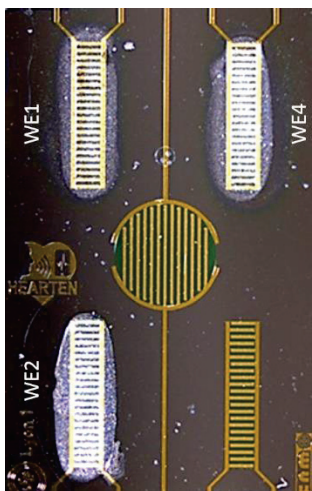


Figure IV-32 : Photo de la μ IDE fonctionnalisée par chitosan/zéolites après dépôt par CA à $-1.3V$ – WE1 : 5 min, WE4 : 10 min, WE2 : 20 min

On observe 3 membranes distinctes sur les WE1, WE2 et WE4, signe que le caractère d'électroadressage de notre protocole est conservé. Les temps de dépôt par CA diffèrent selon la μ IDE. Par confrontation avec le dépôt d'une membrane de chitosan, on observe clairement la présence de zéolites sur la μ IDE, le nombre de particules co-déposées augmentant avec le temps d'application du potentiel de CA et l'épaisseur de dépôt.

III.3.2.1. Analyse FTIR

Des analyses IR ont été effectuées pour confirmer la présence de zéolites dans la membrane, dont les spectres sont présentés en Figure IV-33 :

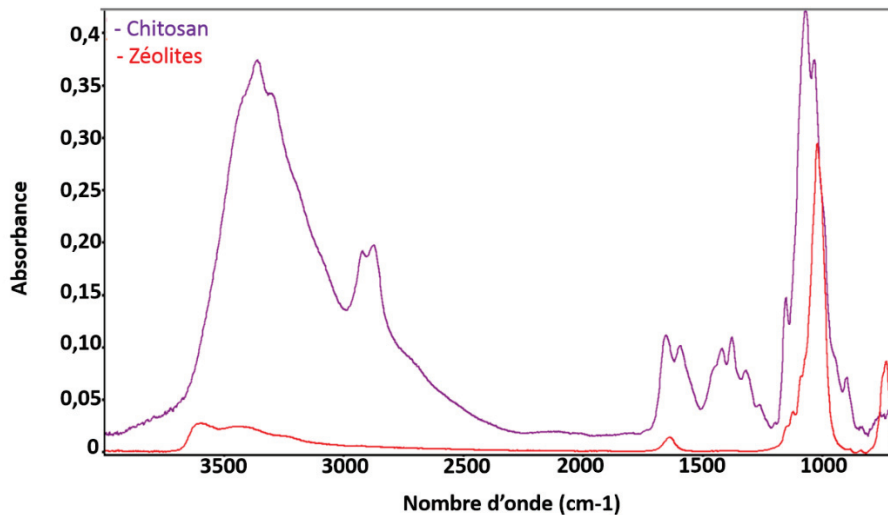


Figure IV-33 : Superposition des spectres IR du chitosan (violet) et des zéolites (rouge)

On observe le spectre IR du chitosan superposé au spectre des zéolites. Le spectre des zéolites est plutôt pauvre en pics d'absorption avec deux pics à 732 et 1020 cm^{-1} attribués à Si-O. On a du mal à confirmer la présence des zéolites dans le spectre de la membrane déposé sur le capteur (non représenté ici) car la bande caractéristique des zéolites à 1020 cm^{-1} est proche de celles du chitosan (1067, 1033 cm^{-1}). Cette technique n'est donc pas adéquate pour la caractérisation de la membrane dans ce cas précis.

III.3.2.2. Analyse AFM

Une analyse topologique par AFM a par la suite été entreprise pour détecter la présence des zéolites. L'ensemble des images a été effectué en mode tapping à l'aide de pointes en silicium de rayon de courbure inférieur à 10 nm. Elles ont été effectuées sur une petite portion de μ IDEs tout d'abord en l'absence de membrane, puis après dépôt d'une membrane de chitosan, et enfin après dépôt de la même membrane dopée en zéolites à 10%. Les résultats sont présentés dans la Figure IV-34 où l'on trouve pour chaque surface une analyse 2D puis une reconstitution 3D.

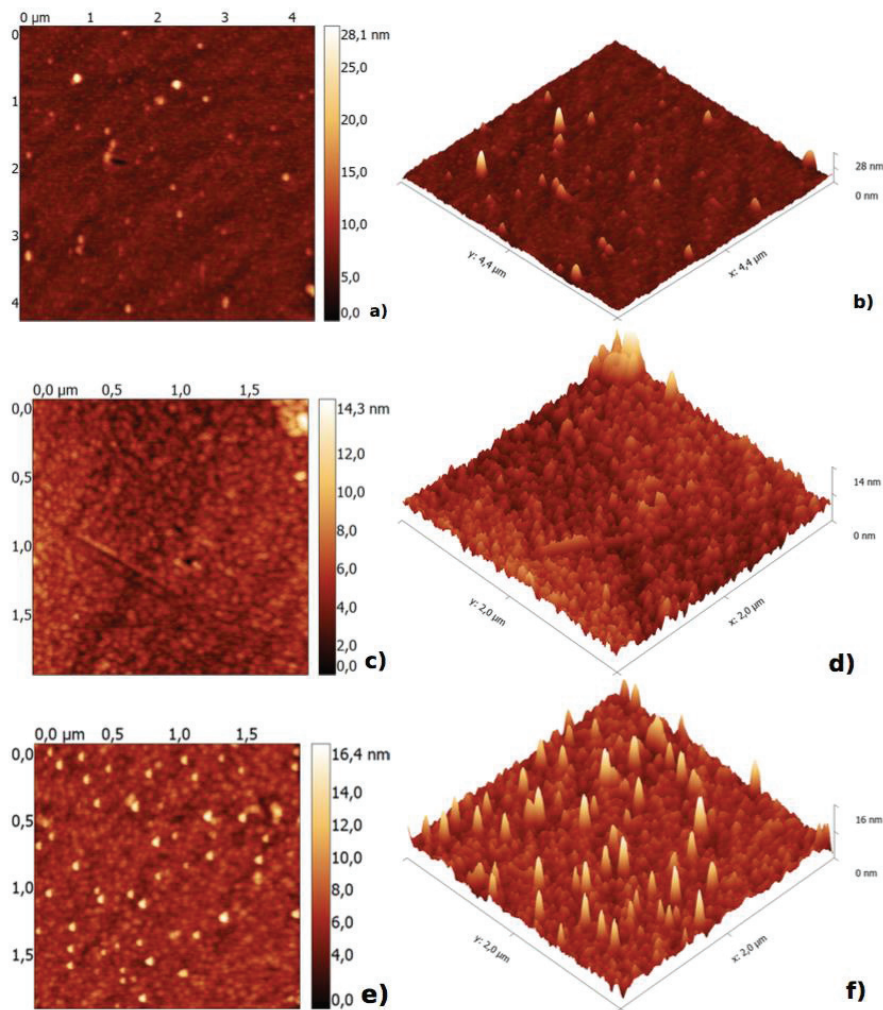


Figure IV-34 : Images AFM

On remarque que la surface d'or nue est rugueuse puisqu'on observe des variations brusques d'épaisseur de l'ordre de 28 nm (a/b). Cette rugosité est fortement atténuée par le dépôt de chitosan faiblement rugueux et plutôt homogène (c/d). Enfin le dopage en zéolites provoque une augmentation de rugosité et on attribue les variations topologiques observées (f) aux zéolites noyées dans la membrane polymérique. Cette observation demanderait à être confirmée au MEB, qui possède une meilleure résolution que notre AFM. Cette caractérisation sera réalisée lors d'une étude postérieure à ces travaux.

Maintenant que nous avons prouvé la présence de zéolites dans notre membrane, nous allons présenter les différents tests de détection de l'acétone réalisés. L'idée sera de confronter ces résultats à ceux obtenus avec la membrane de chitosan afin de mesurer l'impact des zéolites sur la sensibilité de notre capteur.

III.3.3. Etude de la sensibilité du capteur fonctionnalisé

Le capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan dopé en zéolites à 10 % a par la suite été interfacé via la plateforme de détection des gaz. Une configuration identique à celle présentée en section II.4.3.3.2 a été utilisée afin de pouvoir mesurer l'impact des zéolites sur la détection. Les résultats obtenus pour la détection d'acétone sont présentés en Figure IV-35 :

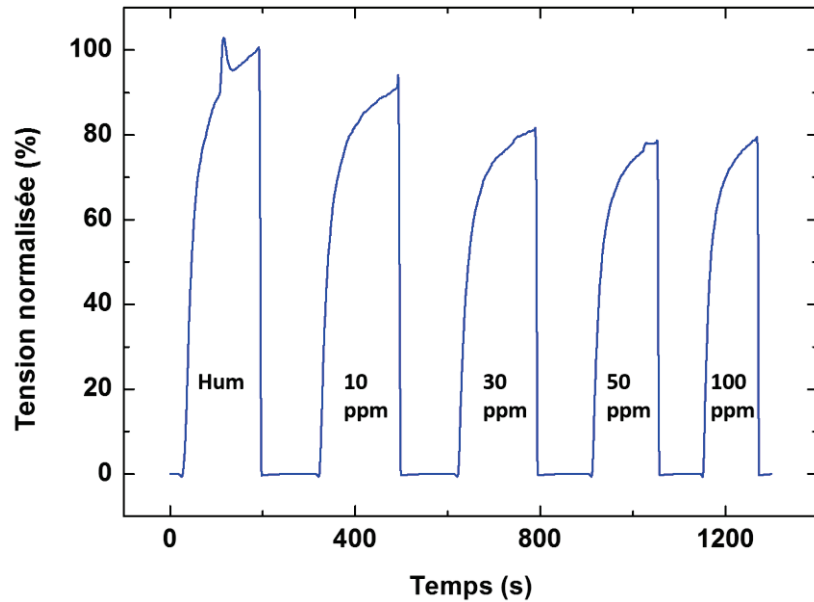


Figure IV-35 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan dopé en zéolites à 10 % à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU

On observe un comportement identique à celui d'une membrane de chitosan. Les valeurs de tensions mesurées diffèrent cependant par rapport aux tests précédemment obtenus. Les résultats présentés en Figure IV-36 nous permettent d'apprécier cette différence :

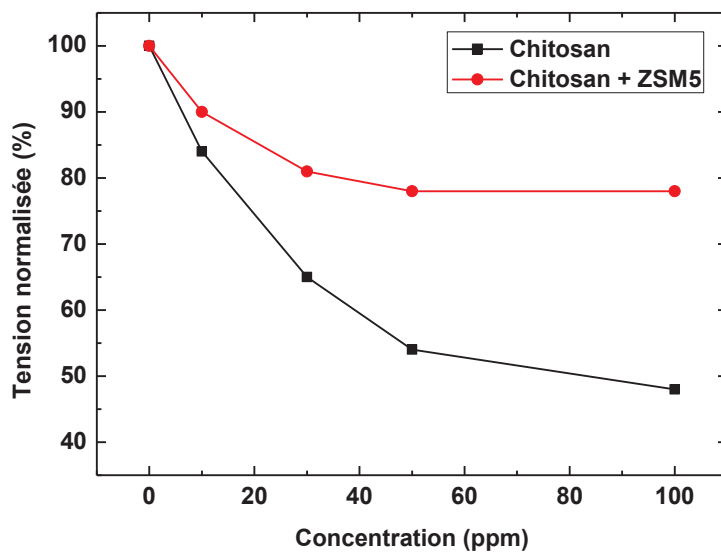


Figure IV-36 : Réponse du capteur fonctionnalisé par une membrane de chitosan dopé en zéolites à 10% à l'air humide enrichi en acétone généré par le LCU (paliers de tension)

On observe ainsi une réponse du capteur chitosan/zéolites plus faible que pour le capteur chitosan, avec une réponse à 90% de la valeur maximale (humidité) pour une concentration de 10 ppm, alors qu'on obtenait 85% auparavant. De même, on observe une saturation plus rapide de la tension de sortie du capteur pour des concentrations d'acétone d'environ 30 ppm, alors qu'on allait jusqu'à 100ppm auparavant.

Il est donc clair que l'introduction de zéolites a modifié le comportement de notre membrane. Malheureusement, les premiers résultats préliminaires obtenus ne nous ont donc pas permis d'améliorer la sensibilité de notre capteur. Une étude plus poussée des caractéristiques de la membrane, ainsi que des paramètres chimiques de fabrication vont permettre sans aucun doute d'améliorer le fonctionnement de notre capteur.

III.4. Test en situation réelle

Dans la cadre de la dernière phase de développement du projet Hearten, nous avons été amenés à tester notre capteur sur des échantillons d'air expiré prélevé sur des patients. Les tests ont été réalisés dans les laboratoires de l'université de Pise en Italie. Ce partenaire est en effet responsable des prélèvements de l'air expiré des patients hospitalisés en hôpital, et de leur analyse par GC-MS. Ils ont permis d'établir un protocole de prélèvement de l'air expiré par les patients grâce à la maîtrise d'une instrumentation spécialisée. Par ailleurs, à partir des données recueillies, ils ont participé à l'identification des biomarqueurs HF choisis pour le projet comme l'acétone.

La validation de notre capteur instrumenté par leurs appareils est cruciale puisque nous avons travaillé jusque-là avec un flux de gaz fabriqué en laboratoire. Cette étape est nécessaire afin de pouvoir caractériser notre capteur, et de définir les protocoles de tests sur des échantillons d'air expiré en situation réelle. Nous allons ainsi définir dans cette partie l'instrumentation utilisée puis les différents tests de validation du fonctionnement de notre capteur que nous avons réalisé.

III.4.1. L'instrumentation d'analyse de l'air expiré des patients

La première étape de prélèvement de l'air expiré des patients consiste en la fabrication d'un sac de prélèvement. Un sachet de type Nalophan est découpé sur un rouleau dont la longueur est fixée en fonction du volume d'air qu'on souhaite prélever. Le sac est ensuite plié puis fixé sur une valve de non-retour afin que l'ensemble reste hermétique, comme le montre la Figure IV-37 :

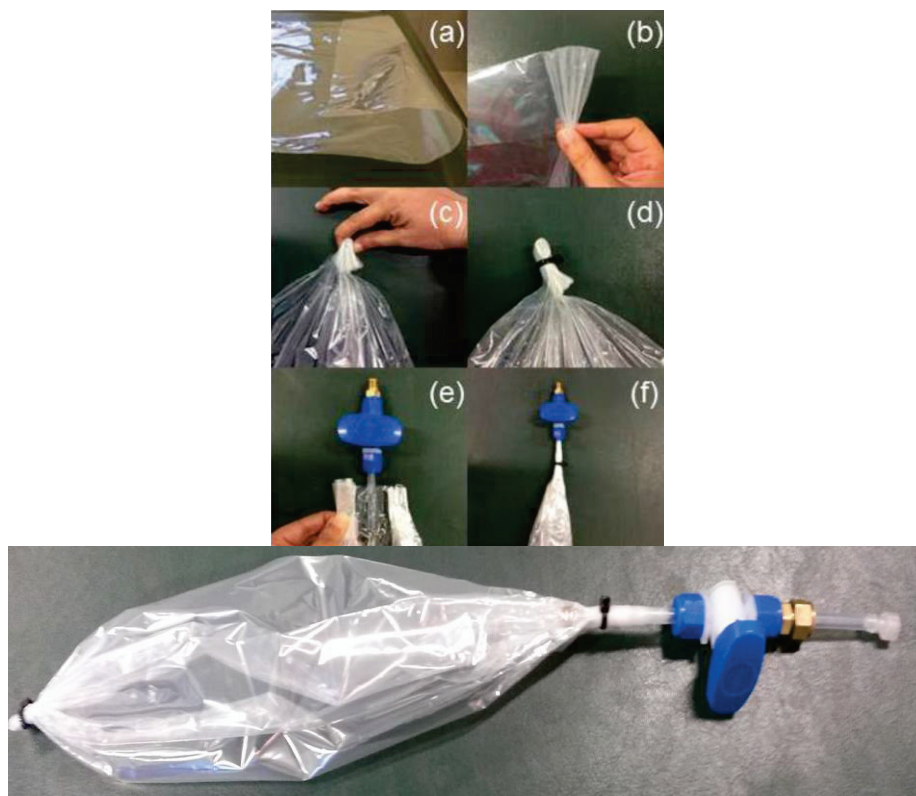


Figure IV-37 : Assemblage du sac en Nalophan

Le protocole d'échantillonnage et de mesure de l'air expiré par les patients mis en place par les chercheurs est complexe et a été longuement réfléchi [276]. Il consiste principalement à récupérer plusieurs expirations du patient à l'aide d'un embout spécialisé, puis de conserver le sac dans une hotte thermostaté à 37°C. Il est par la suite connecté à un réseau fluidique, contrôlé par une pompe, qui permet de prélever un volume d'air fixe contenu dans le sac. L'ensemble du réseau est présenté en Figure IV-38:

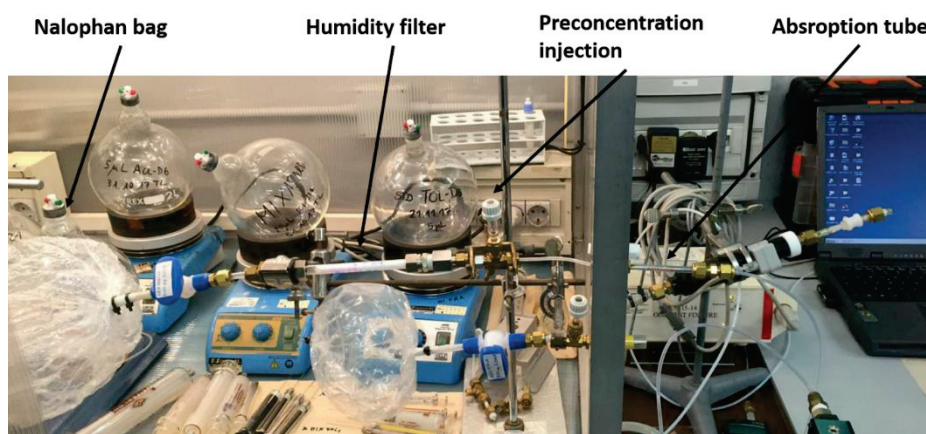


Figure IV-38 : Banc de mesure pour l'air expiré des patients

L'air prélevé dans le sac passe tout d'abord par un filtre d'humidité puis par un étage de préconcentration où une injection de solvant par seringue est réalisée. 5 μ L de vapeur de Toluène est prélevé dans un ballon standard préparé au préalable puis injecté dans le réseau où le flux d'air circule. Ceci permet d'établir un background de concentration pour les analyses par GC-MS. La fin du circuit consiste en un tube d'absorption en verre, rempli par 250 mg d'une résine absorbante de VOCs (60/80 mesh Tenax GR phase – 70% Tenax TA, 2,6-diphenyl-p-phenylene oxide – 30% graphite). Une fois le volume fixé prélevé, le tube est placé dans un appareil de mesure à GCMS afin d'être analysé. La désorption des VOCS emprisonnés dans le tube est réalisée par chauffage du tube.

Une partie de l'air contenu expiré par les patients peut donc être analysé par GC-MS via l'intermédiaire de ces tubes d'absorption et de l'instrumentation présentée. Notre objectif consiste à interfacer notre capteur avec les échantillons d'air expiré et réaliser des tests en parallèle de ces analyses afin de confronter les résultats obtenus et de calibrer notre capteur. Pour ceux, il a fallu quelques peu modifier ce système de mesure afin de pouvoir interfacer notre capteur.

III.4.2. Interfaçage de notre capteur

Après analyse de leur système d'instrumentation, il est nécessaire de réaliser quelques constats avant de pouvoir interfacer notre capteur. Tout d'abord, le système présenté fait part de l'utilisation d'un filtre d'humidité afin que l'appareil de mesure par GC-MS présente des résultats bien conditionnés. Par ailleurs, on sait que l'utilisation de sac en Nalophan présente quelques problèmes de rétention de l'humidité de l'air qui y est contenu. La valeur d'humidité relative des échantillons prélevés va donc varier avec le temps, ce qui nous pousse à définir un protocole de mesure à différents instants. La réponse de notre capteur devra donc être en premier lieu analysée au chevet du patient là où l'humidité est maximale. Les tests suivants seront effectués selon un intervalle de temps défini afin de présenter des résultats de calibration distincts dépendant de l'humidité.

L'utilisation de notre capteur d'humidité à l'intérieur de notre cellule de gaz nous permettra de suivre son évolution. Enfin, il est intéressant de remarquer que l'utilisation de plusieurs couches de Nalophan permet de fabriquer un sac de prélèvement plus hermétique et dont la relargue d'humidité est moins importante.

Par ailleurs, il est nécessaire de modifier quelques peu le réseau fluide afin de pouvoir interfacer notre capteur avec les sacs. L'embout présenté en sortie de la valve de non-retour sur la Figure IV-37 permet de relier le sac au pas de vis de la cellule de gaz exposée en Figure IV-39:

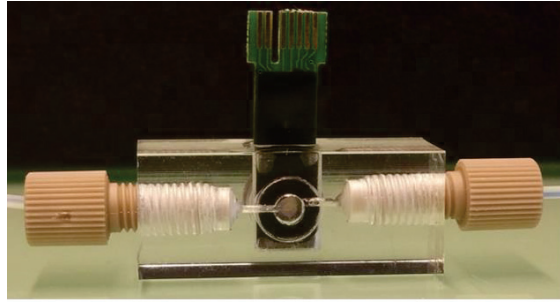


Figure IV-39 : Capteur Hearten placé dans la cellule de gaz relié aux sacs de prélèvement

L'autre extrémité de la cellule de gaz sera connectée à la pompe permettant de prélever le volume d'air défini du sac. Il s'agira de définir le flux de la pompe permettant d'obtenir une réponse stable et reproductible de notre capteur. La cellule de gaz présente en effet une chambre de détection très petite à proximité de notre capteur, ce qui peut présenter des turbulences. On cherchera à obtenir un flux le plus laminaire possible.

Enfin, la dernière étape de l'interfaçage consiste à utiliser un module de mesure de conductimétrie portable permettant de réaliser nos analyses dans les conditions précédemment évoquées. Nous avons utilisé le conductimètre MXP3 développé par l'université d'Ukraine, présenté en Figure IV-40 :



Figure IV-40 : Prise de vue du conductimètre MXP3

Celui-ci est fourni avec l'ensemble du software permettant la mesure de conductimétrie différentielle en milieu aqueux ou gazeux. Cependant, il est configuré pour travailler avec des IDEs commerciales, les paramètres électroniques du signal d'excitation sont donc fixes et ne peuvent être modifiés. On travaille ici avec un signal d'excitation de fréquence 36 kHz et d'amplitude 15 mV. Il s'agira par la suite de développer et d'utiliser notre propre instrumentation portable dont les paramètres électroniques auront été fixés en fonction des mesures obtenues en laboratoire sur notre capteur (valeur d'amplitude plus élevée, fréquence changeante etc...). Par ailleurs, nous avons

quelque peu modifié la connectique du dispositif pour pouvoir y connecter notre capteur, comme le montre la Figure IV-41 :

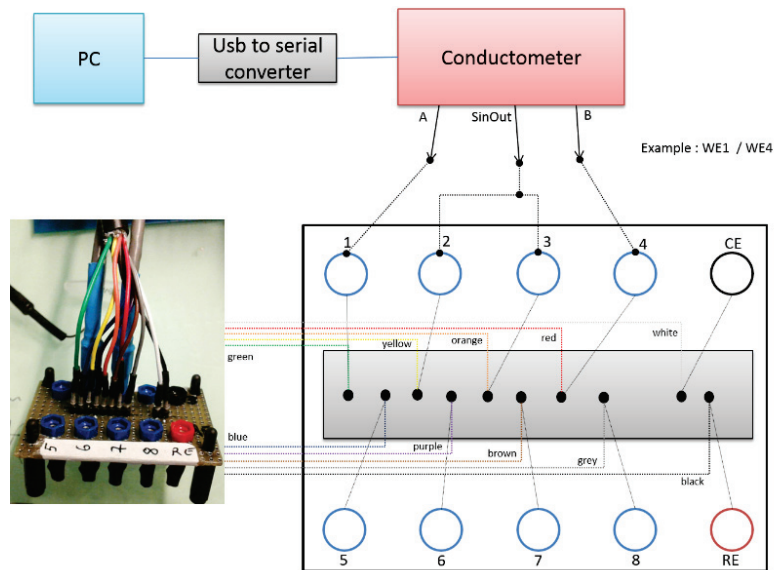


Figure IV-41 : Montage pour la mesure de conductivité via MXP3

III.4.3. Phase préliminaire de test

Maintenant que nous avons présenté les différents réglages que nous avons adapté pour pouvoir mesurer les échantillons d'air expiré avec notre capteur, nous allons aborder les tests préliminaires menés sur ce banc de mesure.

