



HAL
open science

Analyse de l'air exhalé par des matrices de capteurs nanocomposites : le nez électronique pour l'aide au diagnostic. Application aux insuffisances rénales

Paul Le Maout

► **To cite this version:**

Paul Le Maout. Analyse de l'air exhalé par des matrices de capteurs nanocomposites : le nez électronique pour l'aide au diagnostic. Application aux insuffisances rénales. Electronique. Ecole nationale supérieure Mines-Télécom Atlantique, 2019. Français. NNT : 2019IMTA0170 . tel-02466756

HAL Id: tel-02466756

<https://theses.hal.science/tel-02466756>

Submitted on 4 Feb 2020

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.

THESE DE DOCTORAT DE

L'ÉCOLE NATIONALE SUPERIEURE MINES-TELECOM ATLANTIQUE
BRETAGNE PAYS DE LA LOIRE - IMT ATLANTIQUE
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 601
*Mathématiques et Sciences et Technologies
de l'Information et de la Communication*
Spécialité : électronique

Par

Paul LE MAOUT

**Analyse de l'air exhalé par des matrices de capteurs
nanocomposites : le nez électronique pour l'aide au diagnostic.**

Application aux insuffisances rénales

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 3 décembre 2019
Unité de recherche : LabSTICC
Thèse N° : 2019IMTA0170

Rapporteurs avant soutenance :

Marc Debliquy Professeur à l'Université de Mons
Norbert Noury Professeur à l'Université de Lyon 1

Composition du Jury :

Présidente du jury :	Laëtitia Jourdan	Professeur à l'Université de Lille
Examineurs :	Marc Debliquy	Professeur à l'Université de Mons
	Norbert Noury	Professeur à l'Université de Lyon 1
	Sylvie Renaud	Professeur à Bordeaux INP
	Nathalie Redon	Maitre de conférences à l'IMT Lille Douai
	Fabrice Seguin	Maitre de conférences à l'IMT Atlantique
Co-dir. de thèse :	Jean-Luc Wojkiewicz	Professeur à l'IMT Lille Douai
Dir. de thèse :	Cyril Lahuec	Maitre de conférences, HDR à l'IMT Atlantique

Invité

Laurent Dupont

Professeur à l'IMT Atlantique



IMT Atlantique

Bretagne-Pays de la Loire
École Mines-Télécom



IMT Lille Douai

École Mines-Télécom
IMT-Université de Lille

Ces travaux ont été réalisés au département ELEC de l'IMT Atlantique, et au département CERI EE de l'IMT Lille Douai.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier le Professeur Marc Debliquy et le Professeur Norbert Noury d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon manuscrit. Je remercie également les autres membres extérieurs de mon jury, les Professeures Sylvie Renaud et Laëtitia Jourdan. J'ai sincèrement apprécié les échanges au cours de ma soutenance.

Je remercie bien sûr mes différents directeurs et encadrants qui ont su chacun à leur façon, me former, conseiller et soutenir tout au long de ces trois années. Mes directeurs de thèse, Cyril Lahuec et Jean-Luc Wojkiewicz. Mes encadrant(e)s ensuite, Nathalie Redon, Fabrice Seguin et Laurent Dupont.

Je remercie également tous mes collègues du département ELEC. En particulier, merci à Pierre, Erwan, André, Benoit (un et deux), Antoine, Rami, Marie, Loïc, Oualid, Bastien, Valentin, Jean-No, Catherine, Gérald et Jean-Pierre (22). Sans oublier le département SAGE, merci à Mohammed, Caroline, Alexandre et Frédéric. Je remercie également Pascal Coant, du département MO pour son aide sur les cartes électroniques et Thomas Fagniez du département SAGE pour avoir réalisé de nombreuses expérimentations pour moi.

Un grand merci à mes camarades de rugby, dont les parties auront rythmés mes jeudis midi. Merci à Matthieu, Franck, Paul, Julien, Carlos, Oscar, Gwen, Lucas, et Reda. On a su rester soudés malgré trois défaites de suite en finale, et le surnom "d'éternels seconds" par le Télégramme.

Cette thèse conclue ma scolarité qui aura duré un quart de siècle. J'ai donc une pensée à tous les enseignants qui m'auront fait aimer l'école et donner les moyens de faire ces longues études.

Last but not least, je remercie ma compagne, Roxane, mes parents, mes soeurs et mes amis qui m'auront toujours soutenu et encouragé contrairement à mon chat, Nox qui ne m'a même pas félicité pour ma soutenance. L'ingrat (CCC).

Table des matières

Remerciements	III
Introduction	1
1 Les insuffisances rénales chroniques	5
1.1 Introduction	5
1.2 Les insuffisances rénales chroniques	6
1.2.1 Le rein	6
1.2.2 L'insuffisance rénale chronique	8
1.2.3 Méthodes de diagnostic	11
1.3 Air exhalé et pathologies	13
1.3.1 Composition de l'air exhalé	15
1.3.2 Influence des pathologies sur l'air exhalé	16
1.3.3 Influence des maladies rénales sur l'air exhalé	19
1.4 Conclusion	22
2 Méthodes d'analyse et de quantification de composés volatils.	23
2.1 Introduction	23
2.2 Cahier des charges	23
2.3 Méthodes spectrométriques	24
2.3.1 Généralités	24
2.3.2 Chromatographie en phase Gazeuse et Spectromètre de Masse (GC-MS)	26
2.3.3 Réaction par transfert de proton et Spectromètre de Masse (PTR-MS)	27
2.3.4 Flux d'ions sélectionnés et Spectromètre de Masse (Flux d'ions sélectionnés (SIFT)-Spectromètre de masse (MS))	28
2.3.5 Discussion	29
2.4 Système de mesure par capteur de gaz	30
2.4.1 Généralités	30
2.4.2 Les capteurs à détection par photo-ionisation	30
2.4.3 Les capteurs électrochimiques	31
2.4.4 Les capteurs à oxydes métalliques semi-conducteurs	31
2.4.5 Capteur à Micro Balance à Quartz (Microbalance à quartz (QMB))	33

2.4.6	Capteur à onde acoustiques de surface (Onde acoustique de surface (SAW))	34
2.4.7	Capteur à polymères conducteurs intrinsèques	35
2.4.8	Autres technologies de capteurs	36
2.4.9	Discussion	37
2.5	Système de mesure par matrice de capteurs de gaz, le nez électronique	38
2.5.1	Généralités	38
2.5.2	Utilisation des nez électroniques pour le diagnostic de pathologies	43
2.5.3	Choix des capteurs	46
2.6	Conclusion	46
3	De la matrice de capteurs à l’empreinte olfactive	49
3.1	Introduction	49
3.2	La matrice de capteurs	50
3.2.1	Synthèse des matériaux	50
3.2.2	Réalisation de la matrice de capteurs	54
3.3	Influence de l’humidité sur la sensibilité à l’ammoniac	56
3.3.1	Présentation du banc de mesure	56
3.3.2	Extraction des paramètres	58
3.3.3	Réponses expérimentales des capteurs	59
3.4	Réponses croisées	63
3.4.1	La classification	64
3.4.2	Classification des données	67
3.4.3	Amélioration de la précision de classification par élimination récursive des paramètres	69
3.5	Mélange haleine saine et ammoniac	72
3.5.1	Banc de test	72
3.5.2	Résultats	72
3.6	Conclusion	74
4	Impacts et méthodes de correction des dérives des réponses des capteurs sur le nez électronique.	75
4.1	Introduction	75
4.2	Caractérisation des dérives	76
4.2.1	La base de données DOUAI	76
4.2.2	La base de données UCI (Université de Californie à Irvine)	77
4.2.3	Causes et conséquences des dérives des réponses des capteurs	77
4.2.4	Conséquences des dérives des réponses des capteurs sur un nez électronique	83
4.3	Méthodes et techniques de correction des dérives	85
4.3.1	Méthodes par traitement du signal du capteur	86
4.3.2	Un étalonnage périodique	86
4.3.3	Méthodes d’ajustements	88

4.3.4	Les méthodes adaptatives	88
4.3.5	Comparaison des différentes méthodes de correction	90
4.4	La méthode développée pour contrer les dérives des réponses des capteurs	90
4.4.1	L'algorithme	90
4.4.2	Application de l'algorithme de correction des dérives aux bases de données	93
4.5	Conclusion	96
5	Prototypage et test du nez électronique portable pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique	97
5.1	Introduction	97
5.2	Conception du prototype de nez électronique portable	98
5.2.1	Architecture du nez électronique portable	98
5.2.2	Déroulement des mesures du nez électronique portable	104
5.2.3	Autonomie et encombrement du nez électronique portable	105
5.3	Mesures en situation réelle sur patients	106
5.3.1	Protocole de mesure	107
5.3.2	Résultats	108
5.4	Discussion	112
5.4.1	Amélioration du matériel	112
5.4.2	Amélioration du protocole de mesure	113
5.5	Conclusion	113
	Conclusion et perspectives	115
5.5.1	Contributions	115
5.5.2	Perspectives	118
	Annexe	119
5.5.3	Influence des matériaux associés	119
5.5.4	Influence du dopant et des conditions de synthèse.	121
	Publications associées	123
	Glossaire	125
	Bibliographie	127

Table des figures

1.1	Schéma de l'unité fonctionnelle du rein, le néphron. Les échanges et filtrages ont lieu dans la capsule de Bowman et les différents tubules. Une partie des composés filtrés dans la capsule de Bowman sont ainsi réabsorbés dans le sang à travers les capillaires péri-tubulaires.	6
1.2	Stades de l'insuffisance rénale chronique en fonction du débit de filtration glomérulaire. Le DFG tient compte de l'âge, du poids et du sexe du patient. Il existe plusieurs formules pour l'estimer. Pour une meilleure précision, le diagnostic doit également associer la protéinurie.	8
1.3	Principes des échanges d'une dialyse. L'osmose repose sur les gradients de concentrations des différents composés dans le sang, et l'osmose inverse permet de forcer l'eau en trop dans le sang à passer dans le dialysat. Les mêmes phénomènes ont lieu dans les néphrons.	9
1.4	Schéma de principe d'un appareil d'hémodialyse. A chaque séance, le patient est piqué à deux endroits dans sa fistule artériovoineuse. Le sang est pompé par une pompe à galet qui présente l'avantage de ne pas avoir d'élément en contact avec le sang autre que le tube, évitant ainsi la contamination du sang. De l'héparine est injectée pour empêcher la coagulation du sang.	10
1.5	Schéma d'une bandelette urinaire servant estimer la protéinurie. Les composés aminés dont font parties les protéines vont réagir avec les groupements hydroxyles du réactif. Cette déprotonation entraîne le changement de couleur, du jaune au vert.	11
1.6	Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault et celle mesurée par l'inuline. Tiré de [BMC ⁺ 09]. Celle mesurée par l'inuline est beaucoup plus fiable mais plus complexe à mettre en oeuvre. Ainsi un DFG estimé à $45 \text{ ml/min}/1,73^2$ (IRC modérée) peut en fait être à 90 (normal) ou 15 (IRC terminale).	12
1.7	L'évolution du taux de CO_2 dans l'air exhalé permet de séparer l'air mort de l'air alvéolaire. Ce dernier étant la fraction d'air qui échange des composés avec le sang, donc le plus intéressant.	13
1.8	Principe d'absorption et émission de composés dans notre organisme. Les coefficients $\lambda_{a \leftrightarrow s}$ et $\lambda_{c \leftrightarrow s}$ (sans unité) correspondent à la proportion des composés réussissant à traverser la barrière alvéolaire ou cellulaire [HBM ⁺ 14].	14

1.9	Variation du nombre de composés différents retrouvés dans l'air exhalé sur un échantillon de 50 personnes [PHK ⁺ 99]. Le nombre même de composés différents retrouvés est très variable selon les personnes, de 140 à 240 composés.	16
1.10	Evolution de la concentration d'ammoniac dans l'haleine pendant la dialyse. Figure reproduite de [DSS97]. La concentration d'ammoniac, très élevée avant la dialyse, diminue pendant la dialyse, jusqu'à retrouver des niveaux de concentration proche de personne saine (1 ppm). .	21
1.11	Plages de concentration d'ammoniac et états clinique associés. Ces plages de concentrations sont utilisées tout au long de cette thèse. . . .	22
2.1	(a) Illustration des rayons canaux ou anodiques observés par Goldstein dans une lampe à décharge. La cathode étant percée, les ions positifs s'écrasent sur la surface sensible. Par la suite (b) J.J Thomson a modifié le système et a observé qu'un champs électrique déviait la trace laissée par le rayon. Cela lui a permis de découvrir les isotopes. (c) La photo illustre les traces laissées par deux isotopes du néon, la déviation dépend en effet de la masse et de la charge électrique.	25
2.2	Structure d'un spectromètre de masse. Des exemples de techniques sont présentées pour chaque partie.	25
2.3	Résultat typique d'un GC-MS, appelé chromatogramme. Le temps de rétention associé au spectromètre permet d'identifier et de quantifier l'ion et donc le composé.	26
2.4	Photo d'un Chromatographie en phase Gazeuse (GC)-MS. Le bécher en bas à droite donne une idée des dimensions d'un tel appareil. . . .	27
2.5	Schéma de principe du SIFT-MS. Le patient peut souffler directement dans l'appareil. Figure reproduite de [SS96].	28
2.6	Schéma de principe d'un capteur électrochimique.	31
2.7	Schéma d'un capteur Oxyde métallique (MOX) de type N. Le dioxygène est chimisorbé à la surface du semi-conducteur et sa quantité dépend de la température de chauffe. L'oxygène est ensuite réduit par des composés réducteurs comme l'ammoniac libérant les électrons dans le semi-conducteur.	32
2.8	Schéma d'un capteur à micro-balance à quartz. Le schéma électrique équivalent est également proposé. La mesure est déduite du décalage en fréquence du capteur.	34
2.9	Schéma du système olfactif humain. L'air est conduit vers l'épithélium ou des protéines réceptrices vont fixer des composés particuliers qui vont en étant stimulés, coder l'information qui va être traitée dans le cerveau.	38
2.10	Schéma de principe du nez électronique. Les réponses des capteurs non spécifiques permettent d'associer par des algorithmes de classification une empreinte de réponses à un mélange de composés.	39

2.11	Principe d'un algorithme de classification. Lorsque celui-ci est supervisé, les échantillons servant à l'apprentissage sont renseignés à l'algorithme (tel échantillon d'air exhalé appartient à un individu avec telle maladie). Dans le cas contraire, le nom des maladies n'apparaîtrait pas lors de l'apprentissage. La validation du modèle est ensuite effectuée avec des nouvelles données.	40
2.12	Illustration des conséquences des dérives de un ou plusieurs capteurs sur la fiabilité du nez électronique. Le modèle de classification est basé sur le comportement initial de la matrice de capteurs.	43
3.1	Illustration de l'évolution de la conductivité dans un nanocomposite de polyaniline en fonction de la part de PANI dopé. La percolation correspond au moment où une petite variation de dopage induit une grande variation de la conductivité. C'est cette zone qui est recherchée pour avoir des réponses importantes pour un capteur.	50
3.2	Photographies (a) SEM et (b) TEM du nanocomposite chitosane Polyaniline. Ces photos permettent d'observer la surface lisse que forme le film de nanocomposite, avec des amas de polyaniline dispersés.	52
3.3	Photographies (a) SEM et (b) TEM du nanocomposite TiO_2 Polyaniline. La caractéristique <i>cœur-écorce</i> est visible avec la polyaniline qui recouvre une nanoparticule de TiO_2 . Une plus grande surface est ainsi disponible pour réagir avec l'ammoniac.	53
3.4	Photographies (a) SEM et (b) TEM du nanocomposite CNT Polyaniline. Le film formé est poreux et comme pour le TiO_2 , la polyaniline forme une couche autour du CNT exposant une grande surface à l'ammoniac.	54
3.5	Photographie de la matrice de capteurs et détail d'un capteur. La formulation de nanocomposite de polyaniline est déposée sur des électrodes interdigitées.	55
3.6	Schéma du banc de mesure. La matrice de capteurs est à l'intérieur de la chambre d'exposition. Cette dernière est à l'intérieur d'une chambre climatique qui est contrôlée en température. RDM : régulateur de débit massique.	57
3.7	Illustration des paramètres extraits lors de la variation de résistance pendant l'adsorption et la désorption.	58
3.8	Comparaison des réponses des différents nanocomposites à 1 ppm d'ammoniac à différents niveaux d'humidité relative après 5 minutes d'exposition.	60
3.9	Variation de résistance des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO_2 et (c) polyaniline CNT quand ils sont exposés à 500 et 600 ppb d'ammoniac.	61

3.10	Variation maximale de résistance des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO_2 et (c) polyaniline CNT en fonction de la concentration d'ammoniac. La moyenne des sept expositions ainsi que l'écart type correspondant sont affichés. Les plages de concentration d'ammoniac correspondent à trois états cliniques : patient sain, patient malade, et un état intermédiaire.	62
3.11	Une exposition plus longue d'ammoniac sur le nanocomposite chitosane polyaniline montre deux phases de réponses. La première phase fait diminuer la résistance à cause de l'humidité, la seconde augmente la résistance à cause de la déprotonation.	63
3.12	Matrices de confusion de classifieurs basés sur des regression linéaires des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO_2 et (c) polyaniline CNT. L'état clinique correspond à une une plage de concentration d'ammoniac.	64
3.13	Illustration de l'algorithme SVM. Le principe est de trouver des vecteurs de supports (des échantillons du jeu de données) qui maximisent la marge c'est-à-dire, la séparation entre deux classes. Le kernel trick est une opération consistant à trouver un espace de dimension supérieure où une séparation linéaire devient possible. Dans cet exemple, le cas non linéairement séparable le devient en coordonnées polaires.	65
3.14	Schéma de principe de l'algorithme MLP. C'est un réseau de neurones, avec une couche d'entrée et de sortie et une ou plusieurs couches cachées. Un neurone est activé ou non en fonction de ses entrées pondérées par des poids d'interconnexion et de sa fonction d'activation.	66
3.15	Schéma de principe de l'algorithme de la forêt aléatoire (RF). Plusieurs arbres de décision composent la forêt, chaque arbre possède des noeuds aiguillant les chemins dans l'arbre et des feuilles correspondants aux classes. Un vote à la majorité est ensuite effectué pour prendre la décision. Chaque arbre étant entraîné avec un jeu de données différents.	67
3.16	Projection des données des trois classes par l'algorithme Analyse Discriminante Linéaire (LDA) en utilisant (a) la variation maximale de résistance des onze capteurs et (b) en ajoutant l'aire sous la courbe et dérivée maximale.	68
3.17	Matrices de confusion obtenues par la LDA en utilisant (a) la variation maximale de résistance des onze capteurs et (b) en ajoutant l'aire sous la courbe et dérivée maximale.	68
3.18	Description de l'algorithme de l'élimination récursive de paramètres.	70
3.19	Illustration des résultats de l'élimination récursive de paramètres. Les meilleurs paramètres apparaissent d'une couleur plus claire. Le capteur 10 est le plus important pour le LDA alors que les capteurs 4 et 5 sont les plus utiles pour les algorithmes MLP et RF.	70

3.20	Précision obtenue avec la LDA en fonction du nombre de paramètres sélectionnés par l'élimination récursive de paramètres.	71
3.21	Projection des données par l'algorithme LDA.	73
3.22	Matrices de confusion obtenues par la Machine à Vecteurs de Support ou Machine à Vastes Marges (SVM) en utilisant (a) la variation maximale de résistance des 7 capteurs et (b) en ajoutant l'aire sous la courbe et dérivée maximale.	73
4.1	Exemple de dérive pouvant affecter un paramètre extrait d'une courbe de réponse (ici le Δ_R) d'un capteur quelconque aux mêmes conditions expérimentales. Le temps de stabilisation est plus ou moins long après la synthèse des capteurs. La durée de vie est également variable et dépend fortement de la vitesse de vieillissement du capteur.	78
4.2	Évolution de la résistance de base au cours du temps. Les deux types de dérives sont observables. Premier ordre dû au vieillissement, et second ordre dû à l'humidité et à la température lorsque la matrice de capteur est placée dans l'enceinte d'exposition. Il s'écoule une à trois semaines entre chaque série de mesure. Base de données DOUAI.	79
4.3	Évolution de (a) la variation maximale de résistance, (b) de la dérivée maximale et (c) de l'aire sous la courbe au cours du temps. Pour la dérivée maximale et l'aire sous la courbe, les valeurs sont normalisées (divisées par la valeur maximum) pour que les courbes puissent apparaître sur le même graphe. Base de données DOUAI.	80
4.4	Illustration de la dérive d'un capteur MOX de la base de données UCI. Les répartitions des réponses aux composés éthanol et acétone à trente mois d'intervalle sont affichées. Le vieillissement induit des réponses plus faibles ne permettant plus de distinguer après trente mois l'acétone de l'éthanol. Les flèches illustrent le déplacement de la moyenne des réponses (Δ_R normalisé) de ce capteur pour les deux composés.	82
4.5	Comparaison de la précision de la classification au cours du temps avec l'algorithme LDA pour les deux bases de données. Les données d'apprentissages correspondent à la première semaine pour la base de données DOUAI, et les deux premiers mois pour la base de données UCI. Les données de test, données restantes. La précision de classification s'effondre au cours du temps à cause des dérives de capteurs.	83
4.6	Application de l'algorithme LDA avec les deux premières semaines comme base d'apprentissage (symbole ●) puis les données de la quatrième semaine comme test (symbole ×). Cela permet de constater l'impact des dérives. Ainsi le nuage correspondant à la classe malade se retrouve à la place de la classe élevée. Base de données DOUAI.	84

4.7	Application de l’algorithme LDA avec les mesures des deux premiers mois de données comme base d’apprentissage (symbole ●) puis les mois trois à dix comme test (symbole +). Cela permet de constater l’impact des dérives. Pour cette base de données, on constate surtout l’éparpillement des nuages. Base de données UCI.	85
4.8	Illustration de l’application de l’analyse en composante principale pour estimer la dérive. Un gaz de référence est utilisé à différentes périodes, les points correspondent à la projection des échantillons par les différents capteurs, ici trois. L’ACP permet de calculer le vecteur p qui est ensuite utilisé pour soustraire les dérives lors de l’utilisation du nez électronique.	87
4.9	Schéma de principe de l’algorithme de gestion des dérives. Il y a autant de réservoirs de données que de classes et ils sont actualisés à chaque nouvel échantillon si la probabilité d’appartenance est supérieure à un certain seuil. Chaque nouvel échantillon donne lieu à une nouvelle phase d’apprentissage.	91
4.10	Schéma de principe de l’algorithme de gestion des dérives. Chaque paramètre est évalué selon le score discriminant de Fisher et si la probabilité d’appartenance du nouvel échantillon est supérieure à un seuil pour une des classe.	92
4.11	Comparaison de la précision de la classification au cours du temps sans correction de dérives par rapport à la correction de dérive de Magna et al. (UOS) et la méthode proposée. (a) Pour la base de données UCI et (b) pour la base de données DOUAI. La correction des dérives par l’algorithme permet très clairement de maintenir une classification satisfaisante au cours du temps, et apporte une amélioration par rapport à la méthode UOS.	93
4.12	Évolution des paramètres sélectionnés au cours du temps. Les paramètres sélectionnés apparaissent en noir. Certains capteurs sont quasiment toujours sélectionnés, capteurs 2,3 4 5 et 14, ce qui est lié au fait qu’ils dérivent moins que les capteurs 6 7 et 13, qui eux ne sont quasiment jamais retenu.	95
5.1	(a) Architecture du nez électronique. Le circuit de mesure d’impédance associé à deux multiplexeurs analogiques permet de balayer au maximum cent capteurs. Les signaux sont ensuite filtrés, les paramètres extraits et classifiés sur une Raspberry Pi. Cette dernière gère également le contrôle de l’interface d’acquisition.(b) Photo des différents des trois éléments de l’ensemble.	99
5.2	Photo de la matrice de capteurs sur substrat céramique. Cent électrodes interdigitées sont disponibles mais seulement treize sont utilisées. . .	100

5.3	Principe de la mesure de l'AD5933, le circuit de mesure d'impédance utilisé. Un courant sinusoïdale traverse l'impédance inconnue et est convertie en tension via un amplificateur avec un gain réglable par la résistance R_{FB} et un second amplificateur. Une transformée de Fourier discrète est ensuite réalisée pour récupérer la partie réelle et imaginaire.	101
5.4	Photo de l'interface d'acquisition comprenant un multiplexeur pour les résistances de feedback et deux multiplexeurs colonne et ligne pour pouvoir balayer cents capteurs différents.	102
5.5	Exemple de réponse d'un capteur nanocomposite polyaniline chitosane à deux concentrations d'ammoniac différentes mesurée par l'AD5933, (a) brute, et (b) filtrée.	103
5.6	Diagramme décrivant les étapes de l'utilisation en mesure du nez électronique. (a) Le diagramme général et (b) le diagramme de balayage de la matrice de capteurs. La matrice de capteurs peut contenir 20×5 capteurs. Les points sont sauvegardés toutes les cent mesures. Il y a trois mesures par capteur à chaque balayage. Dans cet exemple, 10 000 points de mesures sont réalisés.	104
5.7	Photo d'un sac Tedlar utilisé ainsi que de son embout en teflon. . . .	106
5.8	Banc de test pour la vidange des sacs Tedlar. Un régulateur de débit (RDM) assure une aspiration contrôlée du sac à 1 L/min à l'intérieur de la chambre d'exposition contenant la matrice de capteurs. Un analyseur d'ammoniac est branché en parallèle pour mesurer les concentrations réelles.	108
5.9	Projection des variations maximales de résistance des treize capteurs exposés aux prélèvements des patients B et F en début et fin de dialyse. La notion d'empreinte est également visible puisque les réponses avant/après sont similaires pour un même patient mais apparaissent réduits. Certains capteurs réagissent beaucoup aux deux (capteur 7), et d'autres plus à l'un qu'à l'autre (capteur 12).	110
5.10	Projection des variations maximales de résistance des treize capteurs exposés aux prélèvements des patients E et D en début et fin de dialyse. La notion d'empreinte est également visible puisque les réponses avant/après sont similaires pour un même patient mais apparaissent réduits. Le patient E avait peu d'ammoniac, avant ou après la dialyse d'où des empreintes qui se superposent presque. Au contraire, la différence est importante pour le patient D.	111
5.11	Structure électronique de la polyaniline et du dioxyde de titane. On remarque les bandes proches. HO : haute occupée, BV : basse vacante, E_f : énergie de Fermi, E_g : bande gap.	120