L'optimisation du banc de mesure ne peut pas être réalisée sur des échantillons réels de patients, c'est pourquoi nous avons fait le choix de travailler en premier lieu sur des échantillons équivalents. A l'aide d'un bulleur et d'une valve à injection présentée en Figure IV-42, nous pouvons remplir un sac de Nalophan avec un air médical humidifié dont le volume est maîtrisé. Une injection d'un certain volume d'acétone est effectuée afin d'obtenir une concentration finale dans le sac. Le sac peut ensuite être utilisé sur le circuit précédemment présenté.



Figure IV-42 : Prise de vue du bulleur et de la valve permettant de simuler un échantillon d'air expiré

Nous avons tout d'abord travaillé en diffusion, c'est-à-dire que le sac a été directement relié à la cellule de gaz, valve ouverte afin que l'air contenu s'échappe petit à petit vers notre capteur. Nous avons ainsi réalisé 3 échantillons de tests remplis avec un air médical 100% humidifié. Le premier sac contient uniquement de l'air pur, tandis qu'on a ajouté de l'acétone dans les deux autres pour obtenir respectivement des concentrations de 1 ppmv et 5 ppmv. Un capteur possédant une membrane de chitosan a été utilisé. Le capteur est soumis à la diffusion du gaz présent dans les trois sacs à trois reprises, c'est-à-dire qu'on ouvre la valve du sac pendant 3min, laissant le gaz se diffuser à travers la cellule de gaz, puis on ferme la valve. Le sac est ensuite déconnecté de la cellule afin d'y introduire de l'air médical pour un retour à la baseline. L'opération est répétée 3 fois avant de changer d'échantillons. La Figure IV-43 présente les résultats obtenus :

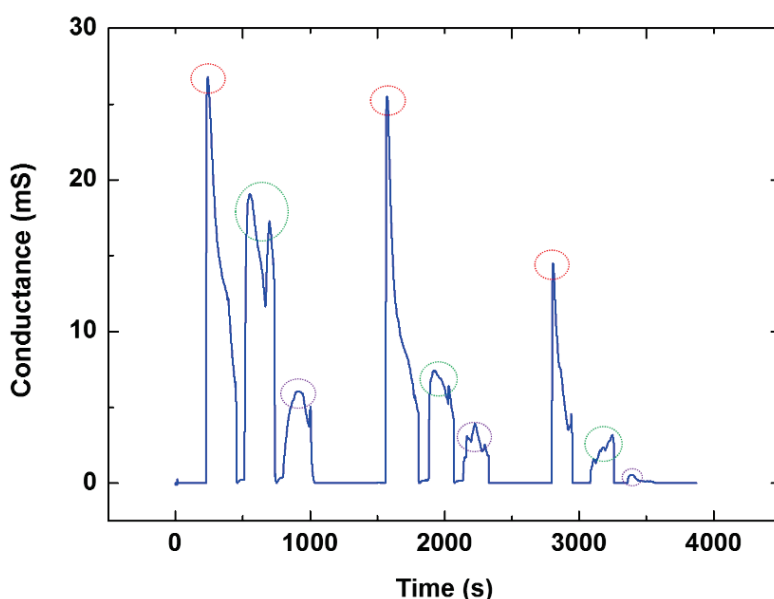


Figure IV-43 : Réponse du capteur à l'air contenu dans les sacs de Nalophan par diffusion

On observe tout d'abord que les réponses du capteur pour un même sac ne sont pas identiques. Le premier sac contenant uniquement de l'air médical humidifié, on peut assimiler ces variations à la non herméticité du sac qui laisse l'humidité relative du gaz s'échapper. La réponse du capteur diminue donc au fur et à mesure des répétitions sur un même sac.

Par ailleurs, si on compare les réponses du capteur stimulation par stimulation en changeant d'échantillon (pics rouge puis vert et violet), on observe une décroissance de la réponse du capteur. Ces échantillons diffèrent par la quantité d'acétone, ce qui prouve que notre capteur détecte la présence d'acétone dans le flux de gaz. On a ainsi :

	Stimu 1	Stimu 2	Stimu 3
Echantillon 1 Air pur humidifié	28 mS	25 mS	15 mS
Echantillon 2 Air pur humidifié 1ppmv acétone	20 mS	8 mS	3 mS
Echantillon 3 Air pur humidifié 5ppmv acétone	6 mS	4 mS	1 mS

Tableau IV-5: Valeurs de conductance mesurées par le système lors des tests avec sacs en Nalophan

Ces premiers résultats sont donc encourageants dans le sens où l'on voit une évolution de la réponse du capteur entre un échantillon contenant de l'acétone et un échantillon tampon. Nous ne pouvons néanmoins établir de calibration car ces tests nécessitent d'être répétés. Il est également nécessaire de définir une bonne configuration de mesure afin d'obtenir des paliers de réponse stables et reproductibles, par rapport aux pics de réponse que l'on observe ici.

Nous avons par la suite, afin de valider ces résultats préliminaires, décidé d'observer la reproductibilité de notre capteur face à un flux de gaz dont le taux d'humidité relative reste constant. Nous avons donc modifié quelque peu le setup de mesure en utilisant un sac de Nalophan rempli uniquement d'air médical et placer en début de chaîne. Le sac est connecté au bulleur, puis à la cellule de gaz. On place enfin en sortie de la cellule de gaz la pompe permettant le prélèvement d'un volume d'air contenu dans le sac. Le capteur est soumis à deux prélèvements de 3 min à un flux de 50 mL/min et retour à la baseline par flux d'air médical sec, puis soumis à un troisième prélèvement d'environ 30 min afin de vérifier la stabilité. Les résultats sont présentés en Figure IV-44 :

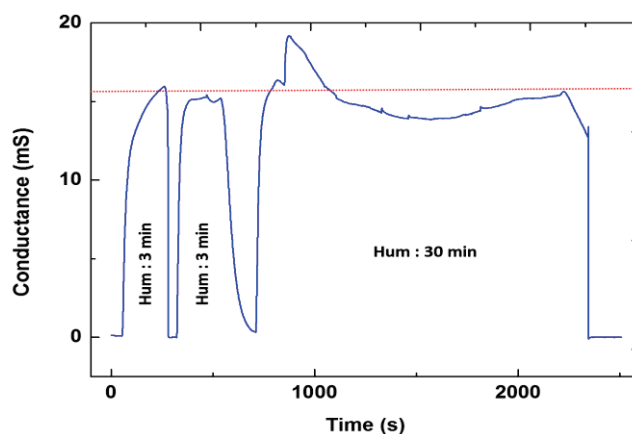


Figure IV-44 : Réponse du capteur à un air médical humidifié

Les deux premières réponses sont reproductibles, on note un palier de stabilité qui s’articule autour de 15 mS. La troisième stimulation semble moins stable, la réponse est en fait due à de légères surpressions au niveau de la cellule de gaz, ce qui perturbe le flux d’air aspiré par la pompe. On observe petit à petit un retour au même palier d’humidité, signe que la réponse de notre capteur est reproductible pour un flux d’air à taux d’humidité relative fixe.

III.5. Conclusion

Un capteur de gaz basé sur l’utilisation d’une couche sensible de chitosan et de zéolites chimiquement modifié a donc été développé dans le cadre du projet Hearten. La limite de détection maximale obtenue pour la molécule d’acétone est de 1ppm, ce qui ne nous permet pas de valider pour le moment le cahier des charges attendu. Les travaux actuellement menés en perspective de cette étude permettront d’améliorer les performances de notre capteur. Par ailleurs, le capteur a été testé en situation réelle et peut être envisagé dans le cadre de mesures cliniques. Il est cependant nécessaire d’établir un protocole de mesure efficace afin de pouvoir exploiter notre capteur dans le cadre de ces mesures.

Les objectifs du projet ont donc été validés dans le sens où l’on a conçu un premier prototype de capteur de gaz fonctionnel et efficace. Une étude plus poussée des performances de notre capteur, axée sur l’analyse de paramètres comme la reproductibilité de la mesure, le temps de vie du capteur ou encore d’autres molécules interférentes est envisagé en tant que perspectives des travaux menés jusqu’à présent.

Enfin, au cours de notre étude, les problèmes de dégazage de H_2 observables lors de la polymérisation du chitosan nous ont poussées à travailler sur une nouvelle stratégie de dépôt de ce polymère. Cette étude en est pour le moment au stade expérimental, et va être présenté en guise de fin de ce chapitre.

IV. Modification chimique du chitosan

Le chitosan, au travers de ses fonctions hydroxyle et amine primaire offre de multiples possibilités de fonctionnalisations chimiques. La modification chimique du polymère permet de modifier ses propriétés physiques et chimiques. On peut ainsi améliorer les propriétés conductrices des ponts d'hydrogène formés dans la chaîne du polymère. On peut également greffer sur ces groupements certaines molécules dont les fonctions chimiques permettent par la suite l'électro-adressage ciblé du complexe conçu via création d'une liaison covalente avec une surface conductrice. De nombreuses études se sont ainsi penchées sur la modification du chitosan [277]–[282], dont les principales techniques de greffage sont représentées en Figure IV-45:

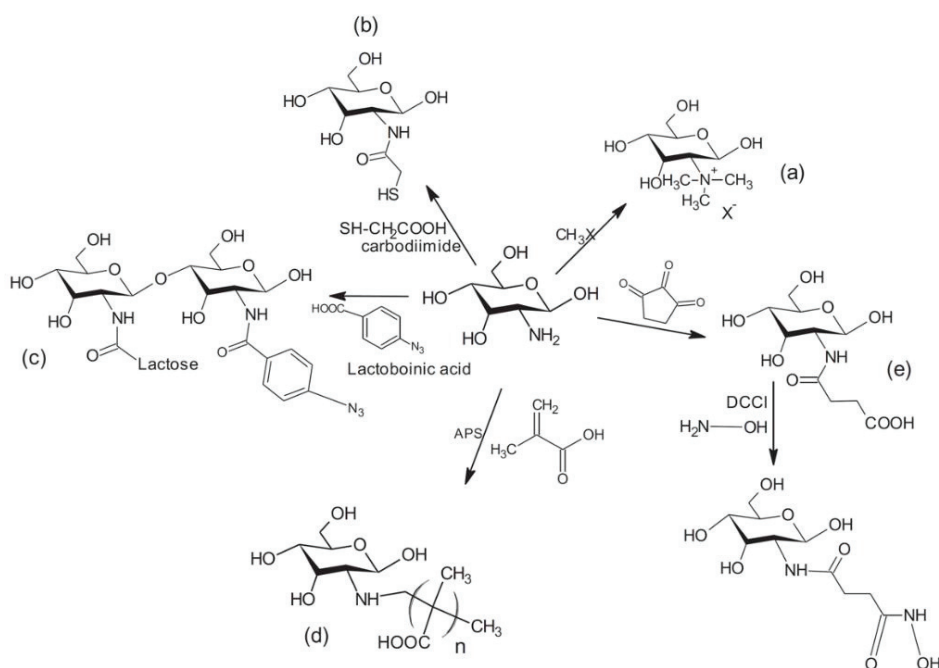


Figure IV-45 : Modification chimique du chitosan
a) méthylation - b) thiolation - c) acylation - d) copolymérisation - e) N-succinylation

Parmi tous ces types de fonctionnalisation du chitosan, on s'intéresse particulièrement au procédé d'acylation correspondant au greffage d'un acide de type carboxylique sur la fonction amine primaire du chitosan. L'amine primaire comporte en effet un doublet non liant, nucléophile, qui va permettre des réactions d'addition/élimination nucléophile sur des carbones électrophiles comme les aldéhydes, les cétones et les acides carboxylique. C'est ce principe qui va maintenant être développé dans la suite du manuscrit.

IV.1. Greffage de l'acide 4-aminophénylacétique pour l'électrodéposition du chitosan

Comme nous l'avons développé dans les parties précédentes du manuscrit, l'électrodéposition du chitosan sur une surface conductrice par gradient du pH provoque un dégazage de H_2 .

Ces molécules se retrouvent bloquées à l'intérieur de la membrane ce qui la rend non homogène. Ce phénomène reste difficilement contrôlable, nous avons donc cherché à fonctionnaliser le chitosan, en lui greffant un acide carboxylique par formation d'une liaison amide. La molécule alors formée peut être électrodéposée à la surface de notre microélectrode par un procédé chimique que nous allons maintenant développer. L'acide carboxylique choisi est l'acide 4-aminophénylacétique, plus couramment appelé CMA. Le procédé utilisé afin de déposer cet acide réside dans la formation d'un cation diazonium permettant de former une liaison covalente entre l'acide et la surface d'or. Le procédé est présenté en Figure IV-46 :

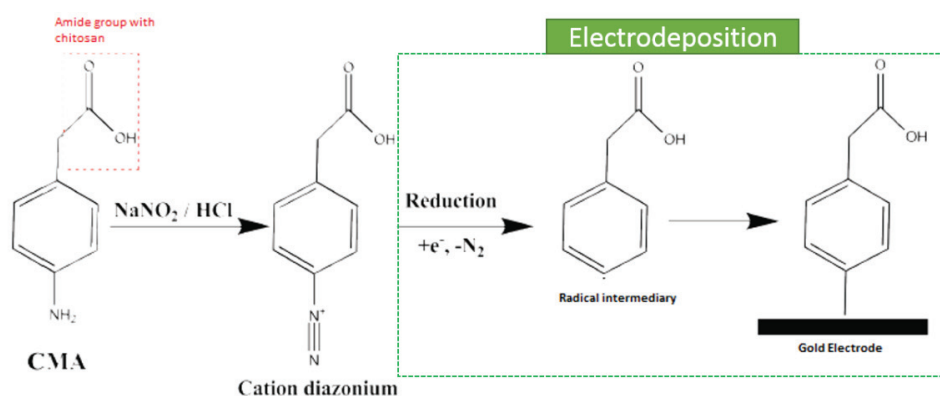


Figure IV-46 : Principe de formation et d'électrodéposition du diazonium

La fonction aniline du CMA permet en effet la formation d'une fonction diazonium par réaction avec les ions nitrites NO_2^- en milieu acide. Le cation diazonium est une espèce instable, facilement hydrolysable à température ambiante et très réactive. Par réduction sur une cathode métallique, l'apport d'un électron libère du diazote et forme un intermédiaire radicalaire. Ce dernier permet de former une liaison covalente avec tout type de cathode conductrice comme l'or.

Une meilleure adhésion du chitosan va ainsi permettre d'obtenir une membrane de chitosan fonctionnalisée homogène à la surface du capteur. Par ailleurs on s'attend à observer une modification de son comportement lors de la détection d'analytes gazeux. Maintenant que nous avons expliqué le principe de fonctionnalisation du chitosan, nous allons présenter les travaux qui nous ont permis d'obtenir des résultats préliminaires encourageants.

IV.2. Première stratégie envisagée : dépôt de l'acide à la surface de la microélectrode puis greffage du chitosan

La première stratégie envisagée pour la fonctionnalisation du chitosan s'est articulée autour du dépôt du CMA à la surface de notre capteur via formation puis réduction du cation diazonium. La

fonction carboxylique du CMA est alors disponible en tant que surface accessible de l'électrode pour un greffage du chitosan, comme le montre la Figure IV-47 :

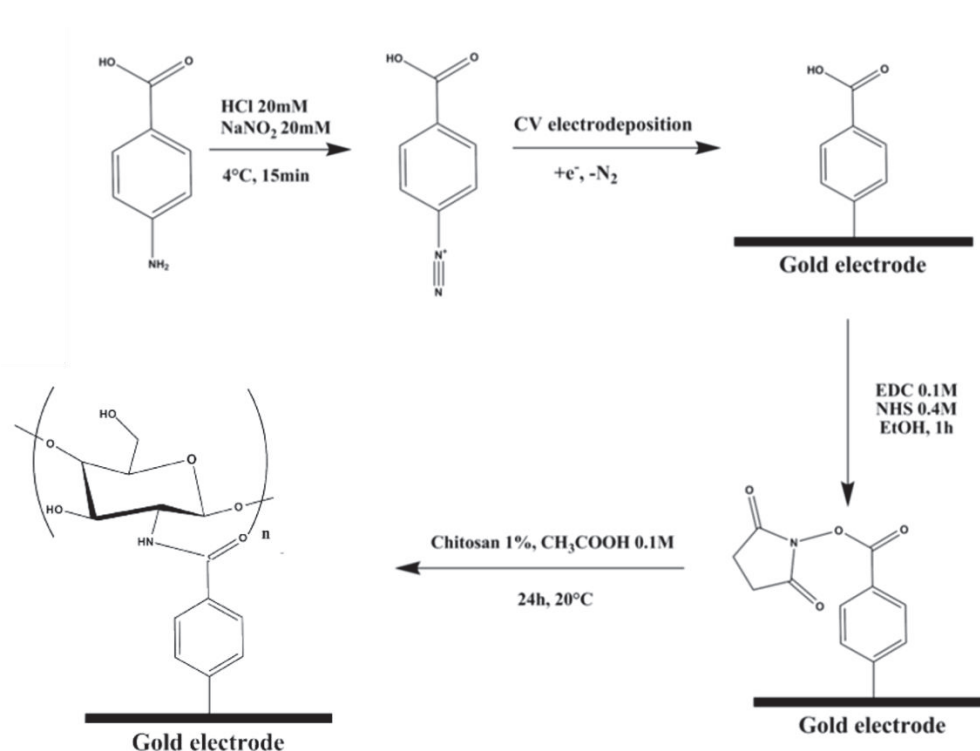


Figure IV-47 : Chemin réactionnel de la première stratégie adoptée

La formation de la liaison amide passe par l'activation de la fonction carboxylique du CMA par un couple de composés NHS/EDC. Elle consiste en la formation d'un intermédiaire ester entre NHS et la fonction carboxylique. Cette réaction a nécessité un travail d'optimisation sur les conditions cinétiques (temps de réaction et température) ainsi que sur les conditions chimiques (pH, ratio CMA/chitosan et ratio CMA/EDC/NHS).

L'intermédiaire ainsi formé réagit plus facilement avec l'amine primaire du chitosan ce qui améliore la cinétique de réaction. Par incubation de la microélectrode dans une solution de chitosan pendant 24H, on obtient une surface fonctionnalisée. Le protocole optimisé est détaillé ci-dessous:

- Préparation du sel de Diazonium:
 - Préparation de solutions 5 mM de CMA, 1 M de HCl et 1 M NaNO₂ dans l'eau distillée
 - Mélange d'1mL la solution de CMA avec 20 μL de HCl et 20 μL de NaNO₂ (ratio CMA : NaNO₂ 1 : 4 à pH<2)
 - Conservation du mélange à 4°C pendant 15 min : apparition d'une teinte rosée
- Dépôt de la fonction Diazonium

- CV de la solution de diazonium, balayage de potentiel entre 0.3 V et -1.1 V, vitesse de balayage 80 mV/s, 4 cycles
- Rinçage avec de l'eau distillée est séchage de l'électrode sous vide pendant 20 minutes
- Activation de la fonction carboxylique :
 - Préparation d'une solution de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) 0.1 M et N-Hydroxysuccinimide (NHS) (0.4 M) dans l'éthanol absolue
 - Incubation de la solution sur la surface fonctionnalisée pendant 1h
 - Rinçage avec précaution dans l'éthanol et séchage sous flux léger
- Dépôt du chitosan :
 - Préparation d'une solution de chitosan 1% dans l'acide acétique 0.1 M
 - Ajustement à pH 5 par ajout de soude 1 M NaOH (pH optimal pour la formation d'une liaison amide)
 - Incubation sur la surface fonctionnalisée pendant 24h
 - Rinçage avec de l'eau distillée et séchage sous vide

La CV permettant le dépôt de la solution de diazonium sur la surface de la microélectrode, ainsi que sa caractérisation sont représentées Figure IV-48 :

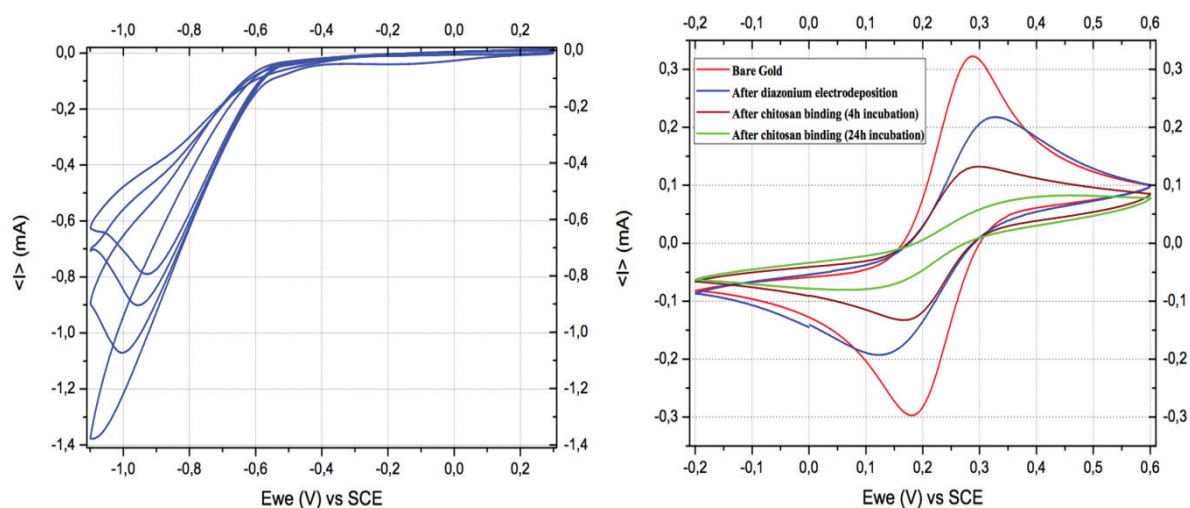


Figure IV-48: a) Dépôt du sel de diazonium sur or nu par voltamétrie cyclique, vitesse de balayage : 80 mV/s – b) Caractérisation de la microélectrode fonctionnalisée par CMA (bleu), après 4h d'incubation de chitosan (brun), et 24h (vert) par voltamétrie cyclique dans une solution de ferrocyanure, vitesse de balayage : 50mV/s

Elle révèle un pic cathodique à environ -1 V qui s'affaiblit à travers les cycles, ce qui démontre le succès de la réduction du cation diazonium. Une caractérisation électrochimique par CV dans une solution 5 mM de ferrocyanure a également été menée. Elle permet d'étudier l'évolution de l'état de

surface au cours de chaque étape du protocole. La diazotation provoque une augmentation de la résistance au transfert de charge (réduction du pic d'oxydoréduction observé sur la CV en b), tout comme la fixation du chitosan à la surface de la microélectrode. On observe ainsi une diminution du courant à mesure qu'on augmente le temps d'incubation de la microélectrode dans la solution de chitosan.

Cette stratégie s'est révélée peu intéressante pour deux raisons. La première est que l'épaisseur du dépôt de chitosan formé est très faible. La seconde est qu'une incubation aussi longue du chitosan retire tous les bénéfices du caractère ciblé de l'électroadressage puisqu'une telle incubation provoque des adsorptions non spécifiques du chitosan sur toute la surface de la microélectrode. Cependant, ce processus de dépôt permet d'éviter la formation de bulles dans la membrane, ce qui nous conforte dans l'idée de fonctionnaliser le chitosan pour son électrodéposition. Nous avons par la suite cherché à améliorer ce protocole de fonctionnalisation afin de conserver le caractère ciblé de l'électroadressage de la membrane sur les différentes microélectrodes du capteur Hearten.

IV.3. Stratégie finale : greffage du CMA sur le chitosan puis dépôt de l'ensemble sur l'électrode

La stratégie adoptée dans la suite de notre étude a consisté à effectuer le protocole précédent dans le sens inverse, en fonctionnalisant tout d'abord le chitosan avec le CMA, puis en déposant l'ensemble sur la microélectrode en or, comme le montre la Figure IV-49 :

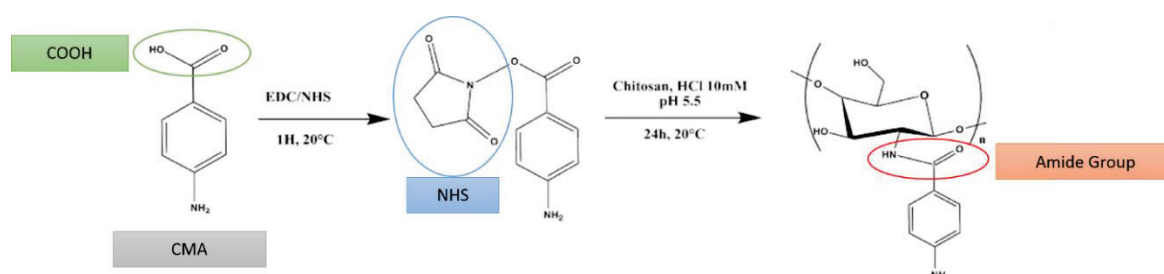


Figure IV-49 : Chemin réactionnel pour la formation de la liaison amide

Les solutions de CMA et de chitosan sont réalisées en parallèle, afin de ne pas perturber l'activation du CMA. Une fois l'activation effectuée, les deux mélanges sont rassemblés et agités pendant 24h afin de permettre la formation de la liaison amide. Il est envisageable de réduire les temps de fonctionnalisation de chitosan (24h) si les mélanges sont agités sous plaque chauffante. Cet aspect n'a pas été pris en compte dans l'étude. Les paramètres chimiques utilisés dans ce protocole ont nécessité une longue optimisation à chaque étape de développement. Le ratio CMA / EDC / NHS choisi est de (1 : 3 : 13) afin que les composé NHS et EDC soient en excès par rapport au CMA. Ils permettent ainsi une activation quasi certaine des fonctions carboxyliques du CMA. La concentration

de CMA a été augmentée à 30 mM contre 10 mM dans le protocole précédent afin que le CMA soit en excès par rapport à la concentration de chitosan, encore une fois pour une meilleure fonctionnalisation. Par ailleurs, l'acide acétique pouvant interférer dans la formation de liaison l'amide, la concentration en masse de chitosan a été réduite et dissoute dans l'acide chlorhydrique. La concentration d'acide a également été ajustée afin d'atteindre un pH de 5,5 optimal pour la formation de la liaison amide. Le chemin réactionnel complet du protocole développé est présenté dans la Figure IV-50 :

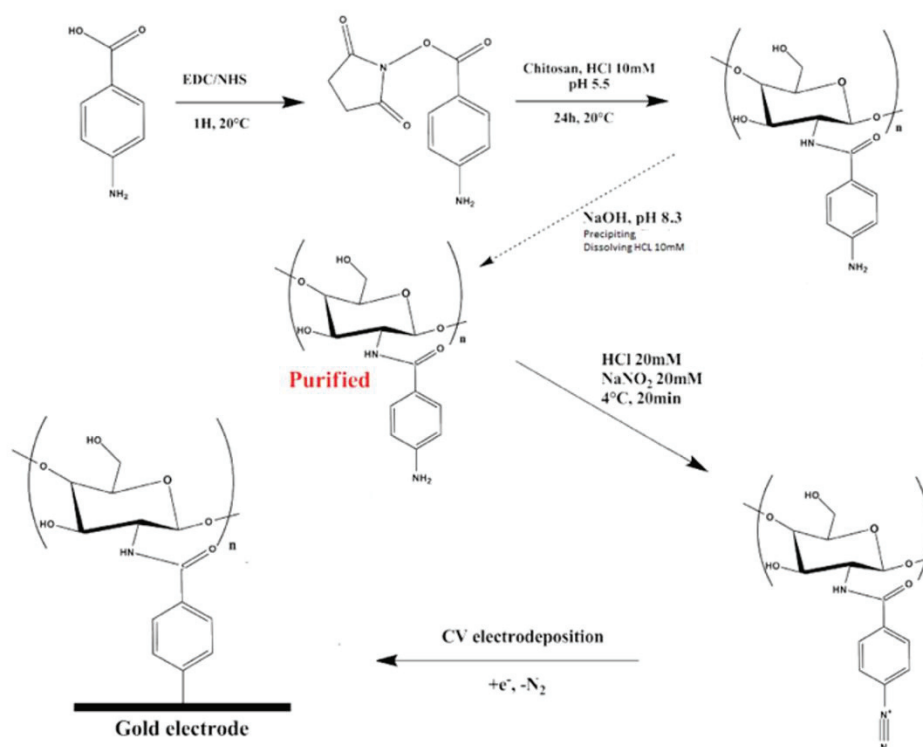


Figure IV-50 : Chemin réactionnel de la seconde stratégie adoptée

Une fois l'étape de greffage réalisé, une étape de nettoyage par centrifugation est nécessaire afin d'éliminer les composés EDC / NHS qui n'ont réagi avec le CMA et qui polluent la solution finale. Le pH de la solution de chitosan fonctionnalisé est tout d'abord augmenté par ajout de soude afin de faire précipiter le composé obtenu. Il est par la suite nettoyé par centrifugation dans l'eau distillée et l'éthanol, puis séché au four à 40°C pendant 12h. Cette étape de purification n'était pas présente initialement, ce qui a causé l'impossibilité de réduire la fonction diazonium sur notre microélectrode.

Le protocole final optimisé est fourni ci-dessous :

- Activation de la fonction carboxylique du CMA
 - Mélange d'une solution composée de CMA (30 mM) / NHS (100 mM) / EDC (400 mM) avec le ratio (1 : 3 : 13) pendant 1h jusqu'à formation d'un précipité

- Fonctionnalisation du chitosan
 - Préparation d'une solution de chitosan 10mM (3.33 mg/mL) dans HCl 20 mM
 - Neutralisation de l'acide par ajout de soude 1M jusqu'au pH5
 - Mélange des 2 solutions pendant 24h
- Purification du chitosan fonctionnalisé
 - Ajustement du pH jusqu'à 8.3 pour la précipitation complète du chitosan fonctionnalisé
 - Centrifugation à l'eau distillée jusqu'à récupération complète du produit
- Séchage au four à 40°C pendant 12h afin d'obtenir un produit final sous forme de poudre
- Préparation du sel de diazonium
 - Préparation d'une solution 1 M de HCl et 1 M de NaNO₂
 - Préparation d'une solution de chitosan fonctionnalisé (1.5mg/mL) dans HCl 20mM
 - Ajout de 20 μ L de NaNO₂ 1M
 - Refroidir le mélange au réfrigérateur pendant 15min
- Dépôt de la fonction diazonium par CV
- Rinçage à l'eau distillée de l'électrode et séchage au four à 60°C pendant 20 min

Maintenant que nous avons abordé les différentes étapes qui nous ont menés à la formation d'une membrane de chitosan fonctionnalisé à la surface de l'électrode, nous allons exposer les différents tests menés pour sa caractérisation.

IV.4. Caractérisation de la membrane de chitosan modifié par CMA

Les premiers tests d'électrodéposition du chitosan fonctionnalisé ont été menés sur macroélectrode. Le protocole a en effet nécessité de nombreux ajustements afin d'obtenir une membrane homogène à la surface de notre capteur.

IV.4.1. Caractérisations préliminaires sur macroélectrode

Le voltampérogramme résultant de l'électrodéposition du chitosan modifié par CMA sur macroélectrode, la CV de caractérisation de la membrane ainsi qu'une photo en microscopie optique sont présentés en Figure IV-51 et Figure IV-52 :

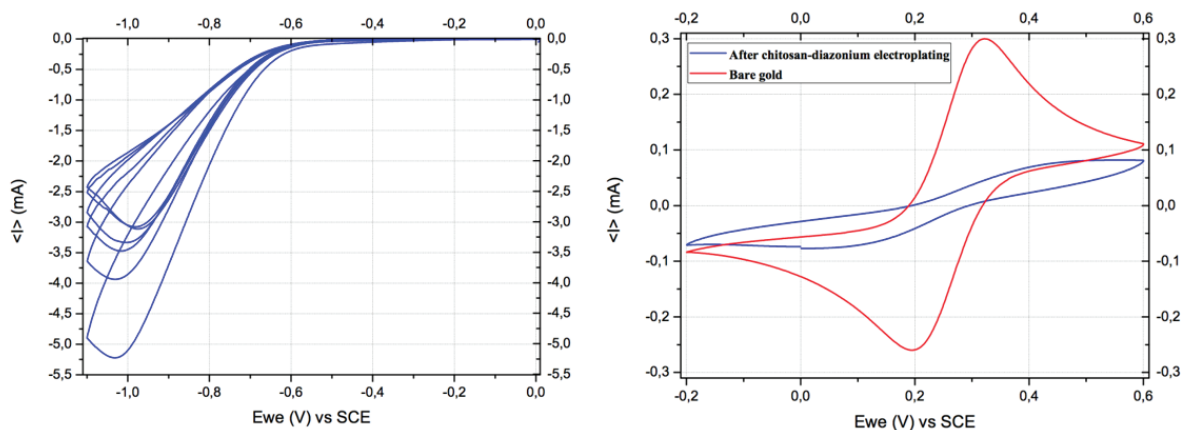


Figure IV-51: a) CV correspondant à l'électro-dépôt de chitosan modifié par CMA sur macroélectrode d'or, vitesse de balayage 80 mV/s – b) caractérisation de la macroélectrode nu (rouge) et après fonctionnalisation (bleu) par une solution de ferrocyanure, vitesse de balayage : 50 mV/s

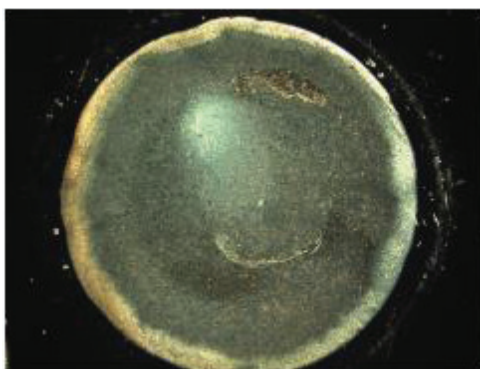


Figure IV-52 : Photographie du dépôt de chitosan fonctionnalisé obtenu par microscopie optique

Outre un fort courant cathodique résultant de la réduction des ions H^+ , on remarque un pic net à environs -1 V correspondant à la réduction du cation diazonium et à la fixation du polymère à la surface de l'électrode. Ce même pic s'affaiblit au fil des cycles, preuve que la surface de l'électrode est peu à peu saturée par le dépôt du polymère. Au microscope optique, la membrane semble moins épaisse et plus compacte (absence de bulles) que lors de l'électrodéposition du chitosan brut. Le processus de déposition est cette fois-ci totalement différent puisque la fixation du chitosan est permise par la réduction du diazonium et non plus par la précipitation du chitosan. En effet le pH de la solution étant faible (<2), la consommation de H^+ à la surface est loin d'être suffisante pour entraîner une précipitation du polymère. Cette différence de morphologie est confirmée par la CV sur macroélectrode d'or nue puis après dépôt de la membrane. Alors que sur électrode nue, la double vague d'oxydoréduction du couple est clairement visible avec un pic d'oxydation atteignant 0,3 mA, après déposition de la membrane ce pic disparaît quasiment avec un courant de 0,05 mA au même potentiel. Précédemment avec le chitosan brut, on a observé une diminution d'un facteur 2 du courant (Figure IV-10), on observe cette fois-ci un affaiblissement d'un facteur 6. Cette membrane

a un caractère plus bloquant que la précédente, du fait de la compacité plus importante du dépôt qui ralentit considérablement la diffusion du couple oxyde/réducteur jusqu'au métal.

IV.4.2. Caractérisation sur les μ IDES Hearten

Outre un courant plus faible que pour la macroélectrode, on retrouve un voltampérogramme (Figure IV-53 similaire avec le pic de réduction de la fonction diazonium qui se situe cette fois-ci vers -1,2 V. La caractérisation par CV (Figure IV-54) révèle un blocage complet de la surface des microélectrodes après dépôt de la membrane puisque le courant résultant est quasi nul (bleu) comparé à celui avant la déposition (rouge).

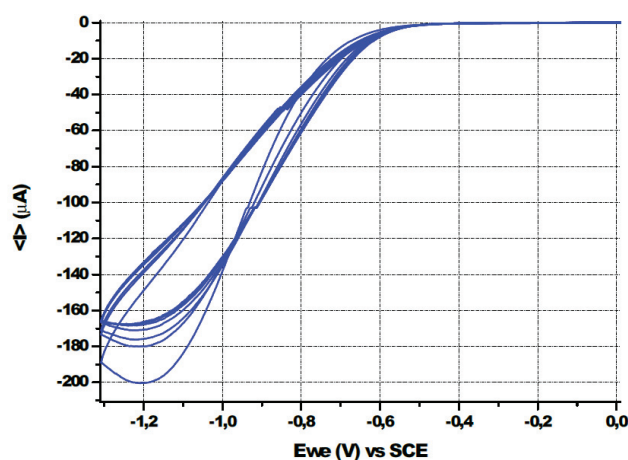


Figure IV-53: CV correspondant à l'électro-dépôt de chitosan modifié par CMA sur μ IDES, vitesse de balayage 80mV/s

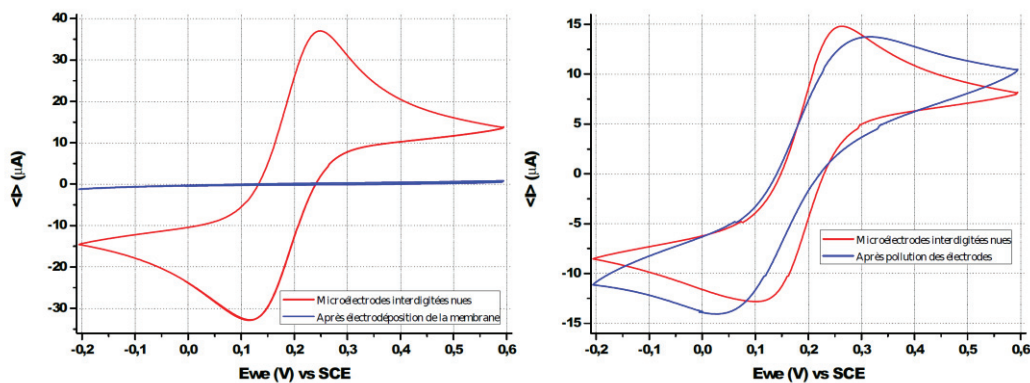


Figure IV-54: a) Caractérisation par CV de la μ DE nue (rouge) puis après électro-dépôt de chitosan modifié par CMA(bleu) dans une solution de ferrocyanure – b) Caractérisation par CV de la μ DE de référence avant et après contamination par la solution de chitosan

Par ailleurs, on conserve le caractère d'électroadressage de la membrane puisque les autres μ IDES présentes sur le substrat ne sont pas altérées par la réduction électrochimique du diazonium. Elles sont uniquement en contact avec la solution de chitosan fonctionnalisé lorsque l'électrode y est

plongée. La caractérisation révèle que ces microélectrodes ont été polluées de manière négligeable puisqu'on retrouve la double vague d'oxydoréduction après la pollution.

Ainsi, ce protocole permettra dans l'avenir de fonctionnaliser sélectivement une paire de microélectrodes interdigitées sur une puce qui en contiendra plusieurs, sans pour autant endommager les autres. Des tests supplémentaires ont également été menés sur cette membrane afin d'analyser les composés présents dans la membrane, et ceux afin de valider le protocole de greffe CMA/chitosan, que nous allons maintenant aborder.

Remarque :

Les courbes CV obtenues lors du co-dépôt de chitosan fonctionnalisé et zéolites ne présentent pas de différences sensibles par rapport aux courbes précédentes.

IV.4.2.1. Analyse des échantillons par FTIR

Le produit final obtenu une fois le chitosan fonctionnalisé séché, ainsi que la membrane déposée sur le capteur ont été analysés par FTIR afin de vérifier que la liaison amide était bien formée. Les spectres mesurés sont identiques, les spectres IR superposés des différents composés en jeu sont présentés dans la Figure IV-55 :

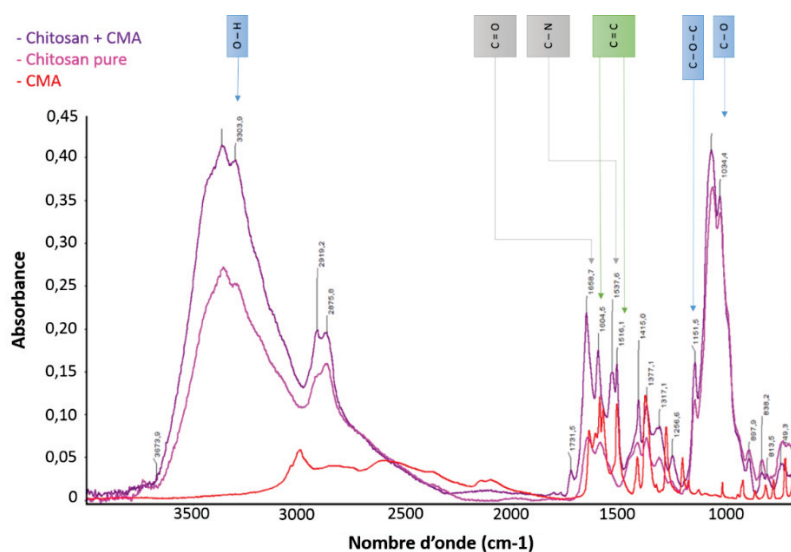


Figure IV-55 : Spectre IR du chitosan pure en rose, en rouge le spectre associé au CMA et en violet le spectre associé au chitosan fonctionnalisé

On y repère ainsi trois catégories de pics :

- les pics associés au chitosan brut (indication bleue)
 - à 1034 et 1067 cm^{-1} , correspondant aux liaisons C-O
 - à 1151 cm^{-1} correspondant à C-O-C

- à 3303 cm^{-1} correspondant à O-H
- les pics attribués au CMA à 1604 et 1516 cm^{-1} (C=C aromatiques (indication verte))
- le pic à 1658 cm^{-1} correspondant au C=O d'une liaison amide (indication grise)
- le pic à 1537 cm^{-1} correspondant au C-N d'une liaison amide secondaire (indication grise)

Le spectre IR confirme donc bien la formation de la liaison amide chitosan-CMA. Le spectre obtenu lors de l'analyse de la membrane déposé sur la μ IDE est identique au spectre IR du chitosan fonctionnalisé, ce qui prouve la fonctionnalisation correcte de notre électrode.

Remarque :

De même que pour le chitosan brut, les zéolites ne peuvent être identifiées par cette technique car les pics du chitosan et des zéolites sont confondus.

IV.4.2.2. Analyse des échantillons par MEB

La structure de la membrane de chitosan fonctionnalisé a enfin été analysée par MEB afin d'observer sa morphologie ainsi que la rugosité et l'épaisseur du dépôt. Les images MEB de l'électrodéposition du chitosan fonctionnalisé sont présentées en Figure IV-56 :

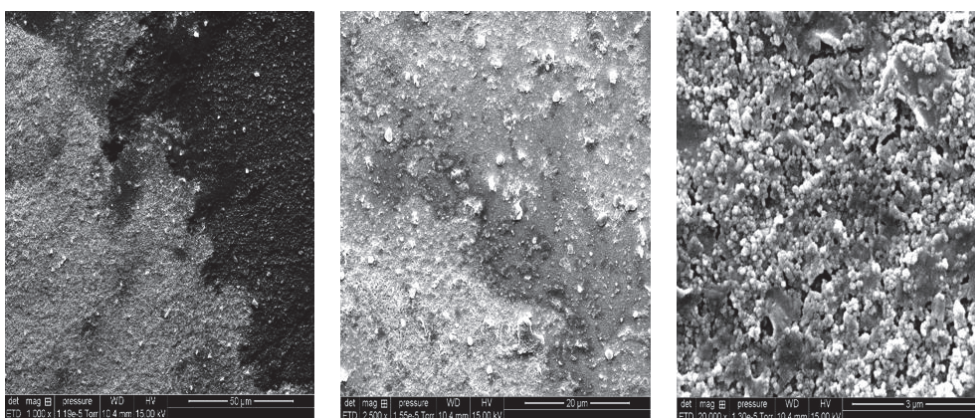


Figure IV-56 : Visualisation des images MEB prise pour la caractérisation de la membrane de chitosan fonctionnalisé sur les μ IDEs Harten

Il semble que la membrane obtenue présente une répartition homogène du polymère et une absence de bulles à la surface. Cela prouve que le chitosan a été immobilisé de manière optimale sur les μ IDEs grâce au sel de diazonium.

Remarque :

La résolution des photos obtenues ne nous a pas permis d'identifier la présence de zéolites.

IV.5. Résultats préliminaires

Grâce aux travaux précédemment menés, nous avons donc réussi à fonctionnaliser notre microélectrode par une membrane de chitosan modifié chimiquement. Par formation d'une liaison amide entre le CMA et le chitosan, puis pas formation d'une fonction diazonium, on électrodépose ainsi le chitosan de manière ciblée sur le capteur. Les résultats obtenus sont encourageants puisqu'on dénote une membrane homogène sur l'ensemble de la surface et une absence de bulles. Néanmoins, la reproductibilité du dépôt reste non maîtrisée pour le moment. La fonction diazonium reste instable et nécessite un travail avancé de caractérisation afin de pouvoir fonctionnaliser correctement notre électrode. De même, une caractérisation plus poussée de la surface de notre microélectrode est nécessaire car il est possible que les groupes CMA s'associent entre eux lors du procédé d'activation, ce qui perturbe par la suite la formation de la liaison amide avec le chitosan. L'étude en est pour le moment à ce stade de développement et n'a pas pu être transféré vers la phase de mesure de l'acétone en phase gazeuse.

V. Conclusion du chapitre

Lors de nos travaux de recherche pour la fonctionnalisation du capteur par une couche sensible à l'acétone, nous avons donc travaillé sur une membrane polymérique de chitosan. En premier lieu, nous avons mis au point un procédé de préparation d'une solution acide de chitosan dont les différentes étapes ont été optimisées afin d'obtenir un dépôt homogène et reproductible à la surface de la μ IDE. Un procédé de fonctionnalisation basé sur l'électro-adressage de la membrane de chitosan à la surface de la micro-électrode par voltamétrie cyclique (CV) a été développé. Ce protocole impliquant la formation de bulles à la surface de notre capteur par dégazage de H_2 , un protocole de fonctionnalisation chimique du chitosan a également été abordé en parallèle de cette étude. Ces travaux sont actuellement en cours de développement.

Les capteurs fonctionnalisés ont été par la suite été testés dans des environnements gazeux stationnaires (bouteilles contenant un mix d'eau distillée et de solvants). Notre capteur s'est révélé être sensible à la molécule d'acétone, et fournit des temps de réponse et de recouvrement rapides (50 secondes) ainsi qu'un signal stable et reproductible. Par ailleurs, les tests ont montré que notre membrane est sensible à l'acétone qu'aux autres molécules interférentes comme l'éthanol.

Les capteurs ont enfin été testés sous flux gazeux. La réponse du capteur face à un flux de gaz à différents taux d'humidité relative a été analysée et optimisée. Les propriétés de notre membrane ont été validées puisque la réponse de notre capteur augmente en fonction du taux d'humidité, jusqu'à être maximale pour un taux RH de 91%. Cette caractéristique est plutôt encourageante puisque l'objectif du projet est de mesurer le souffle expiré par le patient atteint d'HF, qui peut être assimilé à un flux de gaz saturé en humidité (100% RH). La réponse du capteur a par la suite été

testée en fonction de différentes concentrations d'acétones. Le capteur final développé présente une limite de détection face à l'acétone de 1 ppm, ce qui est insuffisant pour les objectifs du projet, puisqu'on doit se rapprocher de la centaine de ppb.

Dans ce contexte, nous avons proposé d'améliorer la sensibilité de notre capteur en dopant la membrane de chitosan à l'aide de molécules sensibles à l'acétone. Les zéolites de type ZSM5 ont été choisies, dont nous avons modifié chimiquement la structure afin d'augmenter leur affinité vis-à-vis de l'acétone. Le procédé de fonctionnalisation du capteur par CV a été adapté afin de co-polymériser le chitosan et les zéolites à la surface de notre μ IDE.

Les capteurs fonctionnalisés ont par la suite été testés par analyse conductimétrique sous flux gazeux. Les tests ont montré que le comportement de notre membrane a été légèrement modifié par l'introduction des zéolites. La sensibilité de notre capteur a cependant diminué (tension normalisée de 90% à 10ppm d'acétone pour la membrane de chitosan contre 85% pour la membrane de chitosan/zéolites). D'autre part, la saturation de notre membrane est plus prononcée puisqu'on l'observe à partir de concentrations d'acétone supérieures à 30ppm contre 100ppm initialement. La stratégie adoptée ici n'a donc pas porté ces fruits.

En matière de perspective, il convient de travailler sur la structure de cette nouvelle membrane afin d'améliorer la sensibilité de notre capteur. Nous pourrions étudier plus en profondeur la structure des zéolites chimiquement modifiées, ainsi que le taux de dopage de la membrane. Par ailleurs, les premiers tests sur des échantillons réels d'air expiré par les patients HF ont montré que le capteur conçu pourrait être utilisable dans le cadre de mesure clinique, sous réserve d'optimisations. Il s'agira donc de mettre en place un protocole de mesure adapté tout en poursuivant la phase d'optimisation du capteur.