5.12 Illustration de l'influence du dopage sur la réponse d'un capteur à base de polyaniline. Si le dopage initial se trouve dans la zone de percolation (a) la réponse du capteur sera importante. Au contraire, (b) la variation de conductivité sera moins importante dans une zone éloignée de la zone de percolation. 121

Liste des tableaux

1.1	Principaux composés de l'haleine et leurs concentrations typiques chez un individu sain. Certains composés comme l'ammoniac voient leur concentration augmenter avec l'âge.	17
1.2	Définition de ce que sont vrai positif, faux positif, vrai négatif et faux négatif sous l'hypothèse "le marqueur signifie que l'individu est malade".	17
1.3	Composés de l'air exhalé étudiés pour différentes pathologies. Une grande partie des études (80 % dans ce tableau avec des études prises au hasard) se focalisent sur les cancers, bien que d'autres pathologies sont étudiées.	18
1.4	Biomarqueurs dans l'haleine de patients atteints de maladies rénales. .	20
2.1	Cahier des charges du dispositif de mesure. La prise en main correspond au niveau de formation requis pour utiliser l'appareil. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de détecter la présence d'autres composés et d'en mesurer la concentration. . .	24
2.2	Récapitulatif des caractéristiques des systèmes de mesure par méthodes spectrométriques. Seul le SIFT-MS est capable de faire des mesures temps réel. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de mesurer en même temps plusieurs autres composés. . .	29
2.3	Capteurs à oxydes métalliques de la société Figaro. Les plages de détection sont celles fournies par le constructeur.	32
2.4	Exemples de polymères conducteurs intrinsèques.	35
2.5	Comparaison des différentes technologies de capteurs pour la détection d'ammoniac. Tableau en parti reproduit de [KLM19]. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de mesurer en même temps plusieurs autres composés.	38
2.6	Liste des différents nez électroniques existants.	42
2.7	Conditions expérimentales de différentes études de diagnostic de pathologies avec un nez électronique. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.	45
2.8	Caractéristiques actuelles du nez électronique. La prise en main correspond au niveau de formation requis pour utiliser l'appareil. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de mesurer en même temps plusieurs autres composés.	46

3.1	Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite de cette thèse. Les pourcentages indiquent la part en masse de polyaniline dopé. Partie I	55
3.2	Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite de cette thèse. Les pourcentages indiquent la part en masse de polyaniline dopé. Partie II	55
3.3	Précision des différents algorithmes de classification en fonction des paramètres de courbe utilisés.	67
3.4	Précision des différents algorithmes de classification en fonction des paramètres de courbe utilisés et en fonction des paramètres sélectionnés par RFE. Le nombre de paramètres sélectionnés est indiqué. . . .	71
4.1	Répartition des données dans le temps de la base de données DOUAI, basée sur des capteurs de nanocomposites de polyaniline.	77
4.2	Répartition des données dans le temps de la base de données UCI basée sur des capteurs MOX.	77
4.3	Comparatif des avantages et inconvénients des méthodes de correction des dérives des réponses des capteurs.	90
5.1	Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite du document. PS : Polysulfone et PU : polyuréthane.	98
5.2	Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite du document. PS : Polysulfone et PU : polyuréthane.	98
5.3	Caractéristiques des différentes parties du nez électronique. Pour la matrice de capteurs, le coût est difficile à obtenir puisqu'elle est réalisée en laboratoire.	105
5.4	Récapitulatif des prélèvements effectués au CHU. L'air exhalé du patient B a été recueilli lors des deux journées.	107
5.5	Concentrations d'ammoniac mesurées dans les prélèvements pour la journée du 10/09. Un premier prélèvement est réalisé après trois heures de dialyse, plus un second une heure plus tard. Le patient A était trop faible pour remplir un sac en fin de dialyse.	109
5.6	Concentrations d'ammoniac mesurées dans les prélèvements pour la journée du 12/09. Un premier prélèvement est réalisé après trente minutes de dialyse, plus un second trois heures plus tard.	109
5.7	Différents nanocomposites de polyaniline. PS : polystyrène. PU : polyuréthane. Chit : chitosan. SWCNT : nanotube de carbone simple paroi. HCSA : acide camphorsulfonique.	120

Introduction

Aujourd'hui, l'**espérance de vie dans les pays occidentaux progresse moins vite**, voire régresse dans certains pays comme les États-Unis. Cela est bien évidemment multi-factoriels mais cela implique une évolution sinon une remise en cause du fonctionnement des systèmes de santé. En France, des campagnes de dépistages sont organisées régulièrement pour diverses maladies : cancers du sein, de la prostate, mélanome ou encore glaucome. **La logique veut qu'en effet, plus tôt une maladie est prise en charge, plus elle a de chance d'être traitée efficacement.** Des efforts très importants sont donc faits pour proposer des méthodes de diagnostic précoces et si possible non invasives. Parmi ces maladies à détecter précocement qui, bien que peu connues, ont un poids de plus en plus important, il y a les Insuffisances Rénales Chroniques (IRC).

Touchant plus de **trois millions de personnes** et coûtant près de **quatre milliards d'euros par an** à la sécurité sociale, les IRC ont un fort impact sur le système de santé français et bien évidemment sur les personnes touchées par cette maladie [cdc15]. Au dernier stade de la maladie, le patient doit espérer une greffe de rein ou subir plusieurs fois par semaine une séance de dialyse qui dure plusieurs heures. Un des préceptes des néphrologues, les médecins spécialistes des reins, est que l'hémodialyse signifie l'échec de la néphrologie. Autrement dit, il est possible dans la majorité des cas, de ralentir ou traiter suffisamment efficacement une insuffisance rénale chronique pour ne pas en arriver aux extrémités citées plus haut. L'un des freins majeur est qu'une insuffisance rénale chronique ne **devient symptomatique qu'à son stade terminal**. Un **diagnostic précoce** est donc indispensable pour réduire l'impact de cette pathologie. Bien que le test sanguin soit une méthode fiable de diagnostic, celle-ci est **invasive**, et le test urinaire, méthode plus pratique, **manque de fiabilité**, notamment à cause de nombreux faux positifs. Ces inconvénients sont d'autant plus pénalisants qu'ils imposent des examens fréquents dans le cadre d'un suivi régulier d'un patient et de son traitement.

Un moyen de diagnostic prometteur est d'**analyser la composition de l'air exhalé** dans le but de trouver certains marqueurs associés à des pathologies. En effet, divers composés présents dans le sang vont passer à travers les alvéoles pulmonaires dans l'air exhalé. Certains de ces composés, que l'on appelle alors marqueurs, peuvent indiquer la présence d'un dysfonctionnement de l'organisme. De nombreuses équipes de recherche tentent aujourd'hui d'utiliser ce principe pour détecter des pathologies très diverses : cancers, Alzheimer, diabète et insuffisance rénale. L'avantage majeur

est qu'il pourrait devenir un outil de diagnostic non invasif et très simple d'utilisation. Cependant plusieurs verrous sont à lever, notamment concernant la nature et la concentration des marqueurs liées à la pathologie ainsi que le développement d'un outil performant permettant leur détection.

Le **chapitre I** se focalise donc sur les insuffisances rénales chroniques, ses causes et ses conséquences sur l'organisme mais aussi les moyens de diagnostiquer et de ralentir cette maladie. Pour pouvoir lister les marqueurs à détecter dans l'air exhalé, la première étape consiste à comprendre tous les mécanismes responsables de la composition de cet air. La seconde étape est d'étudier le rôle joué par les reins dans cette composition et ainsi en déduire **quelles influences vont avoir les insuffisances rénales sur la composition de l'air exhalé**. Bien que de nombreux composés interviennent dans ces changements, un marqueur est particulièrement retenu dans cette thèse, l'ammoniac.

Le **chapitre II** détaille les différentes techniques permettant de détecter et de quantifier des composés de nature et de concentration variables. La finalité étant de développer un outil compact et simple d'utilisation pour un praticien, la solution technologique retenue est le **nez électronique**. Un nez électronique se décompose en trois parties : les capteurs de gaz, la partie se chargeant d'extraire les signaux de ces capteurs, et enfin la partie traitant les réponses et effectuant une classification.

Le **chapitre III** traite du développement d'une architecture de nez électronique spécifique. Ce dernier doit permettre **la mesure dans un environnement complexe simulant l'air exhalé, d'un marqueur cible : l'ammoniac**. Toute la difficulté réside dans la capacité à pouvoir mesurer la concentration de ce composé en présence d'autres molécules présentes à des concentrations bien plus élevées (d'un facteur dix mille pour l'eau). Les différentes stratégies concernant le choix des capteurs, des paramètres extraits des courbes de réponses et de l'algorithme de classification sont ainsi présentées dans ce chapitre.

Le **chapitre IV** s'intéresse à la **fiabilité dans le temps du nez électronique** développé précédemment. En effet les capteurs qui le composent subissent des **dérives** ayant plusieurs origines et qui sont inévitables. Il est donc indispensable d'en tenir compte lors de la conception d'une architecture fiable capable de fonctionner pendant six mois au moins. Pour atténuer au maximum les effets de ces dérives, plusieurs approches sont ainsi décrites dans ce chapitre. **Un nouvel algorithme dédié a également été développé** et testé sur des bases de données dans cette étude afin d'améliorer les performances du système global.

Enfin, le **chapitre V** présente la conception et le test d'un **premier prototype portable de nez électronique** utilisé pour réaliser des mesures sur des patients atteints d'insuffisances rénales en phase terminale. Ce dernier chapitre conclut cette thèse en mettant en œuvre les différents aspects étudiés au cours de ce travail afin de conce-

voir un outil de diagnostic portable et fiable pouvant être simplement utilisé par un médecin.

Chapitre 1

Les insuffisances rénales chroniques

1.1 Introduction

Le rein est un organe qui assure **plusieurs fonctions dans notre organisme**. Il assure des fonctions de sécrétions hormonales, de régulation de la pression sanguine mais aussi et surtout de filtrage. Lorsque les reins perdent durablement cette capacité, on parle d'**insuffisance rénale chronique**. Cette insuffisance rénale chronique, à son stade terminal, conduit au décès si des mesures radicales comme la transplantation ou la dialyse ne sont pas prises. Dans la première partie de ce chapitre, les **causes et conséquences des insuffisances rénales** sont détaillées. Pour ralentir la progression de la maladie qui reste asymptomatique jusqu'à son stade terminal, et réduire les coûts, il est nécessaire de pouvoir diagnostiquer le plus grand nombre de personnes. **Les méthodes de diagnostic actuelles** sont donc présentées, leurs avantages, ainsi que leurs **inconvenients** qui les empêchent d'être un outil d'aide au diagnostic précoce, fiable, non invasif et portable. Un nouveau moyen de diagnostic, **analyser la composition de l'air exhalé** est une piste de plus en plus envisagée par les équipes de recherche. En effet, l'air exhalé contient des centaines de composés chimiques de nature et de concentrations différentes. Ce mélange est très variable et dépend de nombreux facteurs, comme l'âge, le sexe et l'état de santé. Ainsi, des **variations de la composition de l'air exhalé sont observées lorsque des pathologies apparaissent** et en particulier pour les insuffisances rénales chroniques. La seconde partie de ce premier chapitre est donc consacrée la compréhension des mécanismes sous-jacents à la production des différents composés chimiques présents dans l'haleine. La bonne compréhension de ces mécanismes d'une part et l'identification des composés d'autre part, sont nécessaires pour ensuite trouver les méthodes d'analyse et de quantification de composés les plus adaptées.

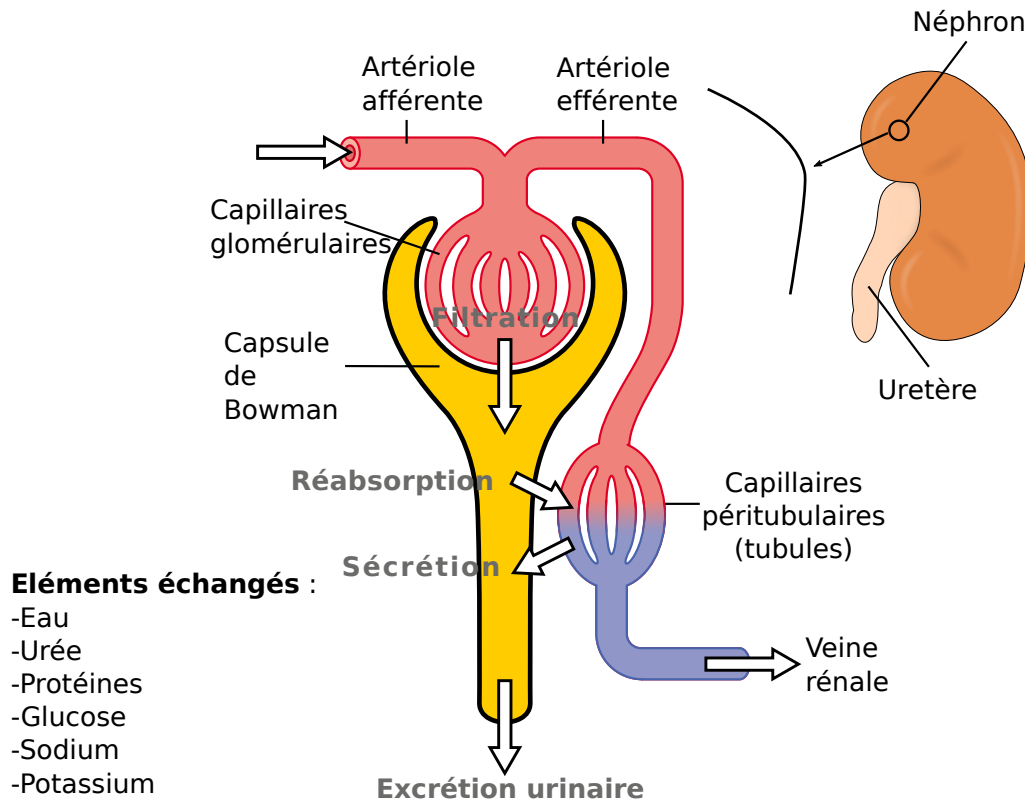


FIGURE 1.1 – Schéma de l'unité fonctionnelle du rein, le néphron. Les échanges et filtrages ont lieu dans la capsule de Bowman et les différents tubules. Une partie des composés filtrés dans la capsule de Bowman sont ainsi réabsorbés dans le sang à travers les capillaires péri-tubulaires.