Références

- [256] S. K. Shukla, A. K. Mishra, O. A. Arotiba, and B. B. Mamba, "Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 59, pp. 46–58, 2013.
- [257] P. Sorlier, C. Rochas, I. Morfin, C. Viton, and A. Domard, "Light scattering studies of the solution properties of chitosans of varying degrees of acetylation," *Biomacromolecules*, vol. 4, no. 4, pp. 1034–1040, 2003.
- [258] P. Sorlier, C. Viton, and A. Domard, "Relation between solution properties and degree of acetylation of chitosan: Role of aging," *Biomacromolecules*, vol. 3, no. 6, pp. 1336–1342, 2002.
- [259] P. Sorlier, A. Denuzire, C. Viton, A. Domard, and A. Denuzie, "Relation between the Degree of Acetylation and the Electrostatic Properties of Chitin and Chitosan Relation between the Degree of Acetylation and the Electrostatic Properties of Chitin and Chitosan," *Society*, vol. 2, no. 3, pp. 765–772, 2001.
- [260] M. Dash, F. Chiellini, R. M. Ottenbrite, and E. Chiellini, "Chitosan - A versatile semi-synthetic

- polymer in biomedical applications," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 36, no. 8, pp. 981–1014, 2011.
- [261] E. Kim, Y. Xiong, Y. Cheng, H. C. Wu, Y. Liu, B. H. Morrow, H. Ben-Yoav, R. Ghodssi, G. W. Rubloff, J. Shen, W. E. Bentley, X. Shi, and G. F. Payne, "Chitosan to connect biology to electronics: Fabricating the bio-device interface and communicating across this interface," *Polymers (Basel)*, vol. 7, no. 1, pp. 1–46, 2015.
- [262] D. Filion, M. Lavertu, and M. D. Buschmann, "Ionization and solubility of chitosan solutions related to thermosensitive chitosan/glycerol-phosphate systems," *Biomacromolecules*, vol. 8, no. 10, pp. 3224–3234, 2007.
- [263] M. Rinaudo, G. Pavlov, and J. Desbrières, "Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan," *Polymer (Guildf)*, vol. 40, no. 25, pp. 7029–7032, 1999.
- [264] S. P. Strand, T. Tømmeraas, K. M. Vårum, and K. Østgaard, "Electrophoretic light scattering studies of chitosans with different degrees of N-acetylation," *Biomacromolecules*, vol. 2, no. 4, pp. 1310–1314, 2001.
- [265] C. Schatz, C. Pichot, T. Delair, C. Viton, and A. Domard, "Static light scattering studies on chitosan solutions: From macromolecular chains to colloidal dispersions," *Langmuir*, vol. 19, no. 23, pp. 9896–9903, 2003.
- [266] I. V. Blagodatskikh, E. A. Bezrodnykh, S. S. Abramchuk, A. V. Muranov, O. V. Sinitsyna, A. R. Khokhlov, and V. E. Tikhonov, "Short chain chitosan solutions: Self-assembly and aggregates disruption effects," *J. Polym. Res.*, vol. 20, no. 2, pp. 17–19, 2013.
- [267] Y. Maki, K. Furusawa, S. Yasuraoka, H. Okamura, N. Hosoya, M. Sunaga, T. Dobashi, Y. Sugimoto, and K. Wakabayashi, "Universality and specificity in molecular orientation in anisotropic gels prepared by diffusion method," *Carbohydr. Polym.*, vol. 108, no. 1, pp. 118–126, 2014.
- [268] S. Popa-Nita, P. Alcouffe, C. Rochas, L. David, and A. Domard, "Continuum of structural organization from chitosan solutions to derived physical forms," *Biomacromolecules*, vol. 11, no. 1, pp. 6–12, 2010.
- [269] L. Rami, S. Malaise, S. Delmond, J. C. Fricain, R. Siadous, S. Schlaubitz, E. Laurichesse, J. Am??d??e, A. Montembault, L. David, and L. Bordenave, "Physicochemical modulation of chitosan-based hydrogels induces different biological responses: Interest for tissue engineering," *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 102, no. 10, pp. 3666–3676, 2014.
- [270] X. L. Luo, J. J. Xu, Y. Du, and H. Y. Chen, "A glucose biosensor based on chitosan-glucose oxidase-gold nanoparticles biocomposite formed by one-step electrodeposition," *Anal. Biochem.*, vol. 334, no. 2, pp. 284–289, 2004.
- [271] R. A. Zangmeister, J. J. Park, G. W. Rubloff, and M. J. Tarlov, "Electrochemical study of chitosan films deposited from solution at reducing potentials," *Electrochim. Acta*, vol. 51, no. 25, pp. 5324–5333, 2006.
- [272] X. Pang and I. Zhitomirsky, "Electrodeposition of composite hydroxyapatite-chitosan films," *Mater. Chem. Phys.*, vol. 94, no. 2–3, pp. 245–251, 2005.
- [273] L. Q. Wu, A. P. Gadre, H. Yi, M. J. Kastantin, G. W. Rubloff, W. E. Bentley, G. F. Payne, and R. Ghodssi, "Voltage-dependent assembly of the polysaccharide chitosan onto an electrode surface," *Langmuir*, vol. 18, no. 22, pp. 8620–8625, 2002.
- [274] R. Fernandes, L. Q. Wu, T. Chen, H. Yi, G. W. Rubloff, R. Ghodssi, W. E. Bentley, and G. F. Payne, "Electrochemically induced deposition of a polysaccharide hydrogel onto a patterned

- surface," *Langmuir*, vol. 19, no. 10, pp. 4058–4062, 2003.
- [275] J. Redepenning, G. Venkataraman, J. Chen, and N. Stafford, "Electrochemical preparation of chitosan/hydroxyapatite composite coatings on titanium substrates," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 66A, no. 2, pp. 411–416, 2003.
- [276] F. G. Bellagambi, "University of Pisa Department of Chemistry and Industrial Chemistry PhD Thesis in Chemical Sciences and Sciences of Materials Chemical biomarkers in human breath and oral fluid : Methods development and their applications in non-invasive clinical analyses," pp. 2014–2016, 2016.
- [277] M. R. Avadi, A. M. M. Sadeghi, A. Tahzibi, K. Bayati, M. Pouladzadeh, M. J. Zohuriaan-Mehr, and M. Rafiee-Tehrani, "Diethylmethyl chitosan as an antimicrobial agent: Synthesis, characterization and antibacterial effects," *Eur. Polym. J.*, vol. 40, no. 7, pp. 1355–1361, 2004.
- [278] D. W. Jenkins and S. M. Hudson, "Review of vinyl graft copolymerization featuring recent advances toward controlled radical-based reactions and illustrated with chitin/chitosan trunk polymers," *Chem. Rev.*, vol. 101, no. 11, pp. 3245–3273, 2001.
- [279] E. KHOR, "Chitin: a biomaterial in waiting," *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, vol. 6, pp. 313–317, 2002.
- [280] K. Kurita, "Controlled functionalization of the polysaccharide chitin," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 26, no. 9, pp. 1921–1971, 2001.
- [281] S. C. De Smedt, J. Demeester, and W. E. Hennink, "Cationic polymer based gene delivery systems," *Pharm. Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 113–126, 2000.
- [282] M. R. Avadi, M. J. Zohuriaan-Mehr, P. Younessi, M. Amini, M. R. Tehrani, and A. Shafiee, "Optimized Synthesis and Characterization of N-Triethyl Chitosan," *J. Bioact. Compat. Polym.*, vol. 18, no. 6, pp. 469–479, 2003.

Chapitre V : Développement d'une couche
sensible de ionophores pour la détection de
VOCs

I. Introduction

Après avoir démontré l'utilisation d'une membrane polymérique de chitosan pour la détection de VOCs, nous nous sommes penchés sur l'établissement d'une nouvelle stratégie de détection. Toujours dans le cadre du projet Hearten, et afin d'augmenter la sensibilité de notre capteur développé, nous avons ainsi cherché à utiliser des nanomatériaux, connus de la littérature, dont les capacités d'interaction avec les VOCs sont très élevées.

Ce nouvel axe de conception d'un capteur de gaz pour la détection de VOCs s'est ainsi articulé autour de l'utilisation de metallophthalocyanines (MPcs). Ce sont des matériaux organiques ciblés dans de nombreuses applications de détection de gaz, et dont les résultats ont prouvés qu'ils pouvaient être utilisés en tant que matériau sensible pour des applications médicales.

La première partie de ce chapitre sera dédiée à l'analyse des propriétés conductrices de différentes MPcs ciblées pour notre étude. Le but est ici de déterminer l'ionophore le plus sensible à l'acétone, en incorporant les MPcs dans des membranes polymériques déposées à la surface du capteur, puis en étudiant la réponse des capteurs ainsi réalisés.

La seconde partie de ce chapitre présentera le travail effectué pour la réalisation d'une membrane polymérique de Ppy sensible aux VOCs. Cette membrane, dont la composition proposée est innovante face aux travaux précédemment réalisés dans la littérature, nous permettra par la suite d'électro-déposer sélectivement des nano-matériaux à la surface de notre capteur.

La dernière partie du chapitre consistera enfin à la réalisation de notre capteur de gaz pour la détection de VOCs. On présentera l'étape de copolymérisation des MPcs et de la couche polymérique de Ppy. Les résultats préliminaires de détection de la molécule d'acétone seront par la suite abordés.

II. Réalisation d'une couche sensible à base de MPcs

La première partie de notre travail s'est axée autour de la recherche de nouveaux nanomatériaux sensibles aux VOCs. Notre choix s'est porté sur l'utilisation de MPcs de par leur forte affinité avec les VOCs, comme nous l'avons relevé dans l'étude de l'état de l'art. Ces capteurs à base de MPcs possèdent en effet une limite de détection de l'ordre du ppm, gabarit souhaité dans le cadre du projet Hearten. Ces molécules sont également connues pour leur forte sélectivité face aux VOCs, ce qui est un avantage pour notre projet puisque nous devons être sélectifs aux biomarqueurs HF, sachant que le souffle humain est composé d'une multitude de molécules interférentes. Nous allons

donc nous intéresser maintenant à ce type de matériau afin de comprendre leur fonctionnement ainsi que le mécanisme de réaction face aux VOCs.

II.1. Les MPcs considérées

Trois molécules différentes de MPcs ont été considérées dans ces travaux et sont présentées en Figure V-1. Tous les produits mis en œuvre dans le protocole chimique proviennent de chez *Sigma Aldrich* :

- une MPc dont le noyau métallique est un atome de Cobalt (*CoPc*)
- une MPc dont le noyau métallique est un atome de Nickel (*NiPc*)
- une MPc dont le noyau métallique est un atome de Cuivre (*CuPc*)

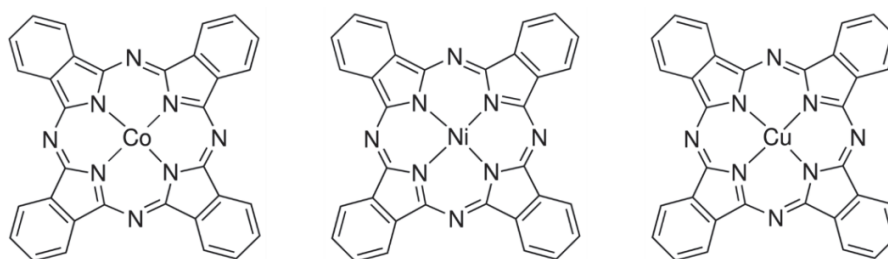


Figure V-1 : Structure chimique des molécules Pcs choisies

Ces molécules ont été sélectionnées d'après les travaux disponibles dans la littérature, qui rapportent leur affinité avec de multiples composés comme des bases fortes, des composés aromatiques, des solvants polaires ou encore des composés fortement oxydants [213].

II.2. Le mécanisme de réaction

Les Pcs sont des matériaux organiques largement utilisés dans le cas de capteurs chimi-résistifs. On peut les regrouper selon deux catégories, les composés avec (MPcs) ou sans (H_2Pc) atome métallique en leur centre. On s'intéresse ici en particulier aux MPcs. Ils se composent de macrocycles considérés comme des donneurs d'électrons et d'un atome métallique en leur centre. Ces molécules favorisent donc les échanges d'électrons avec les analytes gazeux, leurs propriétés physiques dépendant de leur structure et de l'atome métallique utilisé.

De plus, la conductivité d'une membrane sensible composée de MPcs dépend principalement des espèces chimiques ciblées dans la détection, en particulier les espèces oxydantes et réductrices [283], [284].

Les MPcs de type p sont par exemple isolantes dans des environnements sous vide et deviennent conductrices une fois exposées à de l'air. Cette variation de conductivité est corrélée à la répartition

de molécule de O_2 à proximité des atomes métalliques. Leur présence induit la formation de supers oxydes, libérateurs d'électrons, ce qui génère des porteurs de charges (trous) dans la matrice du film sensible [285]. Les gaz oxydants tels que O_3 ou NO_x induisent ainsi des gains de conductivité dans le film à travers le transfert de charges ou des réactions redox.

Le phénomène inverse se produit dans le cas de gaz réducteurs (bases de Lewis) comme NH_3 . Les pertes de courant sont cette fois ci attribuées au piégeage des électrons fournis par les espèces chimisorbées à travers le film de type p. L'ensemble de ces interactions entre le film sensible et les composés donneurs d'électrons peut être modélisé par des relations d'énergie de solvation (*Linear Solvation Energy Relationships LSER*). Ce modèle prend en compte les forces intermoléculaires faibles comme les interactions de dispersion (forces de Van Der Walls, interaction $\pi-\pi$) [286], [287]. Cependant, ces modèles ne tiennent pas compte des liens de coordination métallique, considérés comme les plus fortes forces de liaison intermoléculaire pour l'adsorption des bases de Lewis sur des MPcs.

Les molécules d' O_2 n'occupent en effet qu'une fraction des sites de liaisons disponibles sur la MPc en tant que dopant de surface. Les molécules considérés comme forts donneurs d'électrons peuvent donc se lier d'une part aux atomes métalliques dépourvus d'oxygène, soit concurrencer l' O_2 pour les sites occupés. Ce phénomène est illustré en Figure V-2:

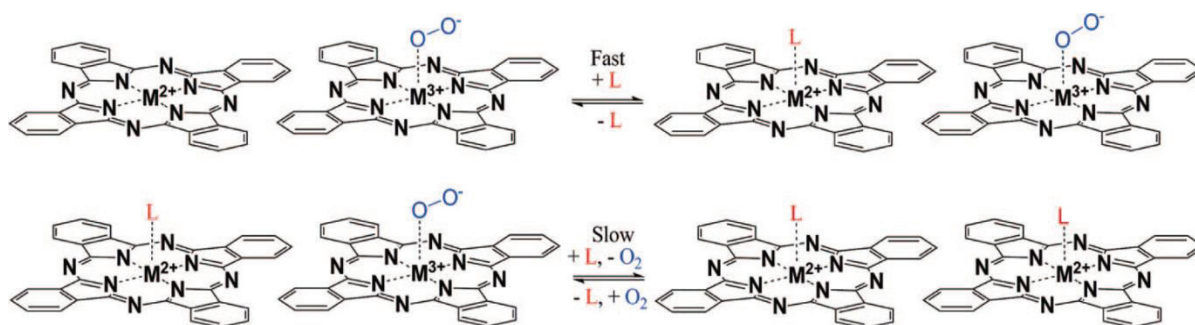


Figure V-2 : Principe de chemisorption des analytes L sur les films de MPcs

a) Liaison au niveau de l'atome métallique

b) Compétition et liaison au niveau des sites oxygénés

Dans le cas de faibles donneurs d'électrons, on assiste à une physisorption des analytes au niveau de l'anneau organique de la Pc, traduite par l'application des forces de Van der Waals et des interactions de polarisation. Ces faibles interactions impliquent cependant des réponses plus faibles des capteurs. Les capteurs mettant en jeu ce type de nanomatériaux organiques sont donc dépendants de la structure de la couche sensible et des espèces analysées. La variation de conductivité mesurée par notre capteur sera donc dépendante de la MPc choisie en tant que couche sensible.

Maintenant que nous avons abordé brièvement le mécanisme de réaction, nous allons étudier les différentes MPcs ciblées afin d'identifier l'ionophore le plus sensible et sélectif à l'acétone. La stratégie mise en place consiste à déposer une membrane polymérique enrichie en MPcs sur le capteur et d'en mesurer sa réponse. La matrice polymérique choisie est une membrane plastique de PVC dont le protocole de dépôt est expliqué dans la partie suivante.

II.3. Protocole de dépôt de la membrane sensible aux VOCs

Trois solutions différentes ont été préparées, dont les compositions sont fournies dans le Tableau V-1 :

Matrice polymérique (30%)	Plastifiant (63%)	Ionophore (7%)
PVC (72 mg)	NPOE (158 μ L)	CoPc (17,14 mg)
PVC (72 mg)	NPOE (158 μ L)	NiPc (17,13 mg)
PVC (72 mg)	NPOE (158 μ L)	CuPc (17,28 mg)

Tableau V-1 : Compositions des membranes polymériques dopées par les différentes MPcs

On mélange ainsi trois éléments, le composé plastique PVC, un composé plastifiant « 2-Nitrophenyl octyl ether » (NPOE), et les différentes MPcs choisies, dans les proportions (30% - 63% - 7%). L'ensemble du mélange a été dissous dans 1,5 mL de tétrahydrofurane (THF).

Les différentes membranes polymériques ont été déposées par la méthode de *dropcast* (10 μ L) à la surface des μ IDEs et laissées sécher sous hotte pendant 24h. On considère alors que l'ensemble du solvant est évaporé et que le procédé de réticulation de la membrane est terminé.

Par ailleurs, afin d'optimiser ce protocole chimique et les différentes expériences de détection que nous avons menées sur ce capteur, les μ IDEs commerciales présentées dans le chapitre 3 ont été en premier lieu utilisées. Les capteurs fabriqués sont présentés en Figure V-3 :

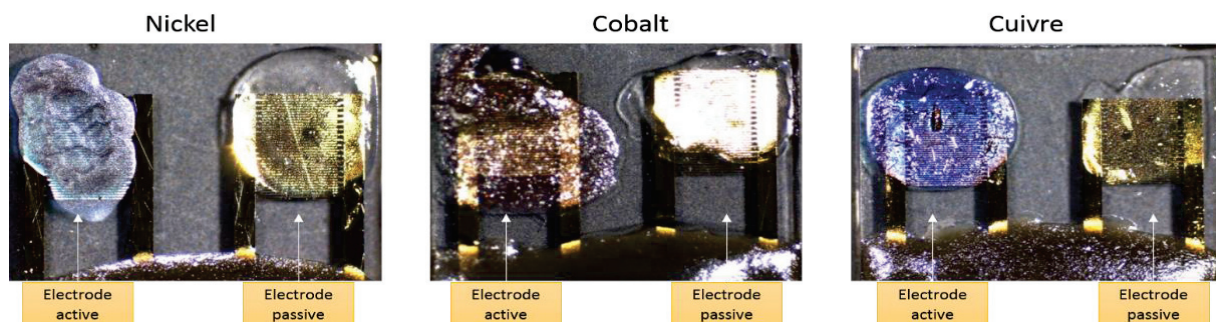


Figure V-3 : Dépôt des différentes membranes polymériques de MPcs sur les IDEs commerciales

Une membrane passive de PVC, dépourvue de MPC, a également été déposée à la surface de chaque μIDE . Elle nous permet d'analyser la réponse des capteurs par la méthode de conductimétrie différentielle via le *Lock-In*.

II.4. Analyse de la réponse des capteurs

Une fois les membranes déposées, les capteurs préparés sont soumis à différentes vapeurs pures de solvants (exposition des IDEs à la surface de solutions de 3 mL d'acétone, d'éthanol et de méthanol contenues dans des eppendorff) afin de mesurer l'impact des MPCs sur la détection d'analytes gazeux. Chaque capteur fonctionnalisé est placé à la surface d'une solution pendant 3 min puis retiré et laissé à l'air ambiant avant de passer à la solution suivante. La réponse obtenue pour le capteur NiPc est présenté en Figure V-4 :

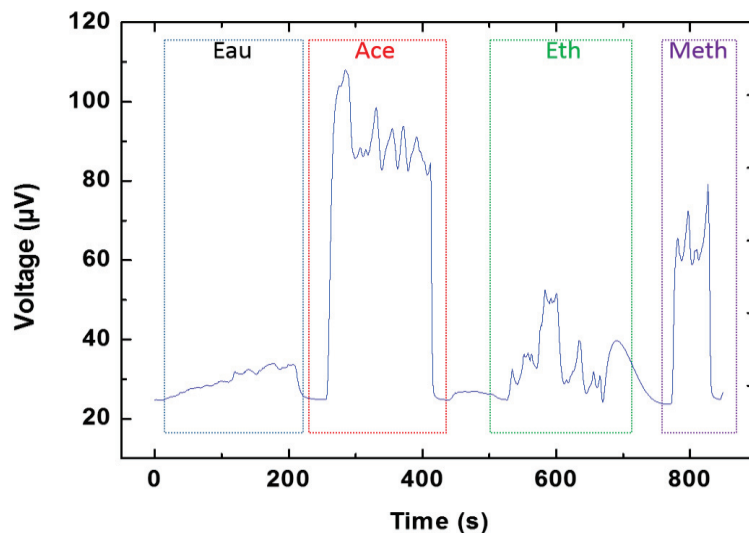


Figure V-4 : Tension de sortie du capteur à base de NiPc mesurée par le Lock-In, à 3mL de solutions pures de solvants, Tension appliquée : 15mV, Fréquence : 36kHz

La tension de sortie enregistrée varie en fonction des différents solvants utilisés. On constate en premier lieu que la réponse du capteur est instantanée (de l'ordre de 10s) lorsqu'il est soumis aux VOCs. De même, on observe un retour à l'équilibre du même ordre de grandeur de temps lorsque le capteur est de nouveau placé à l'air libre.

Par ailleurs, on observe une réponse élevée du capteur pour la molécule d'acétone, aux alentours de 90 μV , en comparaison avec l'éthanol (30 μV) et le méthanol (60 μV). Cependant, la réponse du capteur n'est pas stable dans le sens où l'on n'atteint pas un palier de tension mais des variations plus ou moins importantes en sortie du capteur. Afin de pouvoir établir une statistique de détection fiable, on réitère plusieurs fois l'expérience. Les réponses moyennées des différents capteurs sont présentées ci-dessous :

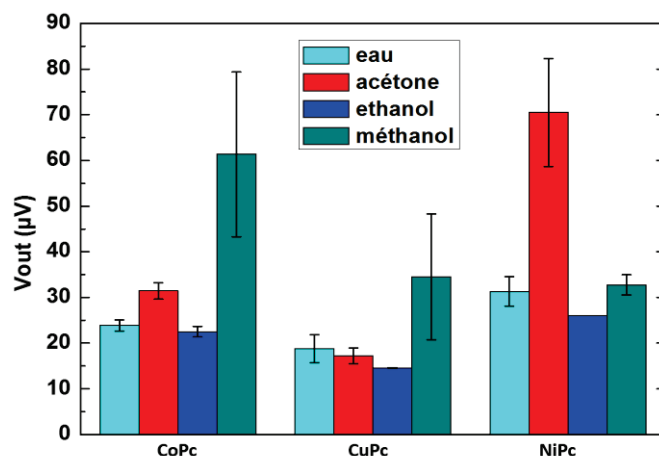


Figure V-5 : Tensions de sortie des capteurs mesurées par le Lock-In en contact avec la vapeur dégagée à partir de solutions pures de solvants

Le rôle crucial joué par les atomes métalliques centraux dans les propriétés de détection des trois MPcs est ainsi validé. Les composés ne présentent pas la même réponse face aux différentes vapeurs de VOCs. Ces expériences ont ainsi montré que le capteur à base de NiPc est plus sensible à l'acétone que les autres capteurs. Notre étude peut donc s'axer autour du développement de cette membrane pour les travaux futurs. Le composé CoPc (tout comme CuPc) pourra de même être utilisé pour la détection de méthanol lors des futurs travaux du groupe. Les résultats ont cependant montré que les réponses des capteurs étaient de très faible amplitude et non stables dans le temps. Cet effet peut être expliqué en raison de la conduction faible entre la membrane polymérique plastique déposé et la surface d'or des μ IDES. La forte épaisseur de la membrane plastique ainsi que sa non-homogénéité joue également un rôle négatif sur l'établissement des lignes de champ et la réponse du capteur.

Par ailleurs, la technique du dropcast n'est pas adaptée pour des μ IDES de taille inférieure comme celles du projet *Hearten* car il est difficile de déposer une goutte de mélange sur une microélectrode sans déborder sur la microélectrode voisine. La Figure V-6 montre les membranes déposées sur le capteur final :

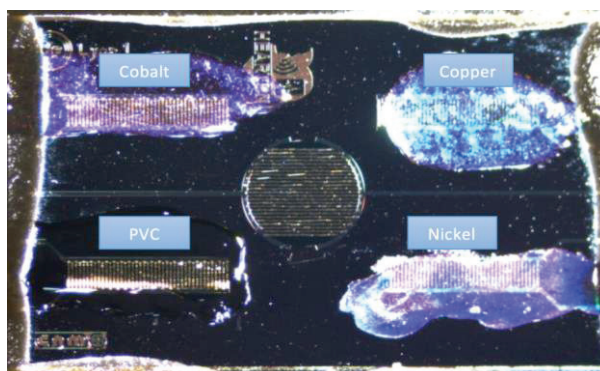


Figure V-6 : Photo par microscopie optique des différentes membranes polymériques de MPcs déposées sur les μ IDES Hearten

Il est donc nécessaire de réfléchir à une autre technique de dépôt comme l'électrodéposition. La stratégie mise en place dans la suite des travaux a permis d'incorporer la molécule de *NiPc* lors du protocole d'électro-polymérisation d'un polymère conducteur, le *Ppy*. Cet angle de conception nous permet ainsi d'augmenter la réponse du capteur préparé en favorisant la conduction entre l'électrode et la MPC.