1.2 Les insuffisances rénales chroniques

1.2.1 Le rein

De forme ovoïde, ou de haricot, les reins mesurent environ une dizaine de centimètres de longueur, pour cinq centimètres de largeur et trois d'épaisseur et se situent derrière l'abdomen. Ils assurent plusieurs fonctions :

- ils maintiennent l'équilibre acido-basique de l'organisme. En effet, le pH sanguin est régulé de manière très précise, entre 7,38 et 7,42. En fonction du pH, les reins excrètent plus ou moins d'ions H^+ et éliminent plus ou moins d'ions bicarbonate pour réguler cet équilibre acido-basique.
- Ils sécrètent une grande partie de l'érythropoïétine, plus connue sous le nom de EPO. Cette hormone, souvent utilisée dans les cas de dopage, stimule la production de globules rouges.
- Ils participent à la régulation de la pression artérielle. Une hormone est sécrétée, l'aldostérone, qui modifie la volémie plasmatique, c'est-à-dire le volume sanguin.
- Enfin, ils produisent l'urine qui permet d'éliminer les déchets de notre organisme.

Cette dernière fonction est la plus importante. Les reins font en effet partie du système urinaire et filtrent environ 170 litres de sang par jour [Nei]. L'urine qu'ils produisent est transportée via les uretères dans la vessie puis évacuée à l'extérieur de l'organisme par l'urètre. La production de l'urine se déroule dans les néphrons, Figure 1.1. On compte environ un million de ces unités de filtration dans chaque rein. La filtration se passe dans deux parties du néphron.

D'abord, chaque néphron est composé d'une capsule de Bowman dans laquelle différents composés vont être filtrés. Le moteur de cette filtration étant la pression osmotique et hydrostatique. On trouve ensuite des phénomènes de réabsorption et de sécrétion dans les tubules. Les composés échangés dans le néphron sont l'eau, les ions sodium et potassium, la créatinine (d'origine musculaire), l'acide urique, et l'urée. Cette dernière est issue de la transformation de l'ammonium produite par les intestins et les muscles et est neurotoxique. Il y a donc des phénomènes d'absorption et de réabsorption entre tubules et capsule de Bowman, qui permettent d'atteindre l'équilibre requis dans le sang de ces différents composés, Figure 1.1.

Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est la quantité de filtrat produite par les deux reins par unité de temps [EML⁺12]. Ce débit est un indicateur de la bonne santé des reins. Il existe plusieurs formules permettant de l'estimer et qui tiennent compte de l'âge, du sexe et du poids [WYP⁺15]. Le principe consiste à mesurer la vitesse d'élimination d'un marqueur, généralement la créatinine, du sang vers les urines. Un taux supérieur à $90 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ de débit de filtration glomérulaire, selon la formule de Cockcroft et Gault est considéré comme normal [CG76]. L'unité $1,73\text{m}^2$ est bien connue des médecins car elle sert notamment à doser certains médicaments, cela correspond à la surface corporelle standard. La créatinine est le marqueur choisi car il est produit, pour une morphologie donnée, à un taux constant par les muscles, sauf après un effort important. La formule pour mesurer le DFG par la clairance de la créatine est :

$$DFG(Cl_{Cr}) = \frac{140 - \hat{age}}{Cr} \times poids \times k \quad (1.1)$$

avec l'âge en année, le poids en kilo, le Cr étant la créatininémie en $\mu\text{mol}/L$ et k un coefficient dépendant du sexe (2,23 chez l'homme contre 1,03 chez la femme). Il existe d'autres variantes de cette formule permettant de calculer le DFG, et qui peuvent être plus adaptées selon l'individu.

Une personne souffrant d'anurie (diminution du volume de l'urine) ou au contraire de polyurie, de protéinurie (abondance de protéines dans les urines), d'une hématurie (présence de sang) ou de déséquilibres hydroélectrolytiques (liés aux ions dans le sang) peut signifier une pathologie rénale. Les reins peuvent être touchés par plusieurs pathologies touchant différentes parties du rein : artères, veines, glomérules ou tubules. Elles peuvent être primitives, ou secondaires c'est-à-dire provoquées par une autre pathologie, comme le diabète. L'hypertension artérielle est également un facteur aggravant. Dans les pathologies primitives on trouve surtout les glomérulonéphrites qui affectent les membranes du glomérule et les rendent plus perméables, notamment aux protéines. Enfin, on parle d'insuffisance rénale chronique lorsque les fonctions de filtration et en-

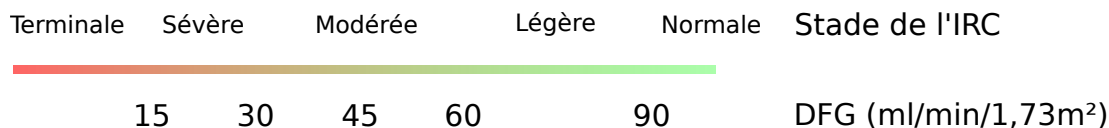


FIGURE 1.2 – Stades de l'insuffisance rénale chronique en fonction du débit de filtration glomérulaire. Le DFG tient compte de l'âge, du poids et du sexe du patient. Il existe plusieurs formules pour l'estimer. Pour une meilleure précision, le diagnostic doit également associer la protéinurie.

doocrinienne des reins s'altèrent progressivement et de façon irrémédiable.

1.2.2 L'insuffisance rénale chronique

1.2.2.1 L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est diagnostiquée lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, Figure 1.2. Il faut également l'associer à la protéinurie. En effet, plus cette dernière est élevée, plus le risque d'une dégradation rapide de l'état des reins est probable [cdc15]. Or, on estime qu'environ 5,7 millions de français sont touchés par des IRC [SCJ⁺16], il est donc nécessaire de pouvoir les diagnostiquer tôt pour pourvoir les traiter.

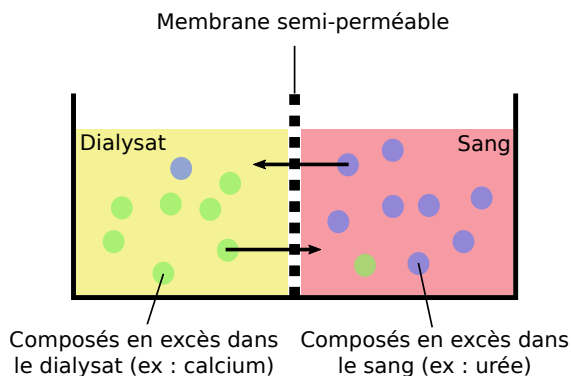
Les principaux leviers pour ralentir la progression des insuffisances rénales sont de maîtriser la protéinurie, et donc avoir un régime alimentaire adapté, et de limiter l'hypertension artérielle. Malheureusement, la dégradation du fonctionnement rénal est irréversible et le stade terminal de l'insuffisance rénale est déclaré lorsque le DFG passe en dessous de $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$. A ce stade, des mesures radicales doivent être prises pour assurer la survie du patient.

1.2.2.2 L'insuffisance rénale chronique terminale, la transplantation et la dialyse

Lorsque les reins ne filtrent plus suffisamment le sang de ses toxines, la transplantation rénale ou la dialyse sont les deux seuls traitements possibles. Il existe différentes sortes de dialyse. Toutes sont lourdes et très contraignantes mais certaines permettent au patient de mener une vie presque normale. Le principe général est d'utiliser une solution saline, le dialysat, et une membrane semi-perméable. Par des phénomènes de diffusion, par gradient de concentration, osmose et osmose inverse, les deux solutions vont échanger les différents composés et ainsi rétablir l'équilibre dans la composition du sang, Figure 1.3. L'eau, en excès dans le sang, est notamment éliminée par osmose inverse, due à la pression plus importante dans le sang que dans le dialysat. Le dialysat est une solution à base de bicarbonate de soude à laquelle d'autres composés sont ajoutés qui tiennent compte des besoins du patient. La teneur en calcium et en glucose apportée lors de l'hémodialyse peut ainsi varier.

La dialyse péritonéale est un exemple de dialyse. Un cathéter est placé dans l'ab-

Osmose (ou diffusion)



Osmose inverse (ou ultrafiltration)

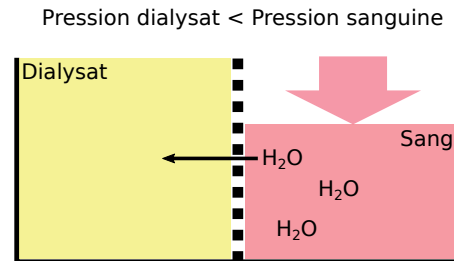


FIGURE 1.3 – Principes des échanges d'une dialyse. L'osmose repose sur les gradients de concentrations des différents composés dans le sang, et l'osmose inverse permet de forcer l'eau en trop dans le sang à passer dans le dialysat. Les mêmes phénomènes ont lieu dans les néphrons.

domen et le dialysat versé à l'intérieur. La cavité péritonéale qui entoure nos différents organes et qui est très vascularisée, fonctionne comme la membrane semi-perméable. Après quelques heures, il faut drainer le liquide hors de la cavité. Cette opération de remplissage/drainage peut être répétée plusieurs fois par jour. L'avantage de cette méthode est qu'elle peut être réalisée à domicile, cependant elle n'est utilisable qu'un temps car cela finit par abîmer la cavité péritonéale et le cathéter porté en permanence est une gêne et une porte d'entrée aux germes.

L'autre méthode de dialyse est l'hémodialyse. Le patient est ainsi branché à un appareil, le dialyseur, qui filtre son sang. Deux cathéters sont placés dans l'avant bras, Figure 1.4. Pour avoir un débit veineux suffisant, une opération chirurgicale est nécessaire pour réaliser une fistule artério-veineuse, c'est-à-dire faire dériver une artère dans une veine. La durée de la séance (environ quatre heures) dépend du poids accumulé par le patient. En effet celui-ci n'urinant plus, l'eau et les déchets s'accumulent dans l'organisme. Le patient, avant de débiter la séance de dialyse se pèse pour calculer la différence avec son poids nominal. Ce dernier ayant été déterminé avec le néphrologue. La séance de dialyse peut se faire à domicile ou dans un centre d'autodialyse. Pour les patients les plus affaiblis, cela se fait dans le service d'hémodialyse d'un centre hospitalier. Classiquement, trois séances d'hémodialyse par semaine sont nécessaires. Il existe aussi des programmes comprenant des séances d'hémodialyse plus courtes, mais plus fréquentes ou encore des dialyses quotidiennes qui durent toute la nuit. Les progrès de l'hémodialyse sont surtout liés à l'amélioration des hémodialyseurs et notamment les membranes servant de surface d'échange entre le sang et le dialysat. Palmer et al. ont par exemple montré qu'utiliser une membrane à haute perméabilité (c'est-à-dire laissant passer des gros solutés) permet de réduire les décès liés aux maladies cardiovasculaires et cardiaque chez les patients en hémodialyse [PRC⁺12]. Les pre-

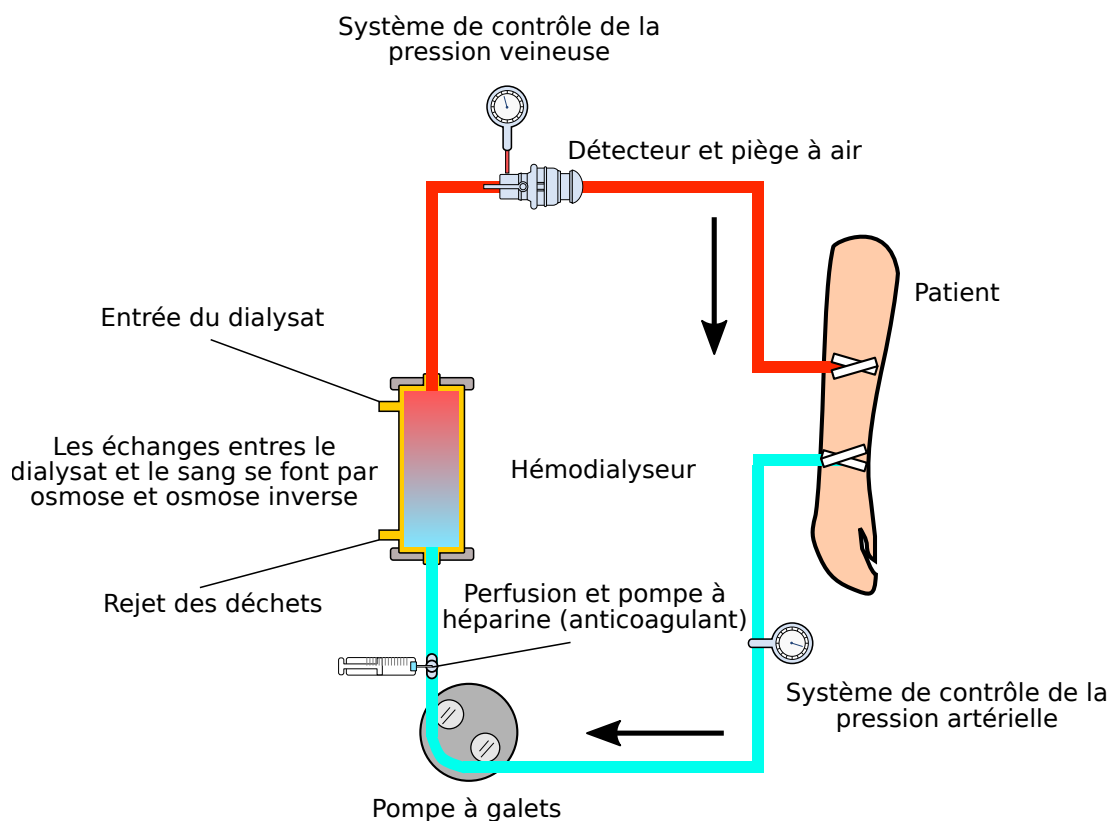


FIGURE 1.4 – Schéma de principe d'un appareil d'hémodialyse. A chaque séance, le patient est piqué à deux endroits dans sa fistule artério-veineuse. Le sang est pompé par une pompe à galet qui présente l'avantage de ne pas avoir d'élément en contact avec le sang autre que le tube, évitant ainsi la contamination du sang. De l'héparine est injectée pour empêcher la coagulation du sang.

mières membranes étaient faites à partir de dérivés de cellulose puis en polysulfone. Elles sont aujourd'hui composées de différents polymères synthétiques comme du polystyrene polyarylate, ce qui apporte de meilleures performances en terme de dialyse. Comme pour la composition du dialysat, la membrane du dialyseur doit tenir compte des besoins du patient.

Le coût de l'insuffisance rénale est très important. D'après le rapport de la cours des comptes, le coût total de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale terminale est de 3,8 milliards d'euros. Soit les budgets cumulés alloués à la culture et l'agriculture en France. Les coûts sont répartis entre les personnes recevant des greffes et la prise en charge de la dialyse. Ce dernier est le plus important, 3,1 milliards d'euros car il est continu et très lourd d'un point de vue logistique (ambulance, personnel hospitalier, machine) [cdc15]. En 2013, la prise en charge d'un patient en dialyse était en 2013 de 65 000 euros. Sur les 82 000 personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale, 45 000 sont en dialyse et 36 000 porteuses de greffon. Chaque année, environ 11 000 nouveaux patients sont traités pour Insuffisances Rénales Chroniques Terminales (IRCT), 10 000 en dialyse et 400 greffés. De plus, à cause du vieillissement de la

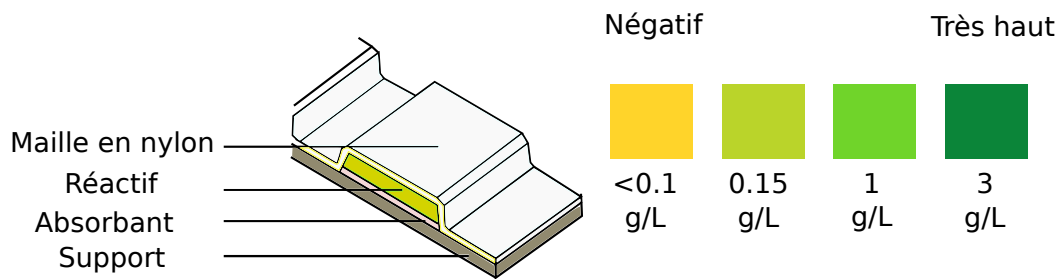


FIGURE 1.5 – Schéma d'une bandelette urinaire servant estimer la protéinurie. Les composés aminés dont font parties les protéines vont réagir avec les groupements hydroxyles du réactif. Cette déprotonation entraîne le changement de couleur, du jaune au vert.

population, ce nombre est en constante augmentation. Pour éviter d'arriver à ces extrémités que sont la transplantation et la dialyse, il est donc obligatoire d'avoir les moyens et les outils de diagnostic adéquats afin de repérer au plus tôt les personnes atteintes d'IRC et ainsi permettre de prendre les mesures adaptées pour ralentir la progression de la maladie.

1.2.3 Méthodes de diagnostic

Une première méthode de diagnostic est la bandelette urinaire. C'est un outil très simple et accessible pour estimer la protéinurie qui peut être un signe d'insuffisance rénale, Figure 1.5. Le réactif change de couleur, de jaune au vert lorsqu'il est déprotoné par des composés aminés. Cependant la mesure est peu fiable, et il y a beaucoup de faux positifs, notamment parce qu'une urine alcaline, avec un PH > 7 ou concentrée, peut faire réagir la bandelette. Chiad et al. ont estimé le taux de faux positifs à plus de 10 % dans le cadre d'une étude sur le dépistage par bandelette urinaire chez des sujets âgés [CGH⁺18]. Pour affiner la quantification, des appareils d'analyses de bandelettes peuvent être utilisés. La bandelette urinaire a également une date de péremption, due à la dégradation du réactif dans le temps. Dans tous les cas, aucun diagnostic définitif ne peut être donné sur le simple résultat d'une bandelette urinaire. Quand il y a suspicion de protéinurie, une récolte urinaire sur 24 heures est effectuée pour véritablement la quantifier. C'est une procédure plus contraignante car elle requiert l'envoi des échantillons en laboratoire et de garder l'urine dans un endroit frais. Enfin, la protéinurie ne signifie pas une pathologie grave du système urinaire. En fait, seuls 2 % des patients ayant de la protéinurie ont une pathologie grave [BG07].

Comme cela a été expliqué précédemment, l'indicateur permettant d'estimer l'état des reins est le débit de filtration glomérulaire. Celui-ci est fait à l'aide d'une prise de sang et peut être associé avec un échantillon d'urine. La prise de sang est une technique simple, rapide, fiable et éprouvée bien qu'invasive. L'analyse du sang est réalisée dans des laboratoires certifiés, en général, une journée suffit pour avoir les résultats. Le coût pour la sécurité sociale est d'environ une vingtaine d'euros.

Il est important de noter que le débit de filtration glomérulaire est une donnée esti-

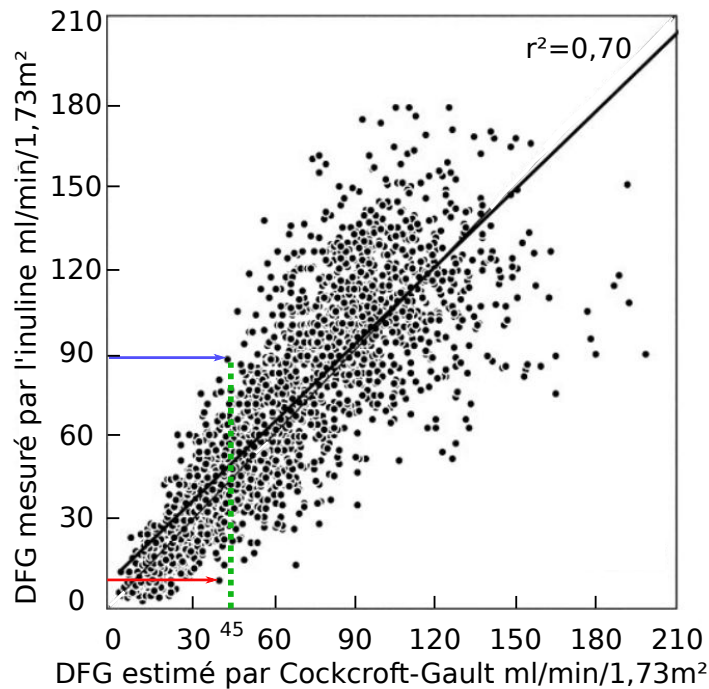


FIGURE 1.6 – Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault et celle mesurée par l'inuline. Tiré de [BMC⁺09]. Celle mesurée par l'inuline est beaucoup plus fiable mais plus complexe à mettre en oeuvre. Ainsi un DFG estimé à 45 ml/min/1,73² (IRC modérée) peut en fait être à 90 (normal) ou 15 (IRC terminale).

mée. Elle dépend d'une formule et peut donc varier, par exemple l'équation 1.1 estime le DFG selon la formule de Cockcroft et Gault. Pour justifier ce point, Botev et al. ont comparé le DFG estimé avec le DFG mesuré par l'inuline, Figure 1.6 [BMC⁺09]. L'inuline est un sucre non fabriqué par l'organisme et qui est filtré par le glomérule mais n'est pas réabsorbée ensuite (dans les tubules). Il permet donc une mesure très précise et fiable du DFG mais il est peu utilisé car il est plus complexe à mettre en oeuvre que la méthode classique (injection de l'inuline en intraveineuse puis prise de sang). On constate que cette estimation n'est pas totalement fiable, puisque le coefficient de détermination, r^2 qui quantifie la qualité de la régression linéaire est de 0,70, comme le montre la Figure 1.6. Dans les cas extrêmes, un DFG estimé par la formule de Cockcroft-Gault à 45 ml/min/1,73² correspondant au stade modéré d'une IRC peut en réalité être à 90 ml/min/1,73², et donc correspondant à des reins qui fonctionnent normalement ou au contraire à 15 ml/min/1,73² et à un stade terminal de la maladie. On se retrouve donc à deux extrémités de diagnostic possible pour un DFG mesuré. L'estimation du DFG sert également à suivre l'évolution du patient et de l'efficacité du traitement. La fréquence de ces contrôles dépend généralement du DFG et de l'état du patient.

La bandelette urinaire est donc une méthode simple permettant de donner une première indication, mais elle pèche par un grand nombre de faux positifs. Le test san-

guin permet notamment d'estimer le débit de filtration glomérulaire, il peut également souffrir d'un manque de précision outre son caractère invasif qui peut rebuter de nombreuses personnes. Pour améliorer le diagnostic, plusieurs pistes sont envisagées, comme trouver de nouveaux marqueurs dans le sang ou les urines [SZA⁺15][FGL⁺10]. Un autre fluide peut également servir à trouver des marqueurs cibles, c'est l'air exhalé. En effet ce dernier intéresse de nombreuses équipes de recherches pour le diagnostic de pathologies car il offre un gros avantage : récolter l'air exhalé n'est pas invasif. Pour faire du diagnostic de pathologies à partir de l'air exhalé il faut d'abord déterminer sa composition, comprendre les mécanismes expliquant ce mélange et enfin trouver quels sont les marqueurs intéressants pour la pathologie ciblée.

1.3 Air exhalé et pathologies

L'objectif est d'identifier les différents biomarqueurs de type composés organiques volatils (COV) ou non organiques, relevés dans l'haleine d'individus sains et de patients atteints d'insuffisance rénale chronique, ceci afin de cibler lesquels sont les plus courants et les plus intéressants pour un outil de diagnostic. Par définition, un composé organique est dit volatil si sa pression de vapeur saturante est supérieure à 0,01 kPa à 293,15 Kelvins (article 2, de la directive européenne 1993/13/CE).

Il n'existe pas de bases de données bien établies des composés organiques volatils dans l'haleine, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord il n'y a pas de protocole standard pour prélever les échantillons et ainsi éviter les aléas d'une contamination extérieure (par le matériel expérimental et l'air ambiant notamment)[PHK⁺99]. Chaque équipe de recherche utilise ses propres procédures, et ses propres méthodes pour être le plus proche de la réalité. Une autre raison, et non des moindres, est la complexité et la grande variabilité des espèces présentes. Un point important concerne également la

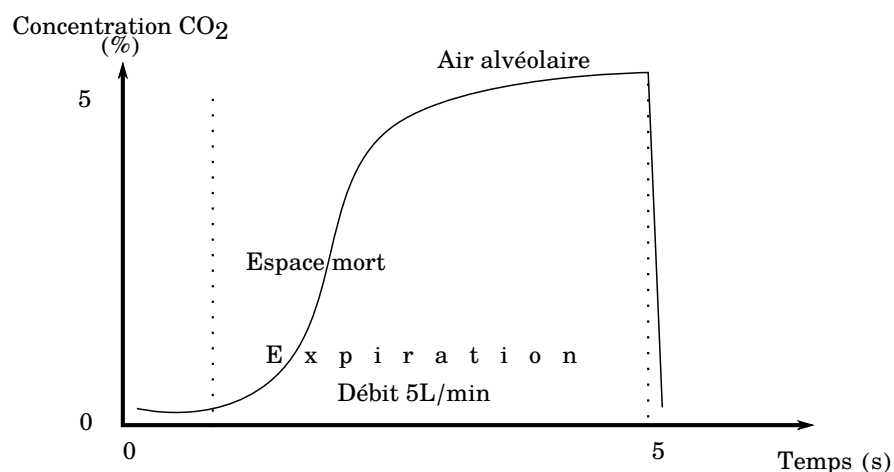


FIGURE 1.7 – L'évolution du taux de CO₂ dans l'air exhalé permet de séparer l'air mort de l'air alvéolaire. Ce dernier étant la fraction d'air qui échange des composés avec le sang, donc le plus intéressant.