Par ailleurs, ce polymère conducteur nous permet également de mettre en œuvre un caractère d'électroadressage ciblé de la membrane. Avec cette technique, il est envisageable d'électrodéposer avec différentes MPCs les μ IDEs de notre capteur, et de concevoir un nez électronique capable de détecter plusieurs VOCs en temps réel. Toujours dans le cadre de notre projet, nous pourrions donc analyser en parallèle plusieurs biomarqueurs contenus dans les échantillons d'air expiré par les patients, ce qui représente un gain de temps crucial pour la prise en charge clinique.

La partie suivante de ce chapitre expose ainsi les travaux réalisés pour l'électrodépôt d'une membrane de *Ppy* sans MPCs sur notre capteur. La composition de la membrane et son protocole de dépôt seront abordés. On présentera les résultats de caractérisation de la membrane électrodéposée sur les μ IDEs, ainsi que sa réponse par rapport aux VOCs.

III. Réalisation d'une couche sensible basée sur une membrane de *Ppy* dopée avec une molécule de Césium Cobaltabis

Comme nous l'avons abordé dans la partie précédente, la réponse du capteur développé est très faible, en raison du blocage de charge à l'interface entre la membrane plastique et les microélectrodes d'or. L'utilisation d'un polymère conducteur en tant que couche liante intermédiaire est un moyen efficace pour améliorer l'adhérence mécanique et les échanges de charges entre la microélectrode et la membrane sensible. Notre stratégie s'est ainsi axée autour de l'électropolymérisation du *Ppy*, dont les propriétés conductrices ont été démontrées dans des travaux antérieurs réalisés dans notre groupe [288]–[294] et plus récemment au sein de notre laboratoire [295], [296]. Par ailleurs, la composition de la membrane proposée est innovante puisqu'elle implique l'utilisation d'un nouveau contre anion dopant, la molécule de Césium Cobaltabis (dicarbolide), $Cs [3,3'-Co(1,2-C_2B_9H_{11})_2]$, dont nous allons présenter la réalisation.

III.1. Principe de réaction

Lors de l'oxydation du *Ppy* après application d'un potentiel anodique, les charges positives formées sont dans des états bipolaires stabilisés par résonance dans la chaîne polymère conjuguée [297]. La neutralité de la charge totale est obtenue par l'introduction d'un contre anion.

La molécule de Cobaltabis utilisée en tant que contre anion dans la polymérisation du pyrole est présentée en Figure V-7 :

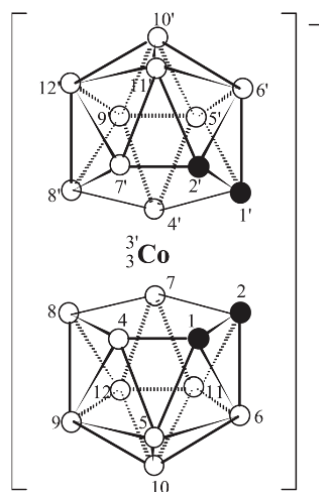


Figure V-7 : Structure de l'anion de cobaltabis $[3,3'-\text{Co}(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]$

Cette molécule se présente sous la forme d'un composé organométallique de coordination dont le centre est un atome de Cobalt, et dont les propriétés ont été récemment étudiés dans la littérature [298]–[300]. L'utilisation de ce composé présente de nombreux avantages. Son volume ainsi que sa faible densité de charge permet notamment d'éviter les échanges dopants/anions observables dans des milieux alcalins [291]. De plus, sa forte composition en atome de Bore rend la membrane électrodéposée hydrophobique, ce qui permet de prévenir des attaques des composés OH^- sur la chaîne polymérique. Enfin, l'utilisation de ce composé rend la membrane de Ppy déposée électrochimiquement stable.

La chaîne finale polymérique obtenue par assemblage successif des monomères de Pyrole est présentée en Figure V-8. On note la présence des charges positives dans la chaîne, compensées par la présence du contre anion de cobaltabis. Enfin, il est intéressant de noter que le contre anion se place de manière symétrique dans la chaîne, tous les 4 monomères de Pyrole.

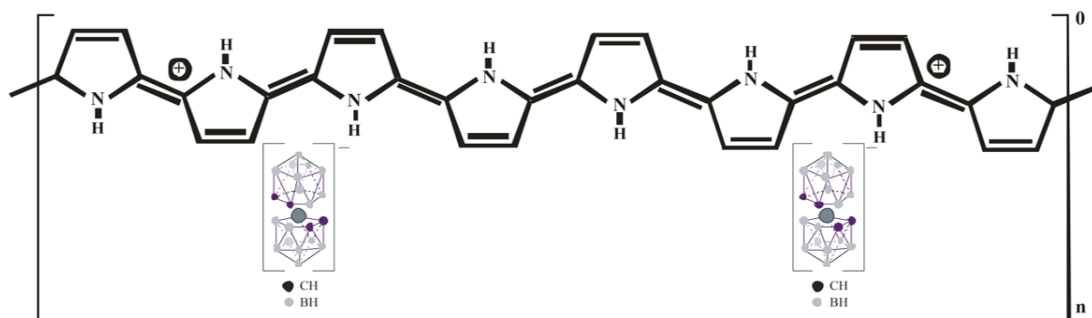


Figure V-8 : Réaction d'oxydation du Pyrole dopé avec du Cobalt bis par application d'un potentiel

Cette polymérisation est réalisée à l'aide de la technique de CV dont nous allons maintenant aborder le protocole. La membrane formée sera dorénavant abrégée Ppy-Co.

III.2. Protocole de dépôt de la membrane de Ppy-Co

Une membrane basé sur le polymère conducteur *Ppy-Co* a été électrodéposée sur les μ IDEs. La solution pour l'électropolymérisation se compose de :

- 0,035 M de *Cs [3,3'-Co(1,2-C₂B₉H₁₁)₂]* (79.9 mg)
- 0,1 M de Pyrrole (Py) (34.7 μ L)

L'ensemble a été dissous dans un mélange composé de 99% d'acétonitrile (4950 μ L) et à 1% d'eau (50 μ L). La polymérisation électrochimique été réalisée grâce au potentiostat par CV en appliquant 9 cycles de balayage potentiels entre -0,6 V et 1,2 V, à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

Le voltammogramme obtenu est présenté Figure V-9 :

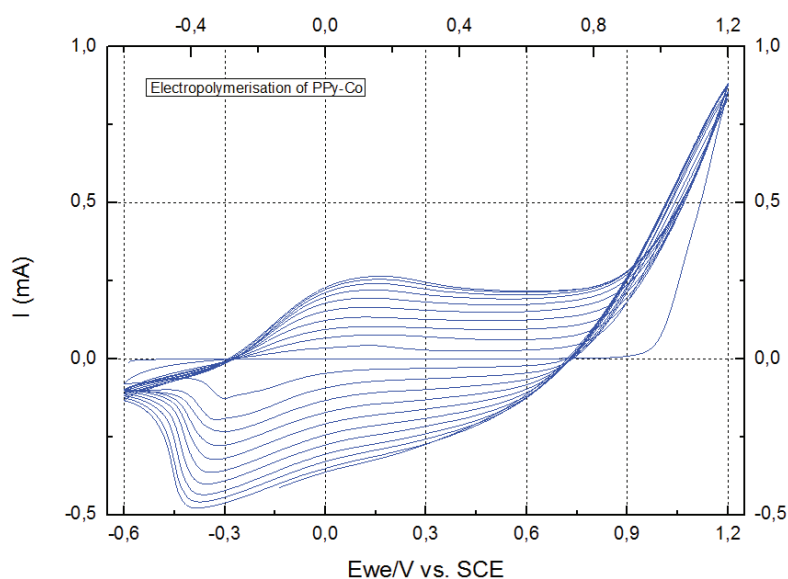


Figure V-9 : Voltamétrie cyclique sur électrode d'or d'une solution d'acétonitrile, 1wt% d'eau avec 0.1M de Pyrrole et 0.035M de Cobalt Bis, vitesse de balayage 100mV/s

On observe bien les pics de réduction et d'oxydation caractéristique du Pyrrole à -0.3 V et 0.1 V, ainsi que la montée caractéristique de courant à 1.2 V. La saturation progressive de l'évolution du courant traduit l'apparition de couches successives de *Ppy* (polymérisation) à la surface de la microélectrode cycle par cycle.

Après polymérisation, les μ IDES sont rincées avec de l'eau distillée puis séchées sous flux d'azote. Les microélectrodes ont par la suite été caractérisées par des techniques de mesures électrochimiques et analytiques, dont nous allons maintenant présenter les résultats.

III.3. Caractérisation de la membrane de Ppy

Afin de valider le protocole d'électropolymérisation de la membrane de Ppy-Co, les microélectrodes modifiées par Ppy-Co ont été caractérisées par différentes techniques analytiques dont la microscopie optique, la CV, les analyses MEB et FTIR.

III.3.1. Microscopie Optique

Les films déposés ont tout d'abord été observés par microscopie, comme le présente la Figure V-10 :

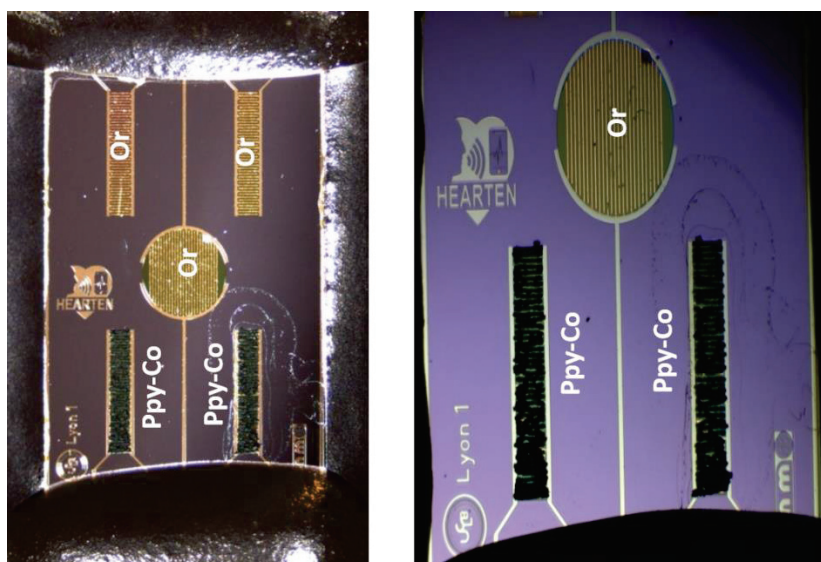


Figure V-10 : Vue de la membrane de Ppy déposée sur les μ IDES Hearten

Sur ce capteur, seul les deux μ IDES du bas (WE2 et WE3) ont été fonctionnalisés en appliquant successivement le protocole d'électro-dépôt précédemment présenté. Le caractère ciblé de l'électroadressage est validé puisque seules les électrodes polarisées sont fonctionnalisées. Par ailleurs, le film semble homogène sur l'ensemble de la surface des micro-électrodes. Grâce à ce type de dépôt, il nous est également possible de contrôler l'épaisseur de la membrane en jouant sur le nombre de cycles appliqués lors de la polymérisation.

III.3.2. Analyse par CV

La caractérisation par CV a été menée avant et après dépôt de la membrane dont le voltamogramme est présenté Figure V-11 :

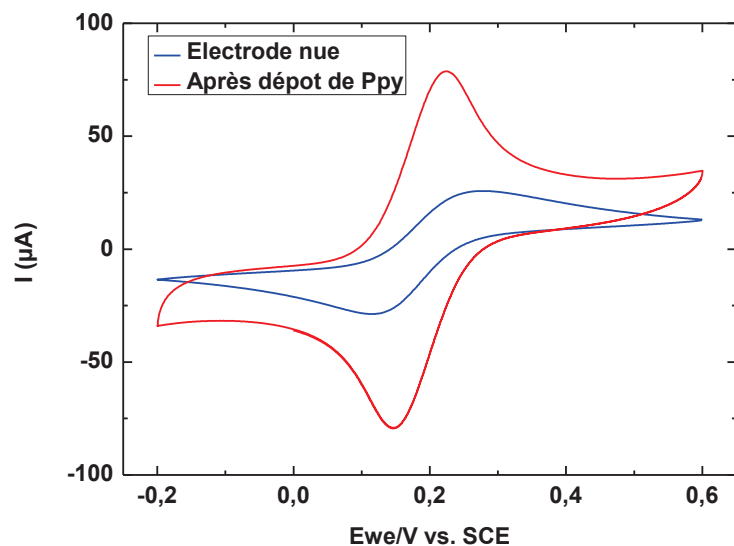


Figure V-11 : Voltammétrie cyclique d'une solution de ferrocyanure sur microélectrode nue (bleu) et microélectrode modifiée par Ppy-Co, vitesse de balayage : 50mV/s

Les pics oxyde/réducteur ont augmentés en termes d'intensité de courant en raison de la présence du polymère conducteur qui améliore les propriétés électriques de la microélectrode. Cela confirme la croissance de Ppy-Co sur la microélectrode.

III.3.3. Analyse FTIR

Nous avons tout d'abord analysé séparément les composés chimiques utilisés dans le protocole d'électrodéposition, puis la membrane déposée sur les $\mu IDEs$.

Spectre du Pyrrole

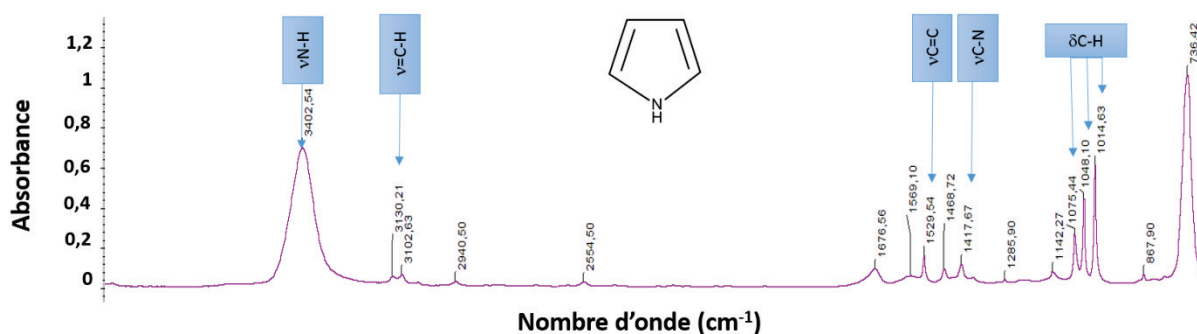


Figure V-12 : Spectre IR du Pyrrole

Spectre du Cobaltabis

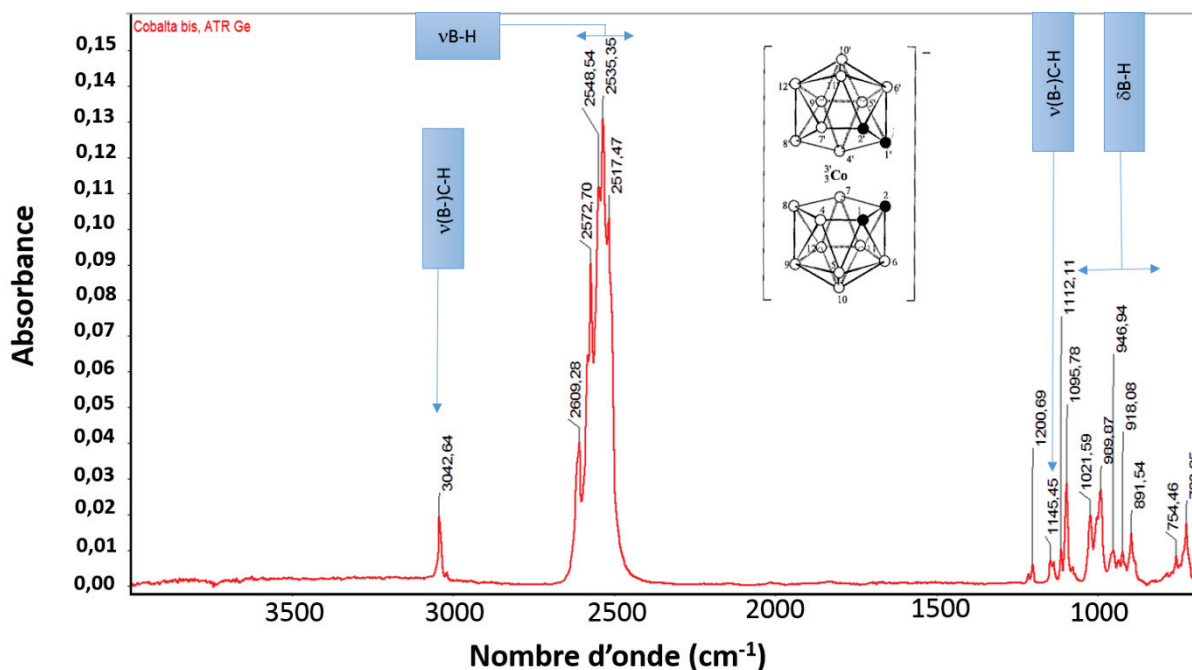


Figure V-13 : Spectre IR du Cobalt Bis

Spectre de la membrane de PPy déposée sur μ IDE :

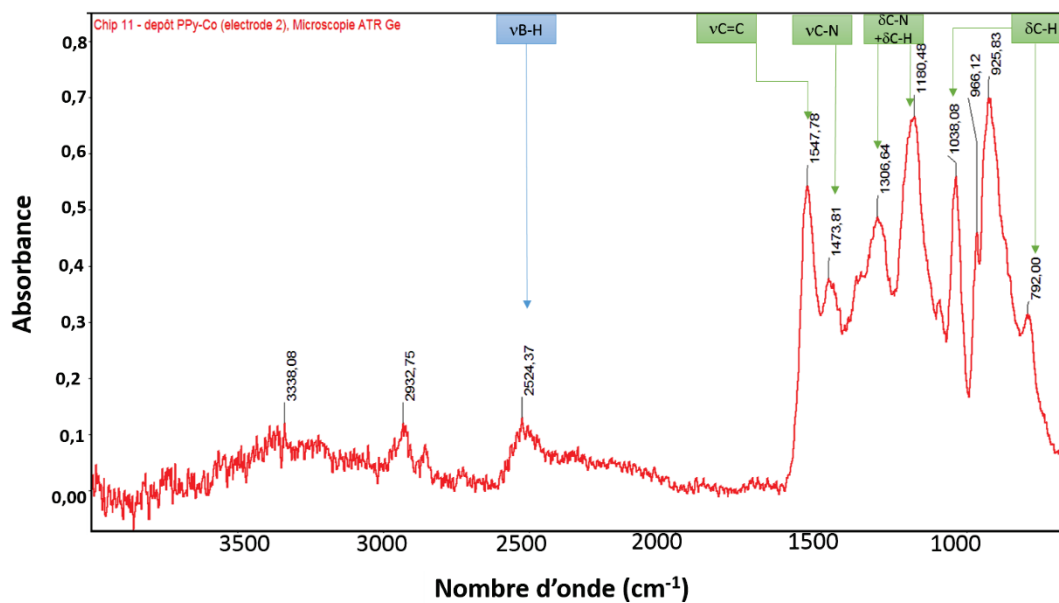


Figure V-14 : Spectre IR de la membrane de Ppy électropolymérisé sur l'IDE, vibration du Pyrrole (vert), vibration pour le Colbat bis (bleu)

L'ensemble des pics d'absorbance caractéristiques des deux composés analysés et de la membrane déposés sur la μ IDE sont résumés dans le Tableau V-2 :

Mode de vibration ν : <i>stretching</i> δ : <i>deformation</i>	Longueur d'onde mesurée sur le spectre du composé Pyrrole	Longueur d'onde mesurée sur le spectre du composé Cobaltabis	Longueur d'onde mesurée sur le spectre de la membrane déposée sur la μ IDE
ν N-H	3402		
ν =C-H cycle du pyrrole	3130, 3102, 3054		
ν C=C	1529		1547
ν C-N cycle (+ ν C=C)	1417		1473
δ C-N + δ C-H dans le plan	-		1306, 1180
δ C-H dans le plan	1075, 1048, 1014		1038
vibration du cycle	867		925
δ C-H en dehors du plan	736		792
ν B-H		2609, 2572, 2548, 2535, 2517	2524
δ B-H dans le plan		1095	
δ B-H en dehors du plan		891	
ν (B-)C-H		3042	
ν B-C		1145	

Tableau V-2 : Comparaison des modes de vibration (dimensions en cm^{-1})

Remarque :

Lorsque le Cobalt Bis est sous forme de poudre, on retrouve sur le spectre *IR* des liaisons intermoléculaires (B-H) qui correspondent à des ponts d'hydrogène, d'où un pic aigu pour ν B-H. Lorsque le Cobalt bis est déposé avec le *Ppy*, on crée une liaison électrostatique entre l'anion du cobalt bis et la charge positive du *Ppy*, les molécules de cobalt bis se retrouvent distantes dans la chaîne du polymère. On retrouve donc moins d'interaction intermoléculaire, les pics correspondant à ces liaisons sont moins marqués sur le spectre de l'*IDE*, d'où le pic relativement faible à 2524 cm^{-1} .

Les pics d'absorbance observés sur le spectre de la μ IDE correspondent donc bien aux vibrations moléculaires associées aux composés Pyrrole et Cobalt Bis, ce qui valide la présence de *Ppy-Co* à la surface de la microélectrode.

III.3.4. Analyse MEB

Les images *MEB* de la membrane de *Ppy-Co* électropolymérisée sur μ IDEs sont représentées sur la Figure V-15. La morphologie observée montre l'étendue du réseau *Ppy-Co*, qui convient aux applications de capteurs de gaz. On observe clairement que les μ IDEs sont chimiquement enrobées

par le polymère de nanostructure sphérique. Par ailleurs, la membrane est bien distribuée de manière uniforme à la surface de la μ IDE. L'accumulation de couches de Ppy-Co superposées est également observable, et directement liée au nombre de cycles de dépôt choisis lors du protocole d'électro-dépôt par CV. La porosité de la membrane formée conduit de manière générale à un taux de diffusion plus élevé et une absorption plus élevée des *VOCs*, et donc à une bonne réponse du capteur. Une telle porosité résulte du dégagement de gaz cathodique pendant l'électrodéposition.

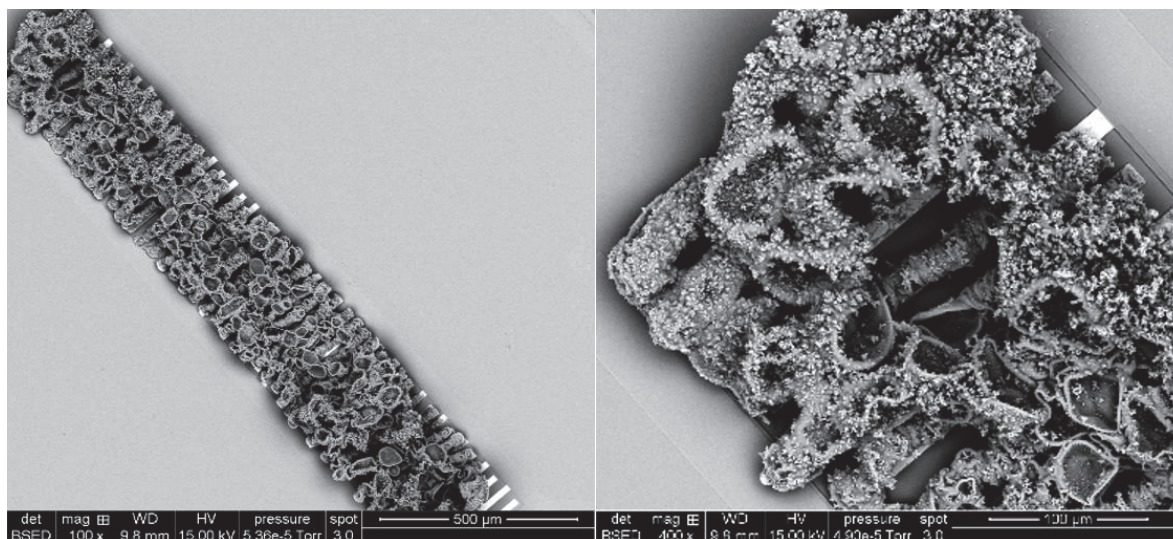


Figure V-15: Images MEB de la membrane de Ppy-Co déposée sur μ IDE

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer le dépôt de la membrane conduit également à connecter les deux peignes de la μ IDE entre eux, et d'augmenter ainsi grandement la conduction de l'électrode [152].