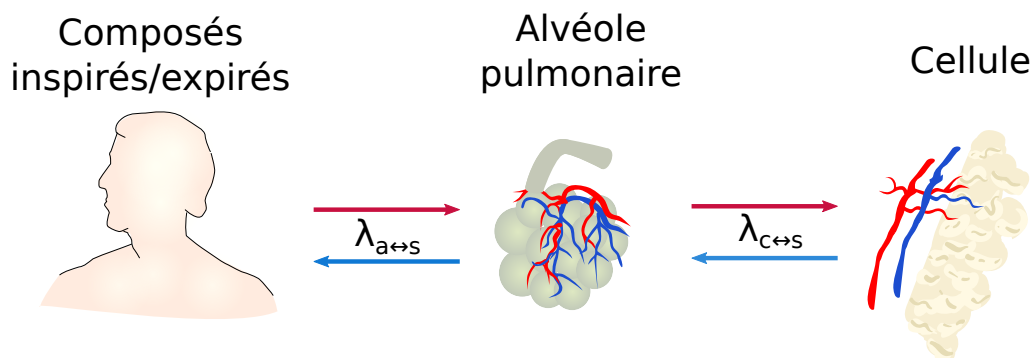


FIGURE 1.8 – Principe d'absorption et émission de composés dans notre organisme. Les coefficients $\lambda_{a\leftrightarrow s}$ et $\lambda_{c\leftrightarrow s}$ (sans unité) correspondent à la proportion des composés réussissant à traverser la barrière alvéolaire ou cellulaire [HBM⁺ 14].

fraction de l'air exhalé prélevée. La Figure 1.7 illustre l'évolution de cette fraction en fonction de la concentration en CO_2 lors d'une expiration. L'air alvéolaire est la seule partie intéressante (lorsque le taux de CO_2 atteint un palier) puisque c'est celle-ci qui est en contact avec le sang via les alvéoles.

Une des grandes difficultés réside dans le fait qu'il existe, d'une part, des composés présents en très grande quantité comme la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone, de l'ordre de plusieurs dizaines de milliers de partie par million (ppm), et d'autre part, de nombreux autres composés sous la barre de la partie par milliard (ppb). Concernant la variabilité, on retrouve plusieurs études faisant mention de 170 composés organiques volatils différents à plusieurs milliers, mais seulement 17 d'entre eux se retrouvent à chaque fois [CSP⁺ 15]. De plus, une grande variabilité peut être due à l'âge, au sexe, au fait d'être fumeur ou non, ou si l'individu a mangé ou bu avant le prélèvement.

Enfin, il faut faire une distinction entre les composés endogènes, c'est-à-dire produit dans et par l'organisme, et composés exogènes, présents dans l'air ambiant. Ce point est d'autant plus vrai lorsque l'air ambiant est un air d'intérieur, plus susceptible d'être pollué par des produits ménagers. Certains composés peuvent rentrer dans ces deux catégories, comme le dioxyde de carbone.

Les mécanismes d'émission et d'absorption des composés sont illustrés dans la Figure 1.8. Il existe différentes barrières ou filtres dans le chemin que suit un composé de l'air extérieur au lieu de production dans l'organisme (cellule, bactérie). Ainsi Haick et al. considèrent deux facteurs $\lambda_{a\leftrightarrow s}$ (sans unité, a pour alvéolaire et s pour sang) et $\lambda_{c\leftrightarrow s}$ (sans unité, c pour cellule et s pour sang) quantifiant la facilité ou non à un composé donné de traverser la barrière alvéolaire, donc de passer du sang à l'air, ou du sang à la cellule [HBM⁺ 14]. Cela signifie qu'on ne retrouve pas les mêmes proportions entre les niveaux de concentration des composés dans le sang et dans l'air exhalé. Par exemple, l'isoprène et l'acétone sont deux composés que l'on trouve à des concentrations proches dans l'exhalât (entre 100 ppb et 500 ppb). Cependant l'acétone est présente en bien plus grande quantité dans le sang, d'au moins trois ordres de grandeur que l'isoprène. Ce dernier composé est en effet bien plus volatile et moins soluble dans le sang, ce qui fait que la grande majorité passe à travers les alvéoles. Il est donc

nécessaire de lister les différents biomarqueurs existants chez les individus sains pour pouvoir comparer ces marqueurs à des individus atteints de pathologies mais également pour repérer quels marqueurs pourraient par la suite interférer avec le système de mesure. En effet, s'il s'avérait que l'un de ces marqueurs existait, il pourrait masquer un autre composé cible, caractéristique d'une maladie. Cette première étude permettra donc de réaliser le cahier des charges du système de mesure.

1.3.1 Composition de l'air exhalé

Les biomarqueurs contenus dans le sang finissent donc par se retrouver dans l'air expiré grâce aux échanges gazeux situés dans les alvéoles pulmonaires.

Les mécanismes à l'origine de l'émission de composés organiques volatils ne sont pas encore totalement connus [PCC⁺03][HBM⁺14], cependant l'origine de certaines familles de composés peut être retracée. Les hydrocarbures, comme les alcanes, sont issues de la destruction des lipides par des oxydants, comme les radicaux libres[HBM⁺14]. C'est un phénomène naturel qui peut être accentué par une maladie ou par l'environnement. Les amines, comme l'ammoniac, sont des produits dégradés des protéines dans les intestins [TSS06a]. Elles sont normalement transformées dans le foie en urée, puis évacuées dans les urines.

Pour distinguer les biomarqueurs d'un individu sain d'un individu malade, il faut avoir connaissance de la composition normale ou standard de l'air que l'on expire. Cette première étape est déjà en soi compliquée car cette composition peut varier assez fortement d'un individu à l'autre. La Figure 1.9 montre ainsi que le nombre de composés différents détectés dans l'haleine est variable d'un individu à l'autre, entre 140 et 240 composés différents selon les individus [PHK⁺99]. De plus, la composition de départ de l'air inspiré va dépendre du lieu où l'on se trouve. Celui-ci peut être plus ou moins pollué par différentes sources d'émissions comme par exemple des produits d'entretien, ou des complexes industriels aux alentours.

Le Tableau 1.1 liste les composés que l'on retrouve dans l'air expiré chez un individu sain. L'eau, le dioxyde de carbone sont les composés majoritaires, présents à plusieurs dizaines de milliers de ppm. Ensuite, il y a quelques composés à des concentrations relativement importantes (plusieurs centaines de ppb) comme l'ammoniac, l'acétone et le méthanol. Ces composés sont présents chez tous les individus.

Il y a également plusieurs centaines d'autres COVs dans l'air expiré, ils sont cependant dans des ordres de concentrations beaucoup plus faibles, de quelques ppb ou moins [PHK⁺99] :

- benzenemethanol, dimethyl,
- ethene, tetrachloro
- benzene, (1 méthyllethenyl)
- naphtalene.

Plusieurs études ont montré que la concentration en ammoniac augmente avec l'âge, que la concentration en acétone augmente après un effort physique, et que la

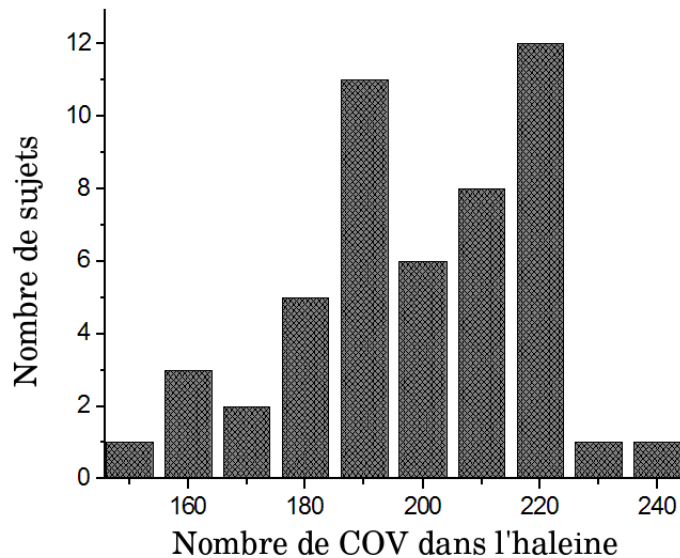


FIGURE 1.9 – Variation du nombre de composés différents retrouvés dans l'air exhalé sur un échantillon de 50 personnes [PHK⁺99]. Le nombre même de composés différents retrouvés est très variable selon les personnes, de 140 à 240 composés.

concentration d'isoprène est supérieure chez les hommes par rapport aux femmes [TSS06b][BAP⁺09]. En revanche, Diskin et al. ont montré que la composition pour un individu donné restait la même dans une période de plusieurs semaines [DIS03]. Ils ont mesuré pendant trente jours les concentrations dans l'air exhalé en ammoniac, acétone, isoprène et éthanol de cinq individus. On constate ainsi une distribution des concentrations qui suivent une loi normale avec un coefficient de variation (rapport entre l'écart type et la moyenne) de 0,3. La composition est donc stable sur une durée d'un mois bien qu'elle évolue lentement au fil des années. Cette stabilité de la composition est importante puisque cela signifie que l'on peut ajuster un système de mesure pour un individu sans avoir à le calibrer trop fréquemment.

1.3.2 Influence des pathologies sur l'air exhalé

Dans cette partie, plusieurs termes statistiques sont utilisés. En effet, pour déterminer si un marqueur que l'on retrouve dans l'air exhalé est intéressant, il faut pouvoir le quantifier selon certains critères. Ces outils statistiques se sont à l'origine développés pour les applications radar. Le Tableau 1.2 présente ainsi les différents termes utilisés dans le cas où un marqueur est testé sous l'hypothèse "ce marqueur signifie que l'individu est malade".

De ces différents résultats, on peut en déduire deux caractéristiques du marqueur correspondant pour une maladie donnée :

- la sensibilité (ou valeur prédictive positive), qui correspond à la présence de ce

Composé	Moyenne	Variabilité	Référence
Vapeur d'eau	> 90%	-	-
Dioxyde de carbone	40 000 ppm	-	-
Ammoniac	833 ppb	248 ppb à 2935 ppb (augmente avec l'âge)	[TSS06b]
Acetone	500 ppb	400 ppb à 900 ppb	[TSS06b]
Methanol	450 ppb	$\sigma=200$ ppb	[TSS06a]
Ethanol	196 ppb	$\sigma=244$ ppb	[TSS06a]
Isoprene	118 ppb	$\sigma=68$ ppb	[BAP ⁺ 09]
acetaldehyde(ethanal)	24 ppb	$\sigma=17$ ppb	[PHK ⁺ 99]
Propanol	18 ppb	0 à 135 ppb	[TSS06a]

Tableau 1.1 – Principaux composés de l'haleine et leurs concentrations typiques chez un individu sain. Certains composés comme l'ammoniac voient leur concentration augmenter avec l'âge.

	Malade	Sain
Présence du marqueur	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Absence du marqueur	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

Tableau 1.2 – Définition de ce que sont vrai positif, faux positif, vrai négatif et faux négatif sous l'hypothèse "le marqueur signifie que l'individu est malade".

biomarqueur chez les malades :

$$\frac{VP}{VP + FN} \quad (1.2)$$

— la spécificité (ou valeur prédictive négative), qui correspond à l'absence de ce biomarqueur chez les individus sains :

$$\frac{VN}{VN + FP} \quad (1.3)$$

La sensibilité correspond à la proportion du ou des composés ciblés que l'on retrouve chez les patients atteints de la pathologie. La spécificité correspond elle, au fait de retrouver le ou les composés chez les personnes atteintes de la pathologie uniquement.

La plupart des pathologies ont des répercussions complexes sur la composition de l'air expiré des individus. Si on peut associer un composé fortement corrélé à certaines pathologies par exemple l'acétone pour le diabète (forte sensibilité de l'acétone pour le diabète), d'autres n'ont pas un seul et unique biomarqueur, c'est le fait de retrouver un mélange de COVs qui trahit la présence d'une maladie ce qui est le cas par exemple du cancer du poumon. Les conséquences de certaines pathologies sont bien connues et les incidences sur l'air exhalé bien comprises. C'est le cas par exemple du diabète et de l'acétone cités plus haut. Une personne atteinte de diabète de type 1 ne produit plus d'insuline rendant impossible l'absorption du glucose par les cellules de l'organisme.

COVs (concentration)	Nb patients /contrôles	Sensibilité /spécificité	Référence
Cancer du poumon			
1-octene	72/10	86/88	[PHB ⁺ 12]
isoprene (81,5 ppb), acetone (458,7 ppb), methanol (118,5 ppb)	285/472	52,0/100	[BAP ⁺ 09]
isoprene, pentane, heptane, octane, styrene	36/50	72,2/93,6	[PCC ⁺ 05]
formaldehyde (7 ppb) Isopropanol(244 ppb)	17/170	54/99	[WSM ⁺ 07]
pentanal,hexanal, nonanal, octanal	12/12	75/95,5	[FLSM10]
2-hexanone, 3-heptanone ; 2,2,4-Trimethyl-hexane	12/4	100/80	[BKT ⁺ 13]
Cancer du sein			
undecane, dodecane, tridecane, tetradecane, pentadecane, D-limonene	54/204	78,5/88,3	[PCS ⁺ 10]
hexanal (3,75 ppb), heptanal (3,22 ppb), octanal (3,39 ppb), nonanal (2,49 ppb)	17/24	72,7/91,7	[LPL ⁺ 14]
Cancer colorectal			
1,3-dimethylbenzene, 1,2-pentadiene Cyclohexane, Methyl cyclohexane 4-methyloctane, decanal	37/41	86/83	[ADLP ⁺ 13]
Cancer gastrique			
2-Propenenitrile(4ppb), 2-Butoxy-ethanol (9ppb) Furfural(2ppb)	37/61	89/90	[XBI ⁺ 13]
Parkinson			
Styrene 4-methyloctane 1-methyl-2-(1-methylethyl)-benzene	15/12	70/100	[TSI ⁺ 12]
Alzheimer			
Styrene 4-methyloctane 1-methyl-2-(1-methylethyl)-benzene	30/12	93/75	[TSI ⁺ 12]

Tableau 1.3 – Composés de l'air exhalé étudiés pour différentes pathologies. Une grande partie des études (80 % dans ce tableau avec des études prises au hasard) se focalisent sur les cancers, bien que d'autres pathologies sont étudiées.