III.4. Analyse de la réponse de la membrane de Ppy-Co soumis aux *VOCs*

III.4.1. Conception des capteurs de test

Le capteur est tout d'abord fonctionnalisé par électropolymérisation selon le protocole précédent. Une membrane polymérique de passivation, composée de « PVC+NPOE », est par la suite déposée sur l'une des microélectrodes couvertes de Ppy-Co afin de réaliser une électrode passive pour la mesure différentielle. On utilise ici le principe de la membrane plastique de *PVC* telle que présentée dans le paragraphe concernant les *MPCs*. Le mélange est obtenu en agitant jusqu'à l'obtention d'une solution homogène, puis déposé par dropcast (10 μ L) sur la microélectrode définie en tant que référence. Après évaporation complète du *THF*, la membrane de *PVC* est visible sur la microélectrode, comme le montre la Figure V-16 :

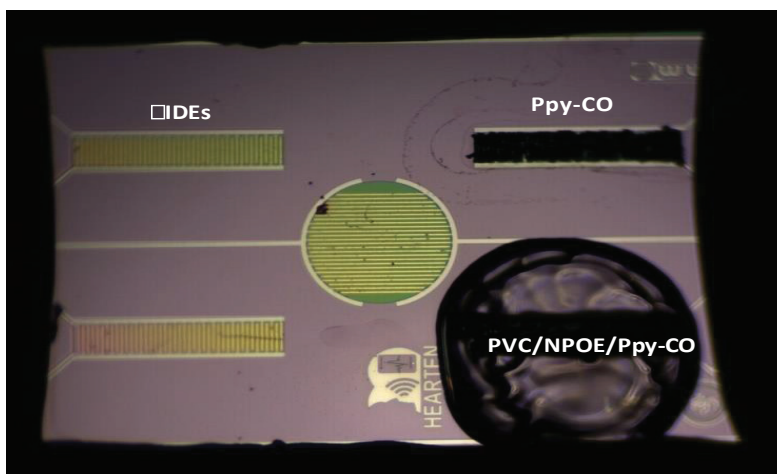


Figure V-16 : Photo obtenue par microscopie optique de la membrane active de Ppy-Co et de la membrane de référence de PVC

III.4.2. Analyse de la réponse du capteur à différents solvants

La stratégie de test consiste en premier lieu à observer la réponse des capteurs à différentes vapeurs pures de solvants. Une solution d'acétone et 2 solutions d'interférents, éthanol et méthanol, ont ainsi été préparés dans des eppendorf de 1.5 mL. Les capteurs sont par la suite approchés de la surface des solutions pendant 10 min afin d'étudier la réponse du capteur et sa stabilité en présence de la vapeur de gaz dégagée. On utilise ici une tension sinusoïdal de faible amplitude 10 mV afin de ne pas suroxyd le Ppy-Co, ce qui causerait une dégradation irréversible et une perte de l'activité électrochimique du capteur [175]. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

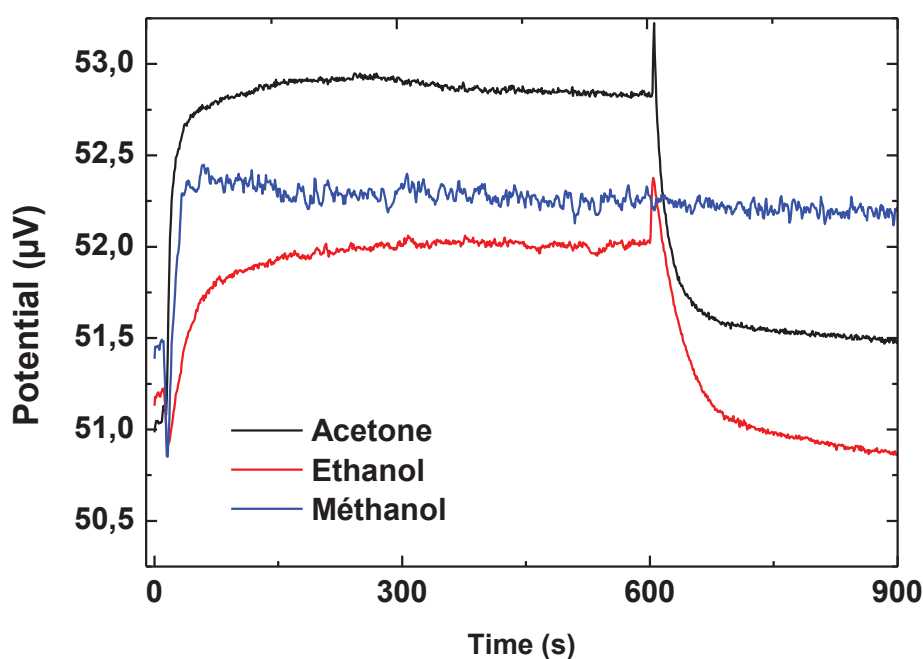


Figure V-17: Tension de sortie en mode différentiel des capteurs (Ppy-Co/Ppy-Co-PVC) lors de l'exposition aux vapeurs des solutions d'acétone, éthanol et méthanol mesurée par le Lock-In, Amplitude : 10mV - Fréquence : 36kHz

Lors de l'exposition à la vapeur, la membrane de *Ppy-Co* présente des changements de conductivité rapides et stables à température ambiante, de l'ordre de 100 s. La réponse est généralement réversible ce qui prouve que la membrane du capteur relargue le gaz lorsqu'elle n'est plus soumise aux analytes. Le temps de recouvrement est cependant long, de l'ordre 5 à 10 min pour un retour à la valeur initiale. Par ailleurs, les différents capteurs préparés lors de cette phase de conception présentent des résultats similaires, ce qui nous permet de valider la reproductibilité du protocole d'électrodéposition de la membrane.

Enfin, il est intéressant de noter que le *Ppy-Co* ainsi préparé présente une réponse plus sensible à l'acétone que pour les autres solvants. La variation de tension enregistrée à la sortie du capteur entre la *baseline* (exposition à l'air libre) et le palier de réponse (exposition à la vapeur de gaz) est en effet plus importante pour ce solvant. Les différentes variations de tension de sortie du capteur sont résumées dans le tableau suivant :

Solvant	V_0 (μV)	V_1 (μV)	$\frac{V_1 - V_0}{V_0}$
Acétone	51.0	52.8	0.035
Méthanol	51.4	52.2	0.015
Ethanol	51.2	52	0.015

Tableau V-3 : Mesure de la variation de tension de sortie du capteur lors de l'exposition à des vapeurs de gaz pures de solvant

Nous allons maintenant vérifier que le capteur est capable d'identifier différents niveaux de concentrations d'acétone dans les vapeurs de gaz auxquelles il est soumis.

III.4.3. Etude de la sélectivité du capteur

La stratégie de test consiste ici à observer la réponse des capteurs à différentes concentrations de vapeurs de solvants. Des solutions d'eau distillée, d'acétone, éthanol et méthanol ont ainsi été préparées dans des eppendorf de 1.5mL. Les compositions sont présentées dans le Tableau V-4 :

	Eau	Ethanol				Acétone				Méthanol			
	H0	E1	E2	E3	E4	A1	A2	A3	A4	M1	M2	M3	M4
Veau (mL)	1.5	1.25	1	0.5	0	1.25	1	0.5	0	1.25	1	0.5	0
Vvoc (mL)	0	0.25	0.5	1	1.5	0.25	0.5	1	1.5	0.25	0.5	1	1.5
Concentration (M)	x	2.85	5.7	11.4	17.1	2.27	4.54	9.08	13.6	4.1	8.2	16.4	24.7

Tableau V-4 : Préparation des solutions de solvants

Trois capteurs ont été préparés selon le protocole présenté puis ont été exposés successivement aux différentes solutions pendant 200 secondes afin d'observer leur réponse de manière dynamique.

On ne laisse pas le temps aux capteurs de revenir à leur état d'équilibre initial entre chaque exposition. Chaque capteur est soumis à un ordre d'exposition différent, selon la configuration suivante :

- Capteur 1 : détection d'acétone – détection d'éthanol – détection de méthanol
- Capteur 2 : détection d'éthanol – détection de méthanol – détection d'acétone
- Capteur 3 : détection de méthanol – détection d'acétone – détection d'éthanol

Cette configuration nous permet de vérifier que les réponses des capteurs sont reproductibles et ne sont pas affectés par les tests précédents menés pour d'autres VOCs. Les graphiques de mesure nous permettant de vérifier ce point d'analyse ne seront pas présentés ici. On constate grâce à cette configuration qu'il est nécessaire de laisser 1h de recouvrement aux capteurs entre chaque changement de solvants afin que la membrane relargue les vapeurs des solvants. Les réponses obtenues lors des tests de détection pour le capteur 1 sont présentées dans la Figure V-18 :

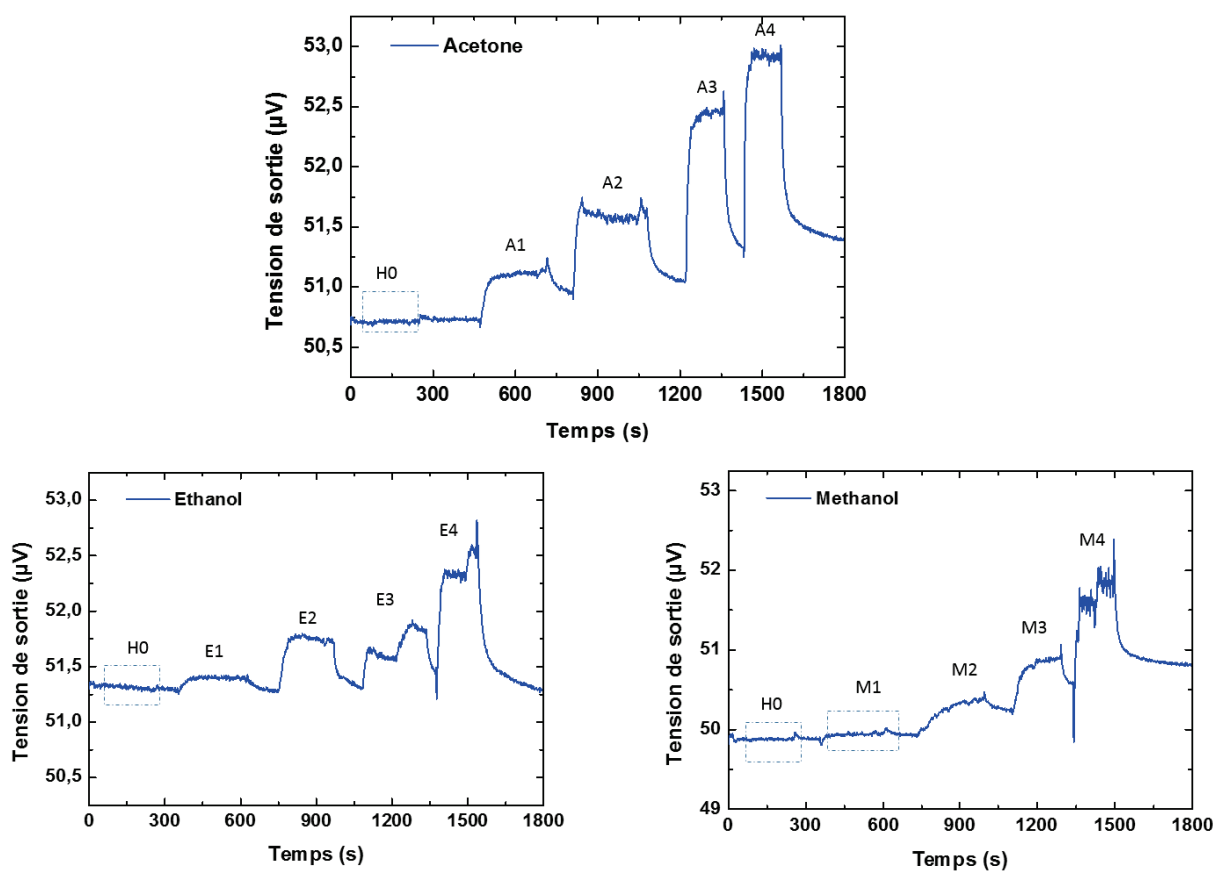


Figure V-18 : Tension de sortie du capteur (Ppy-Co/Ppy-Co-PVC) lors de l'exposition à différentes concentrations d'acétone, éthanol et méthanol, mesurée par le Lock-In, Amplitude : 10mV - Fréquence : 36kHz

Les capteurs ainsi développés montrent une reproductibilité et une stabilité acceptable lorsqu'on laisse le temps au capteur de revenir à son état d'équilibre entre chaque changement de solvants. Des tests de concentrations décroissantes ne peuvent être menés de manière dynamique car la membrane se régénère relativement doucement.

Par ailleurs, les concentrations des VOCs en phase gazeuse dégagés par ces solutions n'ont pas été mesurées puisqu'elles dépendent à nouveau des diagrammes de phase liquide/gaz. Par convention, nous travaillons dans cette configuration en comparant les réponses de différentes concentrations de VOCs en solution, les vapeurs se dégageant étant directement reliés à la concentration en phase liquide. De même que pour l'étude précédente, la réponse dynamique du capteur présente une meilleure sensibilité à l'acétone qu'aux autres molécules interférentes, comme le montre la Figure V-19 :

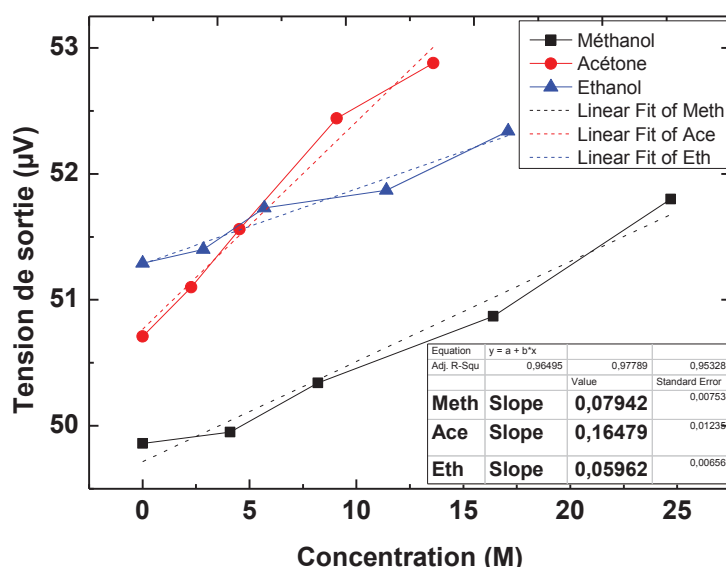


Figure V-19: Réponse du capteur à différentes concentrations de solvants

Maintenant que nous avons étudié et validé la réponse de la membrane Ppy-Co et des différents MPCs considérés face à la molécule d'acétone, nous allons tenter de copolymériser ces deux composés afin de réaliser le capteur de gaz final.

IV. Copolymérisation de la molécule de NiPc dans la membrane de Ppy-Co

IV.1. Protocole de dépôt

Le challenge de la copolymérisation d'une Pc avec le Ppy réside dans le fait de rendre la Pc soluble dans la solution d'acétonitrile (solvant polaire) utilisé pour l'électrodépôt. En effet, certaines Pcs ne sont pas solubles dans ce type de solvant. Par ailleurs, selon les travaux présentés par Tiwari et al., l'utilisation d'un surfactant cationique permet de résoudre ce problème [221]. Les molécules de Pcs

sont en effet adsorbées sur le surfactant car elles possèdent des terminaisons hydrophobiques et hydrophiliques, ce qui rend ainsi la Pc soluble dans le solvant.

Dans notre cas, la molécule de cetyltriméthylammonium bromide (CTAB) a été choisie pour rendre notre NiPc soluble. Le protocole d'électro-polymérisation précédent a été ainsi modifié en y ajoutant les molécules CTAB et NiPc à concentrations égales, selon la composition suivante:

- 0,035 M de Cs [3,3'-Co(1,2-C₂B₉H₁₁)₂]
- 0,01 M de CTAB (18 mg)
- 0,01 M de NiPc (28 mg)
- 0,1 M de Py

L'ensemble de ces éléments chimiques a été dissous dans un mélange composé à 99% d'acétonitrile (4950 μ L) et à 1% d'eau (50 μ L). La polymérisation électrochimique de la membrane Ppy-Co-NiPc a de même été réalisée par CV en appliquant 9 cycles de balayage potentiels entre -0,6 V et 1,2 V, à une vitesse de balayage de 100 mV/s. Le voltammogramme obtenu est présenté Figure V-20:

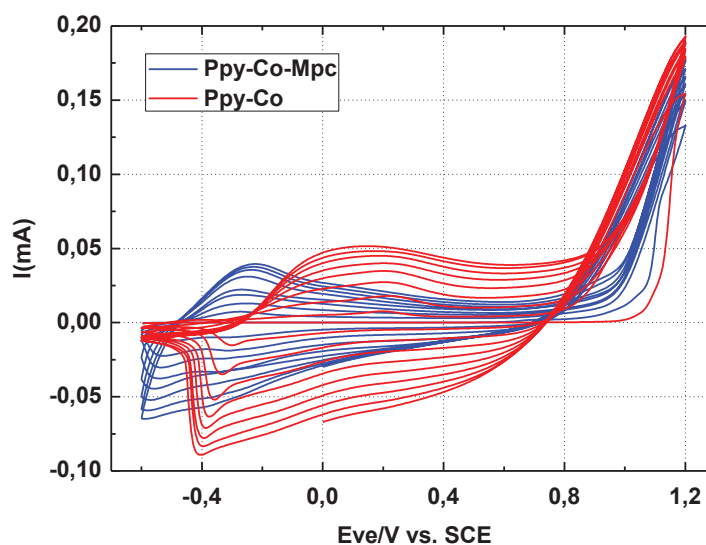


Figure V-20 : Voltamétrie cyclique sur microélectrode d'or d'une solution d'acétonitrile, 1wt% d'eau avec 0.1 M de Pyrrole, 0.01 M de CTAB, 0.01 M de NiPc et 0.035M de Cobalt Bis, vitesse de balayage 100mV/s

On observe bien les pics d'oxydation et de réduction caractéristique du dépôt sur la courbe bleu. Néanmoins, ils sont cette fois ci centrés à -0.5 V et -0.3V. La montée caractéristique de courant à 1.2 V reste équivalente. La saturation progressive de l'évolution du courant traduit les couches successives de Ppy-Co-NiPc déposées à la surface de la microélectrode cycle par cycle.

Après polymérisation, les μ IDEs sont rincés dans de l'eau distillée puis séchés sous flux d'azote. Les microélectrodes ont par la suite été caractérisées par des techniques de mesures électrochimiques et analytiques, dont nous allons maintenant présenter les résultats.

IV.2. Caractérisation de la membrane Ppy-Co-NiPc

La membrane ainsi électro-déposée a été caractérisée par microscopie optique, CV et FTIR. La caractérisation par CV n'est pas abordée pour cette membrane car elle ne comporte pas de différences par rapport aux tests menés sur la membrane de Ppy-Co.

IV.2.1. Microscopie optique

Les films déposés ont tout d'abord été observés par microscopie, comme le présente la Figure V-21 :

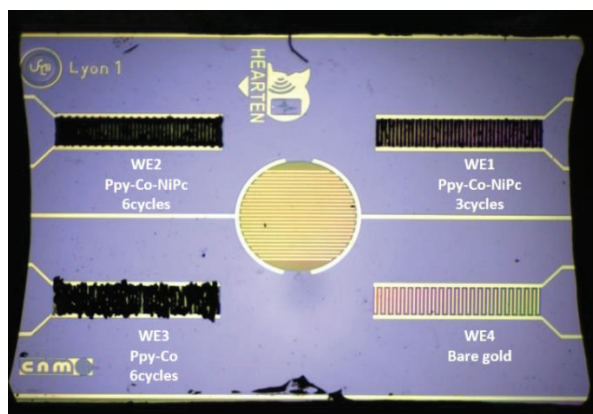


Figure V-21: Vue des membranes de Ppy-Co-NiPc et Ppy-Co déposées sur les μ IDES Hearten

Le caractère ciblé de l'électroadressage est conservé puisque seules les microélectrodes sur lesquelles le protocole de dépôt a été appliqué sont modifiées. Par ailleurs, le film semble homogène sur l'ensemble de la surface des microélectrodes. On remarque ainsi la différence d'épaisseur de dépôt entre les deux membranes de *Ppy-Co-NiPc* déposées sur les μ IDES de gauche (3 cycles pour WE1 et 6 cycles pour WE2). On note également une différence de structure entre les membranes de *Ppy-Co-NiPc* et *Ppy-Co* déposées sur les μ IDES du bas (WE2 et WE3). La présence du composé CTAB permet en effet de structurer les couches de dépôts de polymères sur une surface d'or.

IV.2.2. Analyse FTIR

Nous avons tout d'abord analysé les deux types de membrane préparées par la technique de microscopie en réflexion spéculaire. Les résultats obtenus sont présentés en Figure V-22 :

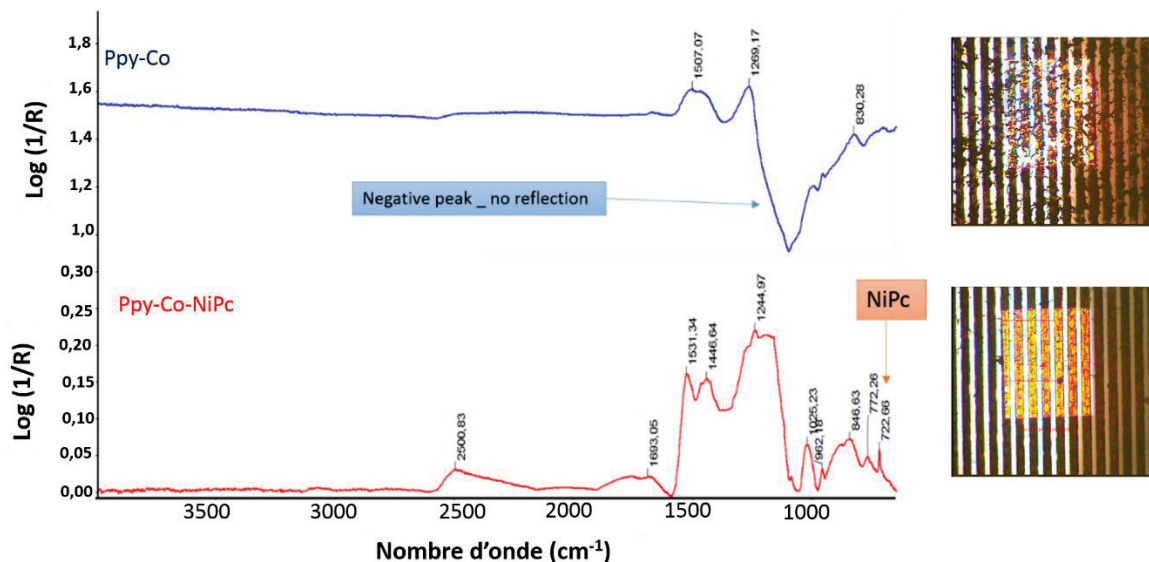


Figure V-22 : Spectre IR enregistré en réflexion spéculaire pour les 2 types de membrane, Ppy-Co-NiPc et Ppy-Co

La membrane de Ppy-Co-NiPc fournit un type de spectre classique attendu pour ce composé, avec des pics positifs. On observe avec une bande à 722 cm^{-1} identifiable au composé NiPc. En revanche pour la membrane de Ppy-Co, on observe une bande négative vers 1100 cm^{-1} , ce qui signifie que le faisceau IR n'est pas réfléchi, le rayonnement IR est absorbé. L'hypothèse la plus probable est que l'épaisseur de l'échantillon est trop importante. Le faisceau IR est absorbé par l'échantillon et n'atteint pas l'or qui lui permet d'être réfléchi. Ce résultat traduit bien l'impact du composé CTAB qui structure différemment notre membrane. Visuellement on observe un dépôt plus important sur l'électrode WE3 (Ppy-Co) par rapport à l'électrode WE2 (Ppy-Co-NiPc) alors que le nombre de cycles d'électropolymérisation est le même. Nous avons par la suite analysé les composés utilisés dans le procédé d'électro-dépôt par ATR, puis la membrane déposée à la surface de notre μ IDE :

Spectre du NiPc

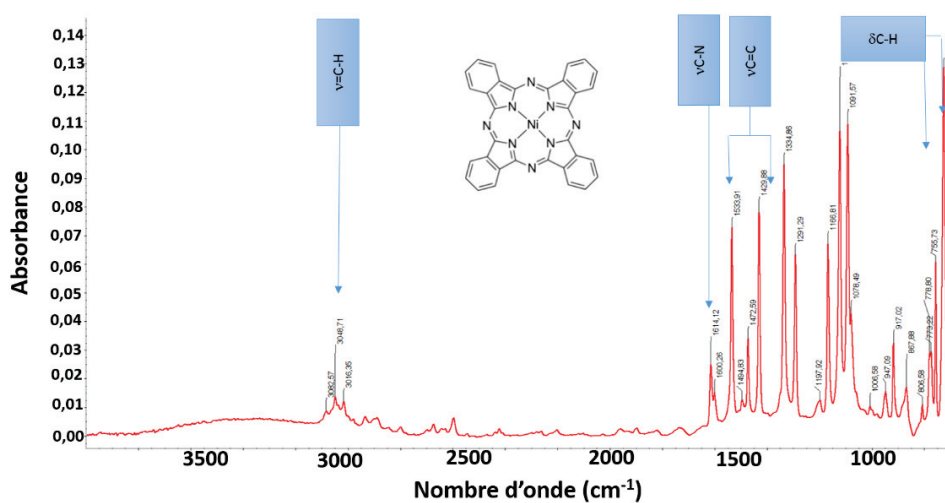


Figure V-23 : Spectre IR de la NiPc

Les pics caractéristiques du composé *NiPc* observable sur ce spectre sont résumés dans le Tableau V-5 :

Mode de vibration <i>v</i> : stretching - <i>δ</i> : deformation	NiPc
ν C-H aromatique	3082, 3048, 3016
ν C-N	1614
ν C=C	1600, 1533, 1472, 1429
ν C-C	1334 (isoindoline)
δ C-H aromatique à l'extérieur du plan	755, 724

Tableau V-5 : Modes de vibration de la *NiPc* (dimensions en cm^{-1})

Spectre du CTAB (Hexadecyltrimethylammonium bromide)

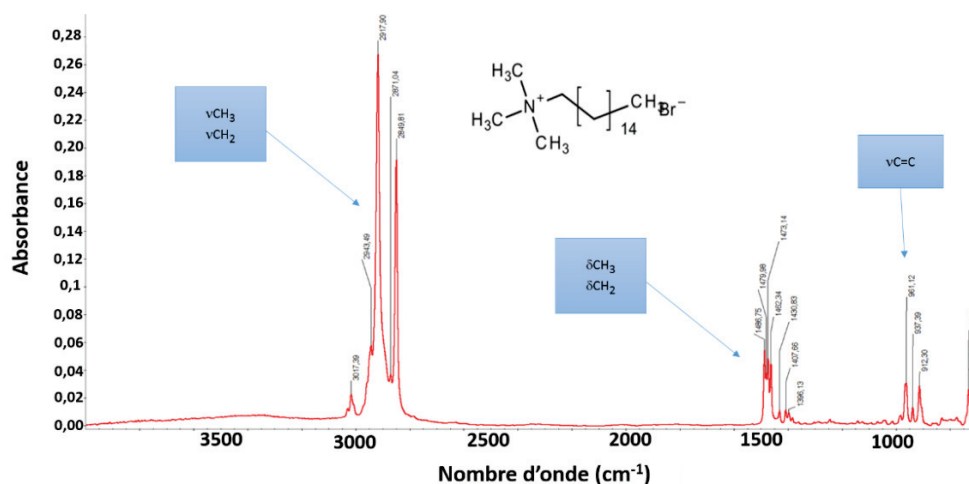


Figure V-24 : Spectre IR du CTAB

Les pics caractéristiques du composé CTAB observables sont résumés dans le Tableau V-6 :

Mode de vibration <i>v</i> : stretching - <i>δ</i> : deformation	NiPc
ν CH ₃ provenant de (N ⁺ -(CH ₃) ₃)	3017
ν CH ₂ (asymétrique et symétrique)	2917, 2849
CH ₃ (asymétrique et symétrique aliphatique)	2943, 2871
δ CH ₂	1486, 1478, 1473, 1462
δ CH ₃	1430, 1407, 1396
ν C-C	961, 937, 912
δ CH ₂ (rocking)	730, 719

Tableau V-6 : Modes de vibration du CTAB (dimensions en cm^{-1})

Ces deux premières analyses nous permettent de repérer les pics d'absorbance assimilables aux composés. Leur présence dans le spectre IR associé à la membrane déposée sur la μ IDE permet ainsi de valider le protocole de dépôt.