Pour trouver de l'énergie, l'organisme se met à brûler des graisses provoquant une augmentation de corps cétoniques, c'est l'acidocétose. L'acétone augmente donc et se retrouve en plus grande concentration dans l'air exhalé.

Pour les cancers en général, le mécanisme principal responsable des émissions de COVs est la peroxydation des lipides [HBM⁺14]. En effet, le développement des cellules cancéreuses s'accompagne d'une altération de certaines protéines qui dérivent en espèces chimiques oxygénées fortement oxydatives (radicaux libres, ions oxygénés et peroxydes). Ces derniers entraînent la peroxydation des membranes cellulaires et la production d'alcane, d'aldéhydes et de composés aromatiques (toluène, benzène).

Le Tableau 1.3 présente ainsi quelques études qui se sont intéressées à la composition de l'air exhalé en fonction de différentes pathologies. Par exemple, pour l'étude de Broza sur le cancer du poumon, les composés 2-hexanone, 3-heptanone et 2,2,4-Trimethyl-hexane se retrouvent dans 100 % des patients atteints du cancer du poumon (sensibilité de 100 %) mais on retrouve également ces composés dans une certaine proportion de personnes saines (spécificité de 80%)[BKT⁺13]. Bien que les résultats affichés sur la précision de diagnostic à l'aide du ou des composés ciblés soient très bonnes, il faut noter le nombre faible de patients et de contrôles dans les études (quelques dizaines). Dans certains cas, ce sont plutôt les concentrations des composés qui donnent une indication sur la pathologie plutôt que leur nature elle-même [BAP⁺09]. Les pathologies étudiées sont diverses, Alzheimer, Parkinson et surtout cancers [TSI⁺12] [PHB⁺12][BKT⁺13]. Les études portant sur l'analyse de la composition de l'air exhalé par les patients atteints d'IRC sont relativement peu nombreuses comparées à d'autres pathologies comme les cancers du poumon [FLSM10] [DNMM⁺03] [FSM⁺08]. Cela s'explique évidemment par la difficulté de diagnostiquer les cancers et par leur létalité à court terme. En effet, pour détecter précocement un cancer, il faut généralement réaliser un examen radiologique puis une biopsie pour pouvoir s'assurer du diagnostic. Or ces examens sont rarement effectués sans raison évidente. Cependant, comme il a été démontré précédemment, un outil de diagnostic non invasif et fiable serait un apport indéniable tant pour les cancers que pour les IRCs.

1.3.3 Influence des maladies rénales sur l'air exhalé

1.3.3.1 Les marqueurs des insuffisances rénales

Du fait du rôle de filtre sanguin, le rein a un rôle direct sur la composition du sang. Comme le sang échange des composés avec l'air via les alvéoles pulmonaires, on peut donc intuitivement prévoir que les insuffisances rénales chroniques auront un impact sur la composition de l'air exhalé. Et en effet, plusieurs études ont montré que les IRCs modifiaient la composition de l'air exhalé [GPFS⁺13] [DSS97][MNT⁺12].

Le Tableau 1.4 référence les différents marqueurs ciblés pour les insuffisances rénales. La triméthylamine et l'ammoniac par exemple sont deux composés étudiés par Grabowska et Davies [GPFS⁺13] [DSS97]. On peut ici soulever un premier problème. Il y a au moins cent fois plus d'ammoniac que de triméthylamine dans l'air expiré, or ce dernier peut présenter plus d'intérêt que l'ammoniac pour un diagnostic. En effet, Gra-

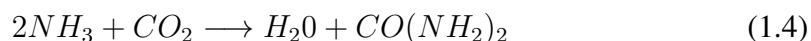
Pathologie	Composés	Concentration	Référence
IRC	Triméthylamine	33 ppb	[GPFS ⁺ 13]
IRC	Ammoniac	4,8 ppm	[DSS97]
Stade d'IRC	Ethylène glycol, l'acétoïne 2-butanone	-	[MNT ⁺ 12][HM13]
IRCT	Monoxyde d'azote	39 ppb	[MHK ⁺ 99]
Stade d'IRC	Ammoniac	556 ppb	[OTH ⁺ 17]

Tableau 1.4 – Biomarqueurs dans l'haleine de patients atteints de maladies rénales.

bowska et al. ont montré une corrélation entre la concentration de triméthylamine et le DFG [GPFS⁺13]. Il faut cependant préciser que le faible nombre de patients, 23, limite la portée des résultats. Dans tous les cas, il faut donc que la méthode de mesure choisie permette de distinguer l'ammoniac et l'un de ses dérivés, la triméthylamine. D'autres études s'intéressent à d'autres marqueurs que l'ammoniac et ses dérivés. Haick et al. ont développé un outil pour détecter et suivre la progression des insuffisances rénales chroniques : l'éthylène glycol et l'acétoïne ainsi que le 2-butanone sont les trois marqueurs ciblés pour suivre la progression de la pathologie [HM13]. Le monoxyde d'azote est un autre marqueur ciblé par Matsumoto et al. [MHK⁺99]. Le composé qui revient le plus souvent est cependant l'ammoniac, et est ciblé par plusieurs études pour faire du diagnostic d'IRC [DSS97] [BHSK16][GKC⁺16][OTH⁺17].

1.3.3.2 L'ammoniac

L'ammoniac est produit naturellement à différents endroits de l'organisme. Il provient d'abord de la dégradation des protéines dans notre système digestif, il est également produit dans les muscles et dans les reins pour maintenir l'équilibre acido-basique [Wal14][SS18][BHSK16]. Dans le sang, l'ammoniac est principalement présent sous sa forme aqueuse NH_4^+ . L'ammoniac étant neurotoxique, il est éliminé par le foie qui le transforme en urée ($CO(NH_2)_2$). L'urée est ensuite évacuée par les reins. Cette transformation (cycle de l'urée) se déroule en plusieurs étapes et fait intervenir divers enzymes mais la réaction simplifiée de cette transformation peut être résumée comme ceci :



La concentration d'ammoniac expirée est en moyenne de 4880 ppb (de 820 ppb à 14700 ppb) chez un patient dont les reins présentent des dysfonctionnements majeurs [DSS97]. Obermeier et al. ont constaté que l'ammoniac est le composé le plus intéressant parmi sept autres composés ciblés dont la méthylamine, le pentanal, l'heptanal et l'acétone pour faire une détection, même précoce, des IRC [OTH⁺17]. Il est d'ailleurs possible de se servir de l'ammoniac et de la triméthylamine pour contrôler le bon déroulement d'une dialyse [EPS⁺11]. Comme le montre la Figure 1.10, la concentration en ammoniac pendant la dialyse baisse continuellement pour approcher des valeurs

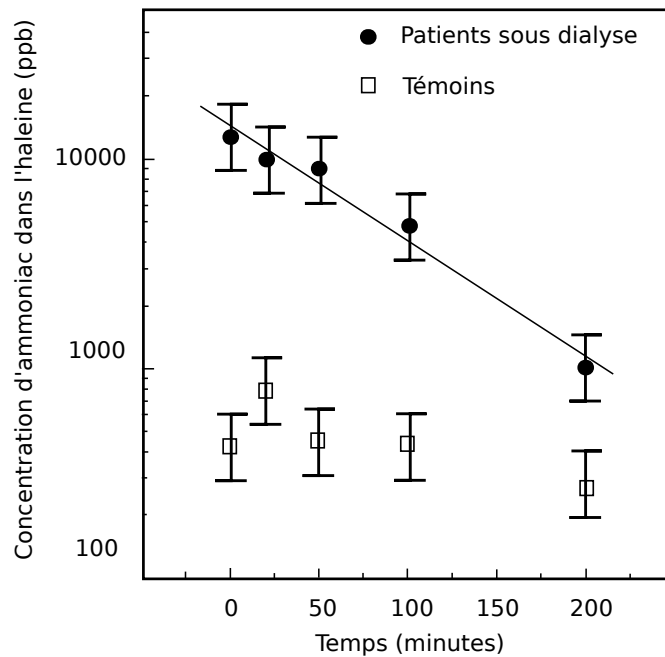


FIGURE 1.10 – Evolution de la concentration d'ammoniac dans l'haleine pendant la dialyse. Figure reproduite de [DSS97]. La concentration d'ammoniac, très élevée avant la dialyse, diminue pendant la dialyse, jusqu'à retrouver des niveaux de concentration proche de personne saine (1 ppm).

que l'on retrouve chez les individus sains. La concentration est en début de dialyse d'environ 10 ppm pour arriver trois heures plus tard à 1 ppm.

Spanel et al. ont émis plusieurs recommandations quant à l'utilisation de l'ammoniac dans le diagnostic de pathologies. D'abord la concentration en ammoniac est supérieure lorsque l'air exhalé provient de la bouche et non du nez. Smith et al. ont mesuré que chez un individu sain, la moyenne était de 885 ppb pour la concentration dans l'air exhalé par la bouche et de seulement 110 ppb quand il provient du nez [SWPS08]. Cela vient du fait que l'urée qui est également présente dans la salive, est dégradée par l'action d'enzymes et de bactéries et produit de l'ammoniac. La réaction inverse de l'équation 1.4 se réalise. La concentration d'ammoniac dans l'air exhalé par le nez est donc plus proche de sa concentration dans le sang (en tenant compte du coefficient $\lambda_{a \leftrightarrow s}$). Cependant, en cas d'insuffisance rénale, la concentration en urée dans le sang augmente, car moins bien exfiltré par les reins, et donc augmente dans la salive. L'ammoniac augmente d'autant plus dans l'air exhalé. Spanel et al. mettent également en garde car l'ammoniac peut également provenir d'une infection bactérienne. Il faut donc considérer différemment la concentration d'ammoniac mesurée si celui ci provient du nez ou de la bouche.

L'ammoniac semble donc insuffisant à lui tout seul comme marqueur pour détecter des insuffisances rénales chroniques. De plus, l'augmentation de la concentration en ammoniac dans l'air exhalé peut également provenir d'un dysfonctionnement hépatique, ou d'une infection bactérienne. Cependant ce marqueur reste intéressant et

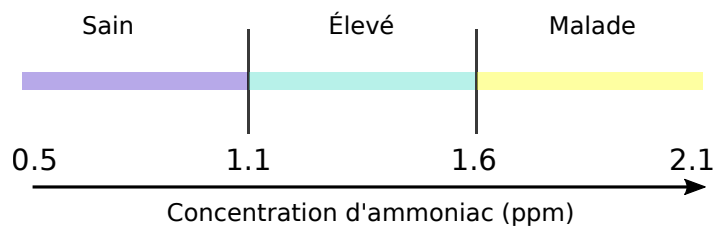


FIGURE 1.11 – Plages de concentration d'ammoniac et états clinique associés. Ces plages de concentrations sont utilisées tout au long de cette thèse.

permet de lancer de premières études de faisabilité d'un dispositif de diagnostic d'insuffisances rénales chroniques.

La Figure 1.11 définit les plages de concentrations qui seront associées dans la suite de cette thèse à un état clinique. Bien qu'elles ne soient pas exactes d'un point de vue diagnostic (car l'ammoniac n'est pas suffisant), ces concentrations permettent de dimensionner le système de mesure.

1.4 Conclusion

Dans ce premier chapitre, l'importance vitale des reins pour notre organisme a été expliquée. Les insuffisances rénales chroniques sont des pathologies graves puisqu'elles **altèrent de manière irréversible leur bon fonctionnement**. La progression de cette maladie peut être fortement ralentie avec un traitement adapté et une modification du mode de vie. Il faut donc être **diagnostiqué le plus tôt possible**. Bien que des méthodes simples existent, comme les prises de sang ou les analyses d'urines, il est nécessaire de trouver des méthodes d'aide au diagnostic à la fois confortables pour le patient et fiables. Comme les reins assurent la filtration de notre organisme, lorsque ceux-ci fonctionnent moins bien, certains composés se retrouvent en plus grande concentration dans le sang. Les mécanismes d'échanges au niveau des alvéoles pulmonaires font qu'une partie de ceux-ci se retrouvent dans l'**air exhalé**. Ce dernier est un mélange complexe, variable selon les individus, composé de plusieurs centaines de composés, de natures et de concentrations très différentes. Plusieurs composés, dont l'**ammoniac**, vont voir leur concentration augmenter à cause d'une insuffisance rénale. Il faut donc pouvoir mesurer la concentration d'ammoniac, tout en ayant la possibilité de mesurer d'autres composés. Le but du prochain chapitre est donc de trouver les **méthodes d'analyses et de quantifications** qui permettraient d'être utilisées en tant qu'outil d'aide au diagnostic précoce d'insuffisances rénales.

Chapitre 2

Méthodes d'analyse et de quantification de composés volatils.