Spectre de la membrane de Ppy-Co-NiPc déposée sur la μ IDE :

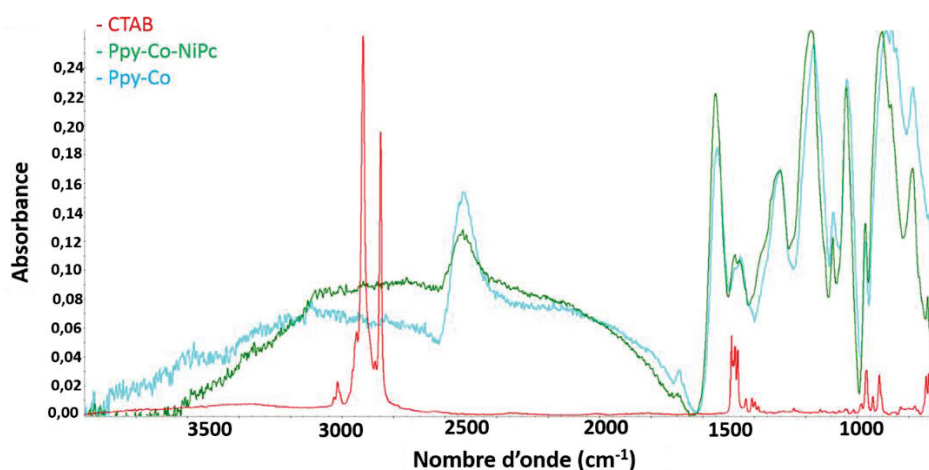


Figure V-25 : Spectre IR de la membrane de Ppy-Co-NiPc électropolymérisée sur la μ IDE en vert, Ppy-Co (bleu), CTAB (rouge)

Ce spectre nous permet de démontrer l'absence de la molécule CTAB dans la membrane électrodéposée. Le composé utilisé dans ce protocole nous permet ainsi de copolymériser la NiPc avec le Ppy sans polluer la membrane finale.

Par ailleurs, la Figure V-26 nous permet de démontrer la présence de NiPc dans la membrane :

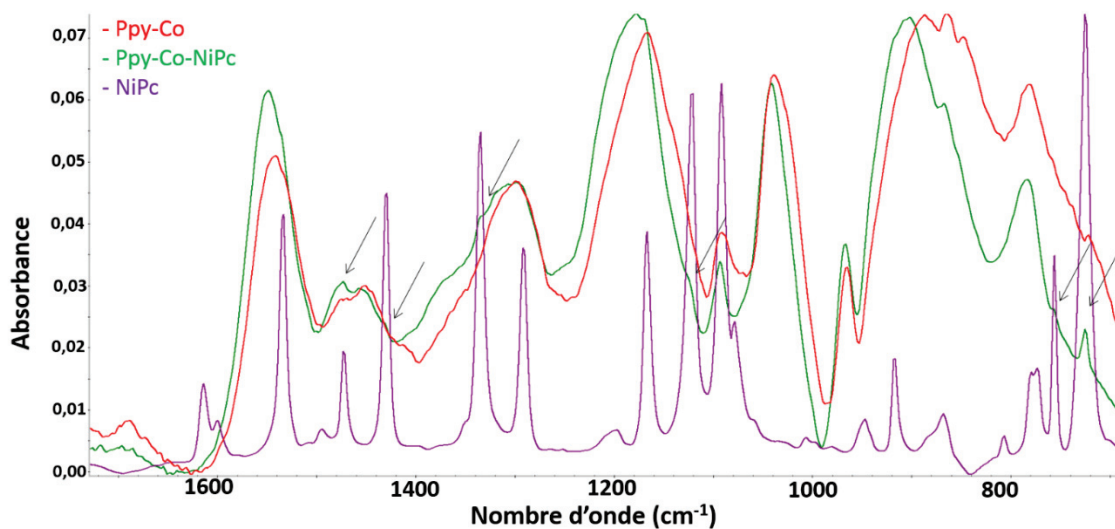


Figure V-26 : Spectre IR de la membrane de Ppy-Co-NiPc électropolymérisée sur la μ IDE en vert, Ppy-Co (rouge), NiPc (violet)

Le spectre de la membrane de Ppy-Co-NiPc (en vert) présente en effet des épaulements au niveau de certains des pics du spectre associé à la NiPc (en violet). Ces épaulements, marqués par une flèche (724, 755, 1121, 1334, 1429, 1472 cm^{-1}), ne sont pas retrouvés sur le spectre de la membrane de Ppy-Co.

L'ensemble des protocoles chimiques et techniques de caractérisation nous ont ainsi permis de concevoir avec succès une membrane polymérique de *Ppy-Co* et enrichie en *NiPc*. Nous allons maintenant présenter les différents résultats obtenus pour la détection de la molécule d'acétone.

IV.3. Analyse de la réponse de la membrane de Ppy-Co-NiPc soumis aux VOCs

IV.3.1. Conception des capteurs de test

On cherche maintenant à étudier l'impact de la phthalocyanine sur la détection de la molécule d'acétone. Pour cela, on va utiliser le principe de la mesure conductimétrique différentielle. 2 types de membranes vont ainsi être électrodéposés sur les capteurs de test selon le protocole précédemment développé. On dépose une couche de Ppy-Co-NiPc en tant que membrane active du capteur et une couche de Ppy-Co en tant que membrane passive. Par ailleurs, on cherche également à étudier l'impact de l'épaisseur des membranes électrodéposées sur la réponse du capteur. On fait croître différentes épaisseurs de Ppy-Co et Ppy-Co-NiPc sur deux capteurs de tests comme présentés en Figure V-27 :

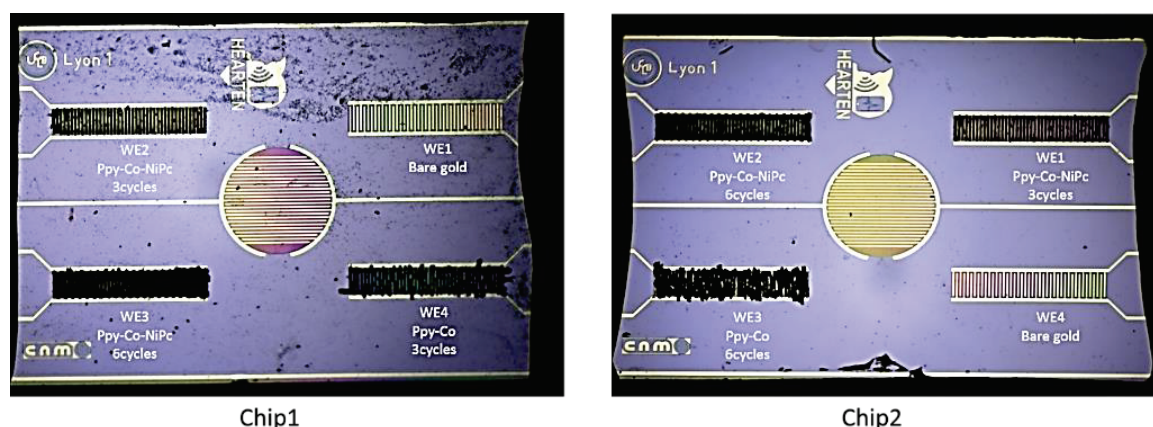


Figure V-27 : Capteurs préparés pour l'analyse de la réponse de la membrane Ppy-Co-NiPc

Le capteur 1 présente des membranes actives de 3 et 6 cycles d'épaisseur (WE2 et WE3 respectivement), ainsi qu'une membrane passive de 3 cycles d'épaisseur (WE4). A l'inverse, le capteur deux possède les mêmes membranes actives (WE1 et WE2) mais possède une membrane passive plus épaisse de 6 cycles d'épaisseur (WE3). Le tableau suivant résume ainsi les différentes combinaisons possibles :

	Chip1		Chip2	
Actif/Passif	WE2/WE4	WE3/WE4	WE1/WE3	WE2/WE3
Cycles d'épaisseur	3/3	6/3	3/6	6/6

IV.3.2. Résultats préliminaires : analyse de la réponse des capteurs à l'acétone

La stratégie de test initialement mise en place consistait à étudier ainsi les réponses de ces capteurs soumis à un air humide enrichie en acétone à l'aide du LCU. Nous aurions ainsi pu observer les réponses des capteurs à l'acétone en fonction de différents taux d'humidité relative, tout en faisant varier les paramètres de l'instrumentation (amplitude, fréquence). Le LCU a cependant présenté des problèmes de fonctionnement, notamment au niveau des volumes de solutions prélevées à partir des vials. Nous avons donc adapté cette phase de développement en proposant une technique de mesure alternative.

L'analyse de la réponse des capteurs passe par l'utilisation d'un système de bullage d'une solution d'eau distillée, dans laquelle on ajoute progressivement de l'acétone selon la méthode des ajouts dosés. Le système est présenté en Figure V-28 :

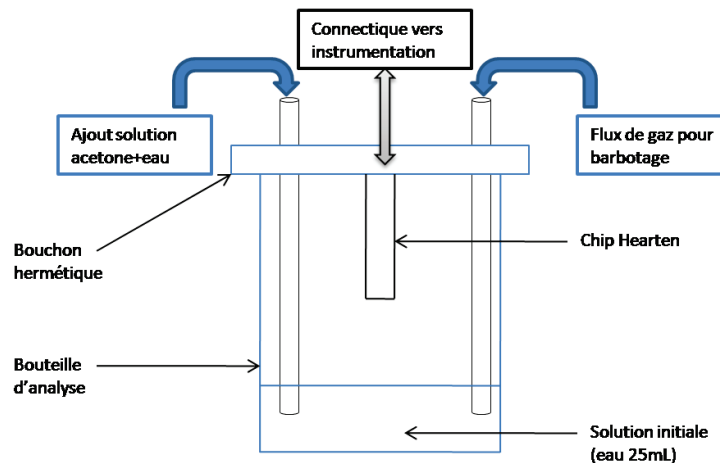


Figure V-28 : Système de bullage

Le capteur est placé dans la bouteille d'analyse remplie avec 25mL d'eau distillée, un flux d'azote généré par un appareil de gestion de flux (Fluigent) permet de faire barboter la solution. Un équilibre phase liquide / phase gazeuse est atteint au bout d'une 1 min de barbotage. On ajoute alors progressivement par injection à l'aide d'une seringue différents volumes d'acétone tout en faisant barboter la solution. Chaque ajout est réalisé après 2min de barbotage afin que l'équilibre soit atteint.

Par cette technique, on ne connaît pas la concentration réelle en acétone dans la phase gazeuse à laquelle est soumis le capteur. Néanmoins, on utilise cette convention en analysant la réponse du capteur par rapport à la concentration d'acétone en solution. Les concentrations en jeu sont résumées dans le Tableau V-7 :

Tableau de dosage

Concentrations des solutions d'acétone	Volume ajouté en μL	Concentration de la solution dosée (M)
10^{-5} M	250	1,00E-07
10^{-4} M	225	1,00E-06
10^{-3} M	225	1,00E-05
10^{-2} M	225	1,00E-04
10^{-1} M	225	1,00E-03
1 M	225	1,00E-02
	750	4,00E-02
	1500	1,00E-01
Sol pure acétone (13M)	500	3,32E-01
Sol pure acétone (13M)	500	5,56E-01
Sol pure acétone (13M)	500	7,72E-01
Sol pure acétone (13M)	500	9,82E-01
Sol pure acétone (13M)	500	1,18E-00

Tableau V-7 : Tableau de dosage de l'acétone

Les Figure V-29 et Figure V-30 présentent la cinétique de réponse obtenue pour le capteur 1 combinaison 3/3 (WE2/WE4), et pour le capteur 2 combinaison 3/6 (WE1/WE3).

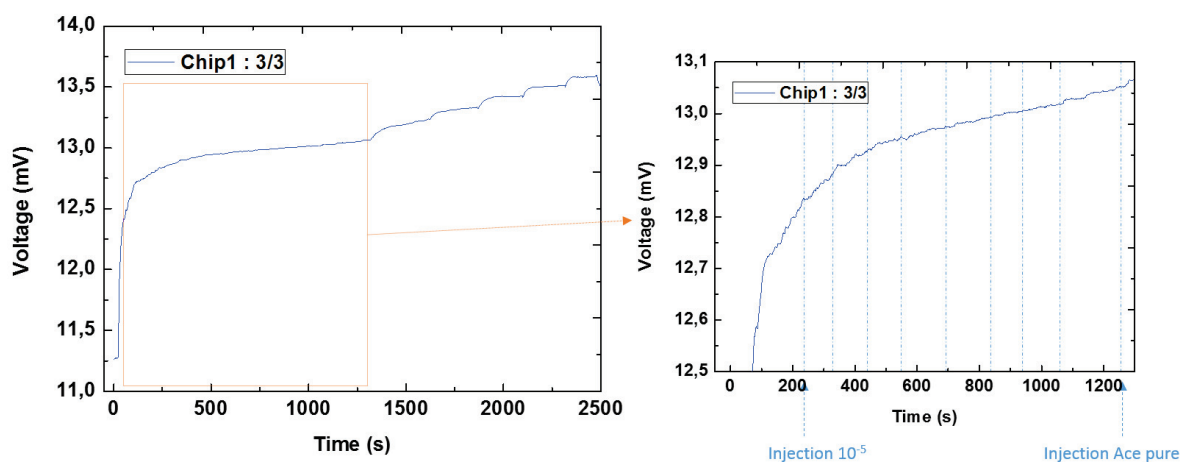


Figure V-29: Réponse du capteur 1 à l'acétone- Mesure différentielle WE2 3cycles / WE4 3cycles

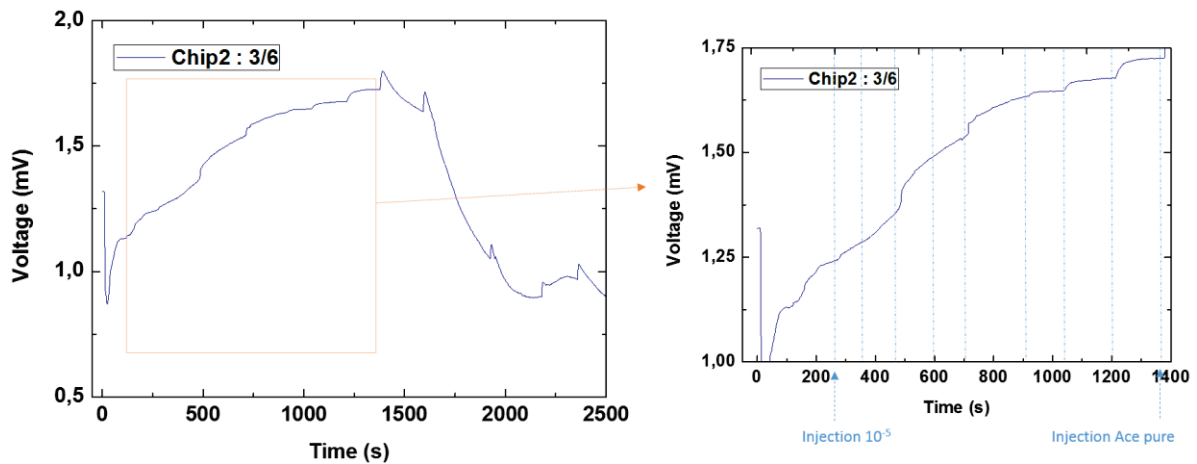


Figure V-30 : Réponse du capteur 2 à l'acétone- Mesure différentielle WE1 3cycles / WE3 6cycles

Dans le cas du capteur 1, les ajouts de solutions diluées d'acétone ne permettent pas l'obtention de paliers clairs de concentration (faible concentration). On observe une dérive continue du capteur avec de légers pics d'injections. Il est possible que l'environnement de mesure soit très instable de par le barbotage de la solution, ce qui perturbe la réponse de notre capteur. Dans ces conditions de mesure, notre capteur reste sensible à la présence d'acétone dans le milieu, mais ne peut permettre clairement la mesure de concentration définie. Par ailleurs, par la suite lors de l'injection d'acétone pure, on observe clairement les paliers de concentration.

Dans le cas du capteur 2, les injections de solutions diluées d'acétone sont plus marquées et dégagent des paliers de concentrations. Les injections d'acétone pure présentent cette fois-ci des gabarits complètement différents puisqu'on assiste à une chute de la réponse du capteur (1^{er}, 2^e, 3^e et 5^e injection alors que la 4^e injection fait remonter la réponse du capteur).

Il est possible que la membrane passive, composé d'une couche de Ppy-Co, réagisse plus fortement à ces injections de très forte concentration et prenne le dessus sur la membrane active. L'épaisseur de dépôt est en effet ici plus importante que pour le capteur 1.

Afin de pouvoir au mieux exploiter ces résultats, on traduit les différentes cinétiques obtenues en calculant l'impédance équivalente associées aux valeurs de tension de sortie des capteurs. Les résultats sont présentés ci-dessous :

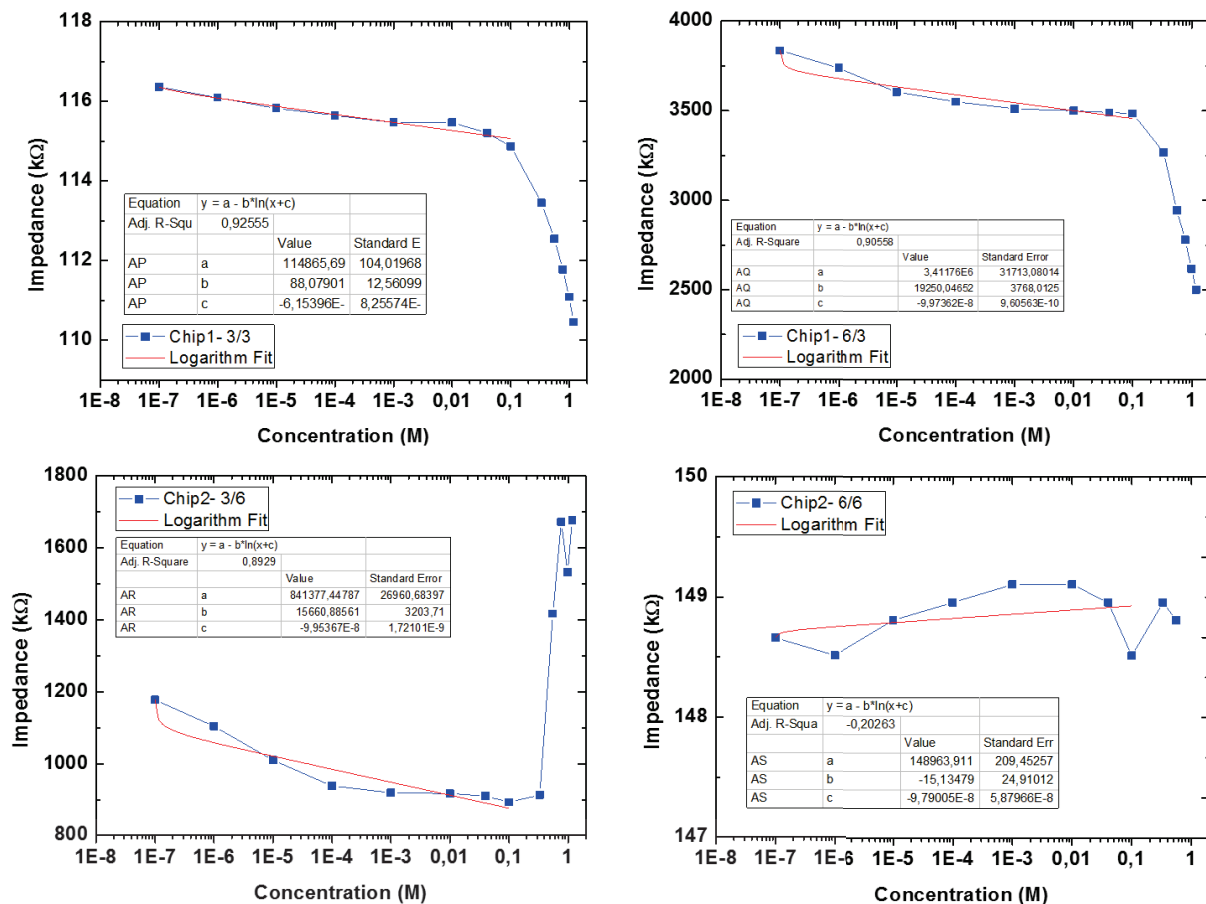


Figure V-31 : Variation d'impédance calculée pour les différents capteurs

La différence relevée plutôt entre le capteur 1, configuration 6/3 (WE3/WE4), et le capteur 2, configuration 3/6 (WE1/WE3), est clairement visible. Les impédances mesurées sont du même ordre de grandeur, de 1 à 4 MΩ, et l'on observe une inversion du signal après la concentration 0.1M correspondant à l'ajout d'acétone pure. Par ailleurs, le capteur 2, configuration 6/6 (WE2/WE3), présente des résultats d'impédance du même ordre de grandeur que le capteur 1, configuration 3/3 (WE2/WE4). L'évolution d'impédance observée ne nous permet cependant pas de conclure sur ce capteur car les variations semblent être aléatoires. Il est possible qu'on assiste à une compétition entre les membranes actives et passives du capteur. Cette hypothèse peut également être envisagée pour la configuration 3/6 (WE1/WE3) du capteur 2, ce qui expliquerai l'inversement de signal lorsque la concentration d'acétone injectée est forte.

En conclusion de ces résultats préliminaires, nous pouvons donc estimer que la stratégie de détection mise en place est fonctionnelle mais doit être adaptée, notamment vis-à-vis de l'épaisseur des membranes déposées. Lors de la mesure différentielle, on peut assister à une compétition entre la membrane passive de Ppy-Co et la membrane active de Ppy-Co-NiPc ce qui fausse les résultats de

détection. Il sera intéressant d'étudier les réponses de ces deux membranes en mesure simple I/V afin d'étudier au mieux l'impact de la phthalocyanine sur la détection d'acétone.

Enfin, nous avons vu que les conditions d'expérimentation ne sont pas optimales pour que le capteur fournisse une réponse stable vis-à-vis des changements de conductivité de l'environnement. Le capteur développé présente en effet des changements sensibles à de faibles concentrations d'acétone injectées (jusqu'à 10^{-7} pour le capteur 1, config 6/3) mais sa réponse dérive dans le temps. Il sera donc nécessaire de réitérer ces expériences sur la plateforme de détection de gaz conçue en utilisant le LCU.

Il sera intéressant d'étudier la réponse de notre capteur en fonction du taux d'humidité de l'air, et d'en améliorer sa réponse en jouant sur les paramètres chimiques du protocole de dépôt comme la concentration en Pyrrole, le taux de dopage en cobaltbis ou encore le taux de dopage en NiPc, ainsi que les paramètres électroniques de mesure.

V. Conclusion du chapitre

Lors de la seconde partie de nos travaux de recherche pour la fonctionnalisation du capteur par une couche sensible à l'acétone, nous avons travaillé sur des nanomatériaux organiques, les metallophthalocyanines (MPcs).

Nous avons ainsi ciblé 3 MPcs qui diffèrent par la nature de l'atome métallique présent au centre de leur structure (Nickel, Cobalt et Cuivre). Nous avons ainsi mis au point un protocole de dépôt d'une membrane plastique par « *dropcast* » composé d'une matrice plastique de PVC, d'un plastifiant et du ionophore analysé. Les capteurs ainsi fonctionnalisés ont été testés par analyse conductimétrique afin d'isoler la molécule la plus sensible à l'acétone. Les tests menés nous ont permis de concentrer la suite de nos travaux sur une MPc à base de Nickel particulièrement sensible à l'acétone.

La méthode de dépôt par dropcast pose cependant problème, notamment par rapport à la taille restreinte des μ IDEs du projet Hearten. Par ailleurs, la réponse du capteur développé s'est révélée être très faible par manque de conduction entre la surface d'or et la membrane plastique. Ces problèmes nous ont ainsi poussés à modifier notre stratégie de recherche.

Nous avons par la suite développé un protocole de dépôt d'une membrane polymérique de Ppy, servant de couche intermédiaire conductrice entre la surface d'or et la MPc. La réponse de cette couche intermédiaire de polymère a par la suite été testé par analyse conductimétrique en milieu gazeux stationnaire. Les tests ont révélés que le Ppy était à la fois sélectif et sensible à la molécule d'acétone, par rapport aux autres molécules interférentes testées comme l'éthanol et le méthanol.

Les temps de réponse du capteur (100s) et de relargage (jusqu'à 1H) sont cependant plus long que pour le capteur à base de chitosan précédemment développé. Cela peut poser des problèmes pour la suite du projet dans le cas de mesure clinique, et l'une des perspectives de ces travaux sera d'optimiser la membrane de Ppy formée afin de réduire au maximum ce temps de relargage.

Enfin, afin de réaliser le capteur final, nous avons mis en place un protocole de copolymérisation de la membrane Ppy-Co et de la molécule de NiPc. L'utilisation d'une molécule dite surfactant a été nécessaire afin d'obtenir une membrane homogène, structurée et reproductible à la surface de notre capteur. La couche sensible ainsi réalisée a été caractérisée, mais les réponses des capteurs ainsi réalisés n'ont cependant pas pu être correctement analysées par conductimétrie, ce qui nous empêche de parvenir à des conclusions poussées sur la sensibilité de notre capteur.

Le fonctionnement de notre capteur sera exploré en guise de perspective à l'aide de la plateforme de mesure d'analytes gazeux développée, afin de valider son utilisation dans le cadre de notre projet.

Références :

- [283] J. P. Germain, a. Pauly, C. Maleysson, J. P. Blanc, and B. Schöllhorn, "Influence of peripheral electron-withdrawing substituents on the conductivity of zinc phthalocyanine in the presence of gases. Part 2: oxidizing gases," *Thin Solid Films*, vol. 333, no. 1–2, pp. 235–239, 1998.
- [284] B. Schöllhorn, J. P. Germain, A. Pauly, C. Maleysson, and J. P. Blanc, "Influence of peripheral electron-withdrawing substituents on the conductivity of zinc phthalocyanine in the presence of gases. Part 1: reducing gases," *Thin Solid Films*, vol. 333, no. 1–2, pp. 235–239, 1998.
- [285] H. Kerp and K. Westerduin, "Quantification and effects of molecular oxygen and water in zinc phthalocyanine layers," *J. Mater. Res.*, vol. 16, no. 2, pp. 503–511, 2001.
- [286] J. W. Grate and M. H. Abraham, "Solubility interactions and the design of chemically selective sorbent coatings for chemical sensors and arrays," *Sensors Actuators B. Chem.*, vol. 3, no. 2, pp. 85–111, 1991.
- [287] Gould, R. D. "Structure and electrical conduction properties of phthalocyanine thin films." *Coordination Chemistry Reviews* 156 (1996): 237-274.
- [288] N. Zine, J. Bausells, F. Teixidor, C. Viñas, C. Masalles, J. Samitier, and A. Errachid, "All-solid-state hydrogen sensing microelectrodes based on novel PPy[3,3'-Co(1,2-C₂B₉H₁₁)₂] as a solid internal contact," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 26, no. 2–3, pp. 399–404, 2006.
- [289] O. A. Bilovan, S. V. Verevka, S. V. Dzyadevych, N. Jaffrezic-Renault, N. Zine, J. Bausells, J. Samitier, and A. Errachid, "Protein detection based on microelectrodes with the PPy[3,3'-Co(1,2-C₂B₉H₁₁)₂] solid contact and immobilized proteinases: Preliminary investigations," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 26, no. 2–3, pp. 574–577, 2006.
- [290] I. A. Marques de Oliveira, D. Risco, F. Vocanson, E. Crespo, F. Teixidor, N. Zine, J. Bausells, J. Samitier, and A. Errachid, "Sodium ion sensitive microelectrode based on a p-tert-butylcalix[4]arene ethyl ester," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 130, no. 1, pp. 295–299, 2008.
- [291] N. Zine, J. Bausells, A. Ivorra, J. Aguiló, M. Zabala, F. Teixidor, C. Masalles, C. Viñas, and A.

- Errachid, "Hydrogen-selective microelectrodes based on silicon needles," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 91, no. 1–3, pp. 76–82, 2003.
- [292] O. A. Biloivan, S. V. Dzyadevych, A. V. El'skaya, N. Jaffrezic-Renault, N. Zine, J. Bausells, J. Samitier, and A. Errachid, "Development of bi-enzyme microbiosensor based on solid-contact ion-selective microelectrodes for protein detection," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 123, no. 2, pp. 1096–1100, 2007.
- [293] N. Zine, J. Bausells, F. Vocanson, R. Lamartine, Z. Asfari, F. Teixidor, E. Crespo, I. A. M. de Oliveira, J. Samitier, and A. Errachid, "Potassium-ion selective solid contact microelectrode based on a novel 1,3-(di-4-oxabutanol)-calix[4]arene-crown-5 neutral carrier," *Electrochim. Acta*, vol. 51, no. 24, pp. 5075–5079, 2006.
- [294] I. A. Marques de Oliveira, M. Pla-Roca, L. Escriche, J. Casabó, N. Zine, J. Bausells, F. Teixidor, E. Crespo, A. Errachid, and J. Samitier, "Novel all-solid-state copper(II) microelectrode based on a dithiomacrocyclic as a neutral carrier," *Electrochim. Acta*, vol. 51, no. 24, pp. 5070–5074, 2006.
- [295] J. Gallardo-González, A. Baraket, A. Bonhomme, N. Zine, M. Sigaud, J. Bausells, and A. Errachid, "Sensitive Potentiometric Determination of Amphetamine with an All-Solid-State Micro Ion-Selective Electrode," *Anal. Lett.*, vol. 51, no. 3, pp. 348–358, 2018.
- [296] A. Baraket, S. Boudjaoui, A. Streckas, F. Teixidor, N. Zine, J. Bausells, and A. Errachid, "A Highly Sensitive Potentiometric Amphetamine Microsensor Based on All-Solid-State Membrane Using a New Ion-Par Complex, [3,3'-Co(1,2-closo-C2B9H11)2]-C9H13NH⁺," pp. 2–5, 2017.
- [297] A. J. Heeger, S. Kivelson, J. R. Schrieffer, and W. P. Su, "Solitons in conducting polymers," *Rev. Mod. Phys.*, vol. 60, no. 3, pp. 781–850, 1988.
- [298] J. Plešek, K. Base, F. Mares, F. Hanousek, and S. Hermanek, "Potential Uses Of Metallocarborane Sandwich Anions For Analysis, Characterization And Isolation Of Various Cations and Organic Bases," *Collect. Czech. Chem. Commun.*, vol. 49, pp. 2776–2789, 1983.
- [299] B. Grüner, L. Mikulášek, J. Báča, I. Císařová, V. Böhmer, C. Danila, M. M. Reinoso-García, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, and R. Ungaro, "Cobalt bis(dicarbollides)(1-) Covalently attached to the calix[4]arene platform: The first combination of organic bowl-shaped matrices and inorganic metallaborane cluster anions," *European J. Org. Chem.*, no. 10, pp. 2022–2039, 2005.
- [300] I. B. Sivaev and V. I. Bregadze, "Chemistry of cobalt bis (dicarbollides). A review," *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, vol. 64, pp. 783–805, 1999

Conclusion générale

L'objectif principal du travail réalisé au cours de cette thèse est le développement et l'optimisation de capteurs de gaz à base de silicium pour l'analyse des composés organiques volatils (VOCs) contenus dans l'air expiré par les patients atteints d'insuffisance cardiaque (HF). Les capteurs développés fourniront aux docteurs en charge des patients des données de concentration des biomarqueurs HF ciblés en temps réel. Par ailleurs, ils faciliteront la prise en charge du patient puisque les capteurs développés seront rapides, simple d'utilisation et réutilisables. Ces capteurs permettront donc le diagnostic précoce du syndrome HF, ou le cas échéant le suivi clinique des paramètres vitaux des patients.

Nous avons ainsi conçu un nouveau type de transducteurs innovants, dont la structure est basée sur l'utilisation de microélectrodes interdigitées en or (μ IDEs). Ces μ IDEs ont été fabriquées sur substrat de silicium (micropuces de taille 7.3 X 4 mm) grâce à des techniques classiques de fabrication microélectronique en salle blanche. Cette structure des microélectrodes permet, par des techniques de mesure conductimétrique, de détecter la présence d'une molécule cible dans un milieu gazeux et d'en mesurer sa concentration. Pour ceux, différents designs de μ IDEs ont été envisagés et fabriqués. Parmi l'ensemble de ces modèles des microélectrodes, seul le design classique d'une μ IDE de forme rectangulaire a été considéré au cours de cette étude. Le transfert de nos résultats de recherche vers ces microélectrodes innovantes permettra certainement d'améliorer la sensibilité de nos capteurs.

Dans ce contexte, le travail de conception et d'optimisation du capteur s'est orienté autour de l'analyse de l'impact des paramètres géométriques de la μ IDE sur la réponse du capteur. Des paramètres comme la taille des digits, leur espacement ou encore leur épaisseur ont été abordés, longuement analysés et optimisés pour la détection d'analytes gazeux. Une fois la fabrication du transducteur validé, le capteur conductimétrique conçu a été en premier lieu testé dans des milieux aqueux par la méthode des ajouts de différentes concentrations de KCl. Les résultats de conductimétrie obtenus ont été confrontés à un modèle mathématique traduisant les phénomènes physiques se déroulant à l'interface des μ IDEs lorsque celles-ci sont polarisées dans un milieu liquide. Les mesures conductimétriques effectuées nous ont ainsi permis de valider la fabrication et l'utilisation du transducteur dans un milieu liquide. L'ensemble du modèle a par la suite été transféré vers un milieu gazeux. Nous avons ainsi conçu un transducteur efficace, capable d'analyser par conductimétrie la présence de VOCs dans un milieu gazeux, ainsi que leur concentration.

L'objectif du projet HEARTEN est de concevoir un capteur capable de mesurer de manière très sensible et sélective la concentration en molécules d'acétone contenues dans le souffle expiré par les patients atteints d'HF. En effet, les concentrations d'acétone présentés dans la littérature sont de l'ordre de la centaine de ppb pour des patients sains, et augmentent généralement jusqu'au ppm

pour des patients atteints d'HF. C'est donc dans ce contexte que nous avons besoin de fonctionnaliser notre capteur à l'aide d'une membrane polymérique sensible et sélective à l'acétone. Nous avons choisi de travailler avec le chitosan, un bio-polymère intéressant qui possède plusieurs propriétés physiques et chimiques intéressantes pour notre projet. D'une part, nous avons ainsi mis au point un procédé de préparation d'une solution acide de chitosan dont les différentes étapes ont été optimisées afin d'obtenir un dépôt homogène et reproductible à la surface de la μ IDE. D'autre part, un procédé de fonctionnalisation basé sur l'électro-adressage de la membrane de chitosan à la surface de la microélectrode par voltamétrie cyclique (CV) a été développé. Les membranes ainsi conçues ont été également caractérisées par CV. Les capteurs fonctionnalisés ont par la suite été testés lors d'analyses conductimétriques.

En parallèle de ce travail préliminaire de fonctionnalisation du capteur, une plateforme de mesure des analytes gazeux a été mise en œuvre pour les tests conductimétriques. Elle regroupe une cellule de mesure dans laquelle est placé le capteur, un étage de génération du flux de gaz à analyser, ainsi que l'instrumentation électronique permettant la mesure conductimétrique. Le module de génération du flux se compose d'une machine appelée *Liquid Calibration Unit* (LCU). Il permet de générer un flux de gaz porteur contenant différents analytes gazeux (VOCs) à des concentrations connues et à un taux d'humidité relative (RH) fixe, puis de les transférer vers une cellule d'analyse. Plusieurs types de cellules d'analyses ont été fabriqués au cours de ces travaux car leurs caractéristiques physiques influencent la réponse de nos capteurs. La taille de la chambre de gaz et la valeur du flux de gaz porteur modifient en effet la façon dont s'écoule le gaz à l'intérieur de la cellule de mesure. La réponse de notre capteur peut donc être perturbée par les phénomènes de turbulences pouvant avoir lieu à sa surface, tout comme la membrane polymérique qui y est déposée répond de manière différente à la vitesse du flux de gaz. L'impact de ces phénomènes n'a pas pu être exploré au maximum durant ces travaux, nos analyses et conclusions se sont restreintes à l'utilisation d'une cellule de gaz cylindrique dont le volume nous permet de considérer une circulation homogène et « douce » du flux de gaz. Il s'agira donc en perspective d'analyser la réponse de notre capteur dans ces autres types de cellules miniatures, qui modélisent par ailleurs de manière plus fidèle l'impact du souffle du patient à la surface de notre capteur. Le dernier module développé au cours de ces travaux représente les systèmes électroniques permettant d'instrumenter notre capteur lors des analyses de gaz. Un premier système électronique permettant de mesurer le taux d'humidité relative du gaz présent à l'intérieur de notre cellule d'analyse a été développé. Il nous permet de suivre l'évolution en temps réel de cette variable physique et de la confronter à la réponse de notre capteur. La membrane polymérique de chitosan est en effet sensible à ce paramètre et son impact a pu être étudié au cours de ces travaux. Un second système électronique a été développé

pour instrumenter notre capteur. Il repose sur l'utilisation d'un logiciel Labview pour le pilotage de l'appareil de mesure « *Lock-In Amplifier* », qui alimente notre capteur (signal sinusoïdal) et mesure la réponse du capteur lorsqu'il est soumis aux VOCs. Les différents paramètres de l'instrumentation comme l'amplitude et la fréquence du signal d'excitation ont été analysés et optimisés au cours de ces travaux pour notre capteur. L'ensemble de la plateforme développée au cours de ces travaux nous permet donc de contrôler les différents paramètres associés aux analyses conductimétriques, et d'étudier la réponse de notre capteur dans des configurations distinctes.

Dans cette optique, nous avons ainsi tout d'abord proposé d'étudier le comportement de notre membrane de chitosan afin de valider les propriétés physiques et chimiques du polymère. Les capteurs fonctionnalisés ont été testés dans des environnements gazeux stationnaires (bouteilles contenant un mix d'eau distillée et de solvants). Notre capteur s'est révélé être sensible à la molécule d'acétone, et fournit des temps de réponse et de recouvrement rapides (50 secondes) ainsi qu'un signal stable et reproductible. Par ailleurs, les tests ont montré que notre membrane est également plus sélective à l'acétone par rapport à d'autres molécules interférentes comme l'éthanol. Les capteurs ont par la suite été testés à l'aide de la plateforme d'analyse développée. La réponse du capteur face à un flux de gaz à différents taux d'humidité relative a été analysée et optimisée. Les propriétés de notre membrane ont été validées puisque la réponse de notre capteur augmente en fonction du taux d'humidité, jusqu'à être maximale pour un taux RH de 91%. Cette caractéristique est plutôt encourageante puisque l'objectif du projet est de mesurer le souffle expiré par le patient atteint d'HF, qui peut être assimilé à un flux de gaz saturé en humidité (100% RH). La réponse du capteur a par la suite été testée en fonction de différentes concentrations d'acétones. Le capteur final développé présente une limite de détection face à l'acétone de 1 ppm, ce qui est insuffisant pour les objectifs du projet, puisqu'on doit se rapprocher de la centaine de ppb.

Dans ce contexte, nous avons proposé d'améliorer la sensibilité de notre capteur en dopant la membrane de chitosan à l'aide de molécules sensibles à l'acétone. Les zéolites de type ZSM5 ont été choisies, car elles représentent des pièges moléculaires dont la porosité est de l'ordre de grandeur du diamètre de la molécule d'acétone. D'une part, nous avons ainsi mis au point un procédé de fabrication de modification chimique des zéolites afin d'intégrer des cations argent dans leur structure. Ce type de cations permet en effet de polariser la molécule et de faciliter le piégeage des molécules d'acétone dans la membrane. Les zéolites fonctionnalisées ont été caractérisées par analyse MEB et par diffractions aux rayons X, ce qui nous a permis de valider le procédé de modification chimique. D'autre part, le procédé de fonctionnalisation du capteur par CV a été adapté afin de co-polymériser le chitosan et les zéolites à la surface de notre μ IDE avec un taux de dopage

de 10%. Les membranes ainsi conçues ont été caractérisées par méthodes FTIR et AFM. Les capteurs fonctionnalisés ont par la suite été testés par analyse conductimétrique. Les tests ont montré que le comportement de notre membrane a été légèrement modifié par l'introduction des zéolites. La sensibilité de notre capteur a d'une part diminué (tension normalisée de 90% à 10ppm d'acétone pour la membrane de chitosan contre 85% pour la membrane de chitosan/zéolites). D'autre part, la saturation de notre membrane est plus prononcée puisqu'on l'observe à partir de concentrations d'acétone supérieures à 30 ppm contre 100 ppm initialement. La stratégie adoptée ici n'a donc pas porté ces fruits. En matière de perspective, il convient de travailler sur la structure de cette nouvelle membrane afin d'améliorer la sensibilité de notre capteur. Nous pourrions étudier plus en profondeur la structure des zéolites chimiquement modifiées, ainsi que le taux de dopage de la membrane. Par ailleurs, les premiers tests sur des échantillons réels d'air expiré par les patients HF ont montré que le capteur conçu pourrait être utilisable dans le cadre de mesure clinique, sous réserve d'optimisations. Il s'agira donc de mettre en place un protocole de mesure adapté tout en poursuivant la phase d'optimisation du capteur.

Par ailleurs, durant l'ensemble de cette phase de développement du capteur de gaz, nous avons été confrontés à des problèmes de non-homogénéité de la membrane de chitosan déposée à la surface de la μ IDE. Le protocole d'électro-adressage développé implique, lors de la précipitation du chitosan, un dégazage de molécules de H_2 sous forme de bulles qui se retrouvent piégées dans la membrane. Ce phénomène influence grandement la réponse de notre capteur, ce qui nous a poussés à modifier notre stratégie de dépôt de la membrane. Nous avons ainsi développé une nouvelle stratégie se basant sur la fonctionnalisation du chitosan par greffage d'un acide carboxylique (formation d'une liaison amide). L'ensemble du composé formé peut alors être électro-déposé à la surface de notre électrode par formation d'une fonction diazonium. Ce protocole de fonctionnalisation a été longuement étudié et optimisé afin de parvenir à la formation d'une membrane homogène de chitosan fonctionnalisé à la surface de la μ IDE. Les résultats obtenus semblent encourageant mais nécessitent d'être perfectionnés afin de parvenir à un protocole reproductible et optimale. Cet aspect est ainsi l'une des perspectives qui peut être exploitée pour la suite de notre étude.

Toujours dans le cadre du projet Hearten, nous avons également choisi de travailler sur un autre type de molécules sensibles aux VOCs, les metallophthalocyanines (MPcs). Ces matériaux organiques sont largement utilisés dans de nombreuses applications médicales pour la détection d'analytes gazeux. Nous avons ainsi ciblé 3 MPcs distinctes pour notre étude, qui diffèrent par la nature de l'atome métallique présent au centre de leur structure (Nickel, Cobalt et Cuivre). Nous avons ainsi mis au point un protocole de dépôt d'une membrane plastique par dropcast, composé d'une matrice

plastique de PVC, d'un plastifiant et du ionophore analysé. Les capteurs ainsi fonctionnalisés ont été testés par analyse conductimétrique afin d'isoler la molécule la plus sensible à l'acétone. Les tests menés nous ont permis de concentrer la suite de nos travaux sur une MPC à base de Nickel particulièrement sensible à l'acétone. La méthode de dépôt par dropcast développée a cependant posé problème, notamment par rapport à la taille restreinte des μ IDEs. Par ailleurs, la réponse du capteur développé s'est révélée être très faible par manque de conduction entre la surface d'or et la membrane plastique. Ces problèmes nous ont ainsi poussés à modifier notre stratégie de recherche.

Nous avons par la suite développé un protocole de dépôt d'une membrane polymérique de Ppy-Co, servant de couche intermédiaire conductrice entre la surface d'or et la MPC. Le protocole d'électrodéposition de la membrane à la surface de la μ IDE a été étudié et optimisé en utilisant un contre-anion innovant, le Césium Cobaltabis (dicarbolide). Les membranes réalisées ont été caractérisés par méthodes CV, FTIR et MEB afin de vérifier le caractère conducteur de notre polymère. La réponse de cette couche intermédiaire de polymère a par la suite été testé par analyse conductimétrique en milieu gazeux stationnaire. Les tests ont révélé que le Ppy-Co était à la fois sélectif et sensible à la molécule d'acétone, par rapport aux autres molécules interférentes testées comme l'éthanol et le méthanol. Les temps de réponse du capteur (100 s) et de relargage (jusqu'à 1H) sont cependant plus long que pour le capteur à base de chitosan précédemment développé. Cela peut poser des problèmes pour la suite du projet dans le cas de mesure clinique, et l'une des perspectives de ces travaux sera d'optimiser la membrane de Ppy formée afin de réduire au maximum ce temps de relargage.

Enfin, afin de réaliser le capteur final, nous avons mis en place un protocole de copolymérisation de la membrane Ppy-Co et de la molécule de NiPc. L'utilisation d'une molécule dite surfactant a été nécessaire afin d'obtenir une membrane homogène, structurée et reproductible à la surface de notre capteur. La couche sensible ainsi réalisée a été caractérisée par méthodes optique et FTIR. Ces tests ont révélés que les couches de polymères accumulées à la surface de la μ IDE étaient plus structurées que lors du précédent dépôt de Ppy-Co. Les réponses des capteurs ainsi réalisés n'ont cependant pas pu être correctement analysées par conductimétrie, ce qui nous empêche de parvenir à des conclusions poussées sur la sensibilité de notre capteur. Le fonctionnement de notre capteur sera exploré en guise de perspective à l'aide de la plateforme de mesure d'analytes gazeux développée.

En outre, en guise de conclusion de ce manuscrit, nous sommes donc parvenus à concevoir un capteur de gaz conductimétrique, basé sur l'utilisation de μ IDEs pour la détection d'analytes gazeux. Deux types de membranes polymériques ont été considérés au cours de ces travaux, permettant la fonctionnalisation de la surface d'or des microélectrodes afin que le capteur soit sensible à la

molécule d'acétone. Les objectifs du projet HEARTEN ont été remplis dans le sens où le prototype proposé permet la mesure de l'acétone contenue dans un flux de gaz assimilable à l'air expiré par les patients atteints d'HF. La sensibilité et la sélectivité des deux types de capteurs conçus doivent être perfectionnées afin d'entrer dans le gabarit de détection attendu pour le projet. Par ailleurs, les méthodes de fonctionnalisation proposées nous laissent penser que nos travaux pourront être poursuivis dans le cadre d'un développement de capteur « e-noise ». Les membranes polymériques réalisées possèdent en effet le caractère ciblé d'un électro-adressage, et la possibilité d'introduire des nanomatériaux pour le dopage du capteur et l'amélioration de ses performances. On peut donc envisager en guise de perspective un capteur fonctionnalisé par plusieurs membranes polymériques différentes afin de cibler la détection de multiples molécules contenues dans le souffle expiré par les patients atteints d'HF.