2.1 Introduction

Dans ce chapitre, une présentation des différents **moyens et outils techniques pour analyser et quantifier un mélange gazeux est formulée**. L'ammoniac est un premier composé ciblé car il est un des marqueurs intéressants pour détecter les insuffisances rénales chroniques. Des **méthodes spectrométriques aux capteurs de gaz**, les avantages et inconvénients de chacune des techniques d'analyses sont détaillées. Pour pouvoir comparer les méthodes plusieurs paramètres seront comparés :

- La **limite de détection** du dispositif et la **spécificité** pour un composé donné.
- Le **coût** de production et de maintenance du dispositif.
- La **facilité** d'utilisation dont l'encombrement, la portabilité et le niveau de formation requis pour l'utiliser.

Une méthode est particulièrement étudiée, car présentant le meilleur compromis de ces différents paramètres avec un potentiel **efficacité/compacité important, le nez électronique**. Comparable dans le principe à un nez biologique, l'utilisation d'une matrice de capteurs associée à des algorithmes de classification permet d'avoir un système d'analyse de gaz complexes très intéressant. Néanmoins, **plusieurs verrous liés à la problématique du diagnostic** par nez électronique sont identifiés, et posent les jalons de la suite de cette thèse.

2.2 Cahier des charges

L'objectif est ce chapitre est de sélectionner la méthode la plus adaptée à la mesure de concentrations de composés dans l'air exhalé, et notamment l'ammoniac. Cette méthode doit être la base d'un dispositif de mesure qui soit à la fois, fiable, portable et peu onéreux. Pour quantifier ces paramètres et comparer les méthodes d'analyse sur une même base le Tableau 2.1 détaille le cahier des charges qui sera utilisé tout au long de ce chapitre.

LOD Ammoniac	Autres composés	Encombrement	Temps d'analyse	Coût	Prise en main
100 ppb	Oui	Portable <1 kg	Temps réel	<100 euros	Sans formation spécialisée

Tableau 2.1 – Cahier des charges du dispositif de mesure. La prise en main correspond au niveau de formation requis pour utiliser l'appareil. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de détecter la présence d'autres composés et d'en mesurer la concentration.

2.3 Méthodes spectrométriques

2.3.1 Généralités

La conception du spectromètre est intimement liée avec les avancées sur la compréhension de l'atome. À la fin du XIX^{ème} siècle, alors que Eugen Goldstein observe des rayons "canaux" ou anodiques dans une lampe à décharge, Figure 2.1a, Wilhelm Wien et J.J. Thomson constatent qu'un champ électrique ou magnétique pouvait les faire dévier, Figure 2.1b. Cette déviation dépendait de la charge mais aussi de la masse du composé. Cette observation a permis à Thomson de prouver qu'il existait pour un même élément chimique plusieurs masses possibles, Figure 2.1c, les isotopes.

Les bases modernes du spectromètre ont ensuite été posées en 1918 par Dempster et Aston. Pour pouvoir analyser et identifier la composition d'un échantillon, un appareil basé sur la spectrométrie de masse se découpe en plusieurs parties, trois ou quatre si l'on ajoute un séparateur en début de chaîne.

L'identification en elle-même est réalisée par le spectromètre de masse qui reçoit en entrée les échantillons sous forme d'un gaz ionisé. L'identification est faite en mesurant donc le rapport masse sur charge électrique m/z . Pour réaliser cette identification, il y a d'abord l'analyseur qui sépare les ions, et le détecteur qui convertit un courant ionique en courant électrique. En amont de ces deux parties se trouve donc la source d'ions. Cette dernière est importante puisque c'est elle qui va conditionner la vitesse d'échantillonnage, la phase de l'échantillon (solide, liquide ou gazeux) et la nature de celui-ci, Figure 2.2. Un séparateur d'éléments peut également être associé pour pouvoir mesurer des échantillons complexes contenant plusieurs éléments chimiques. En effet, l'un des inconvénients d'une identification par le rapport m/z est que plusieurs composés peuvent en avoir un identique. Il existe donc d'autres stratégies pour séparer les éléments et qui ne dépendent pas du ratio masse sur charge. Les méthodes spectrométriques détaillées par la suite sont donc des combinaisons différentes de l'association source d'ions et spectromètre de masse qui ont chacune des intérêts dans l'analyse de composés présents dans l'air exhalé.

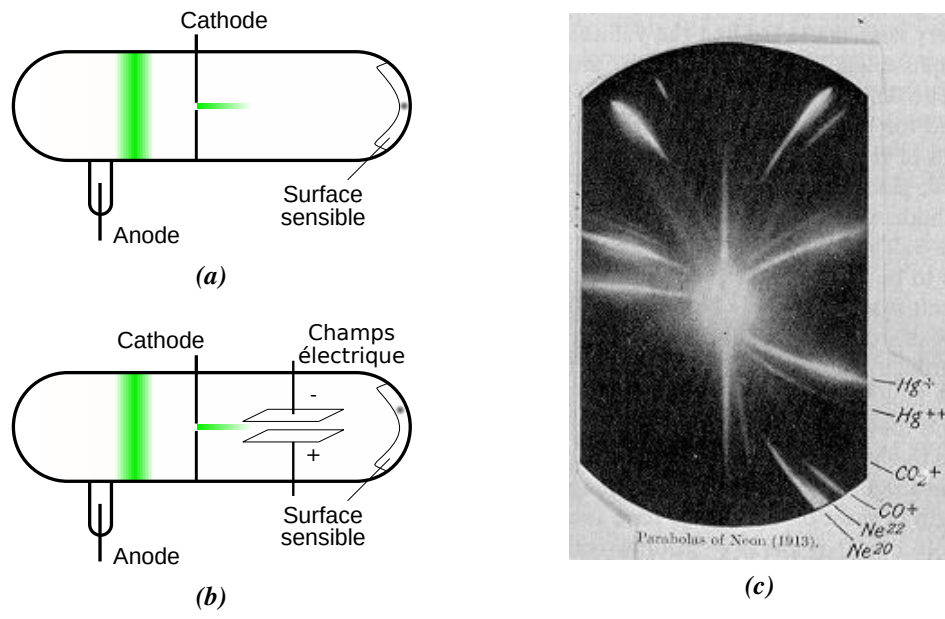


FIGURE 2.1 – (a) Illustration des rayons canaux ou anodiques observés par Goldstein dans une lampe à décharge. La cathode étant percée, les ions positifs s'écrasent sur la surface sensible. Par la suite (b) J.J Thomson a modifié le système et a observé qu'un champs électrique déviait la trace laissée par le rayon. Cela lui a permis de découvrir les isotopes. (c) La photo illustre les traces laissées par deux isotopes du néon, la déviation dépend en effet de la masse et de la charge électrique.

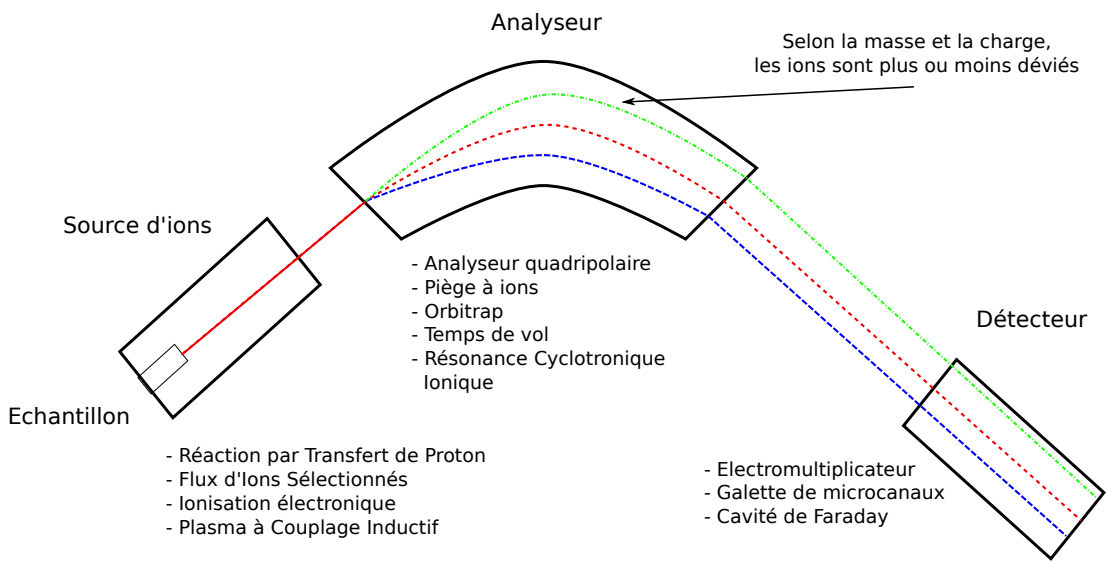


FIGURE 2.2 – Structure d'un spectromètre de masse. Des exemples de techniques sont présentées pour chaque partie.

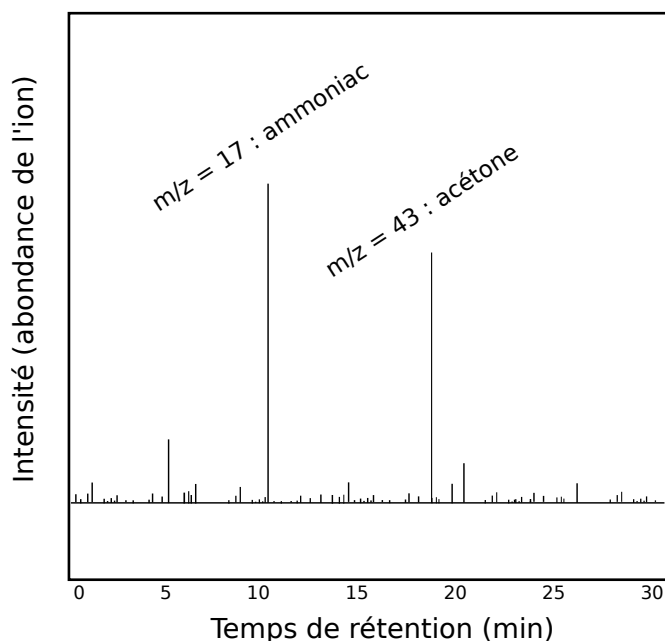


FIGURE 2.3 – Résultat typique d'un GC-MS, appelé chromatogramme. Le temps de rétention associé au spectromètre permet d'identifier et de quantifier l'ion et donc le composé.

2.3.2 Chromatographie en phase Gazeuse et Spectromètre de Masse (GC-MS)

La chromatographie en phase gazeuse est une technique très utilisée que ce soit dans le domaine industriel ou de la recherche car elle offre la possibilité d'identifier des mélanges complexes à des concentrations de l'ordre du ppb, voir ppt, en concentrant les échantillons. Le principe est de séparer les constituants de l'échantillon en le faisant rentrer dans une colonne. La colonne est longue de plusieurs mètres et remplie d'une substance appelée "phase stationnaire". Cette dernière permet de séparer l'échantillon à cause de l'affinité différente qu'il existe entre les différentes molécules et la phase stationnaire. L'échantillon est entraîné dans la colonne à l'aide un gaz vecteur, cela peut être de l'hélium, de l'argon ou diazote. À la sortie de la colonne, les composés ayant le moins d'affinité avec la phase stationnaire sortent en premier et sont détectés en premier par le spectromètre de masse. Un chromatogramme permet donc de visualiser les composants et leur abondance dans l'échantillon en fonction du temps d'échappement de la colonne, appelé temps de rétention, Figure 2.3. En combinant temps de rétention et le rapport m/z , il est possible d'identifier et de quantifier précisément des échantillons complexes.

Certains GC-MS sont transportables pour des analyses de terrain, mais restent encombrants, Figure 2.4. Ils sont cependant intéressants dans le cas de l'analyse de l'air exhalé puisqu'ils sont précis et couvrent un spectre large de composés. C'est d'ailleurs pourquoi l'outil de prédilection était le GC-MS lors des premières études portant sur la mesure des composés dans l'air exhalé, notamment celles réalisées par Phillips dans la

fin des années 90 [PHK⁺99][PCC⁺03]. En revanche leur utilisation n'est pas simple et requiert de solides bases en chimie analytique. Un autre inconvénient, c'est qu'il est nécessaire de passer par un intermédiaire entre l'air exhalé et la colonne, on ne peut pas souffler directement à l'intérieur. Généralement, des tubes d'absorbants sont utilisés pour concentrer les composés. Ces tubes contiennent des matériaux absorbants comme le Tenax, le Carboxen ou Carboxen qui ont un pouvoir d'absorption variable en fonction de la nature des composés, selon leurs tailles, qu'ils soient polaires ou apolaires. Cela peut donc fausser la représentation de la composition de l'air exhalé [GRPG11]. Enfin, un inconvénient important est la durée totale pour analyser un échantillon. Entre l'échantillonnage, le temps de rétention puis de détection, et enfin l'analyse des résultats, il faut compter au moins une heure de temps.

2.3.3 Réaction par transfert de proton et Spectromètre de Masse (PTR-MS)

Un composé M est ionisé chimiquement par un transfert de proton en utilisant des ions hydronium selon la réaction suivante :



Ce transfert de proton n'est possible que si l'affinité protonique du composé M est supérieure à celle de l'eau, ce qui est le cas pour la plupart des composés organiques volatils. Cette technique est donc adaptée à l'analyse de COVs. Comparé au GC-MS, le Réaction par transfert de proton (PTR)-MS présentent plusieurs avantages. Le premier



FIGURE 2.4 – Photo d'un GC-MS. Le bécher en bas à droite donne une idée des dimensions d'un tel appareil.

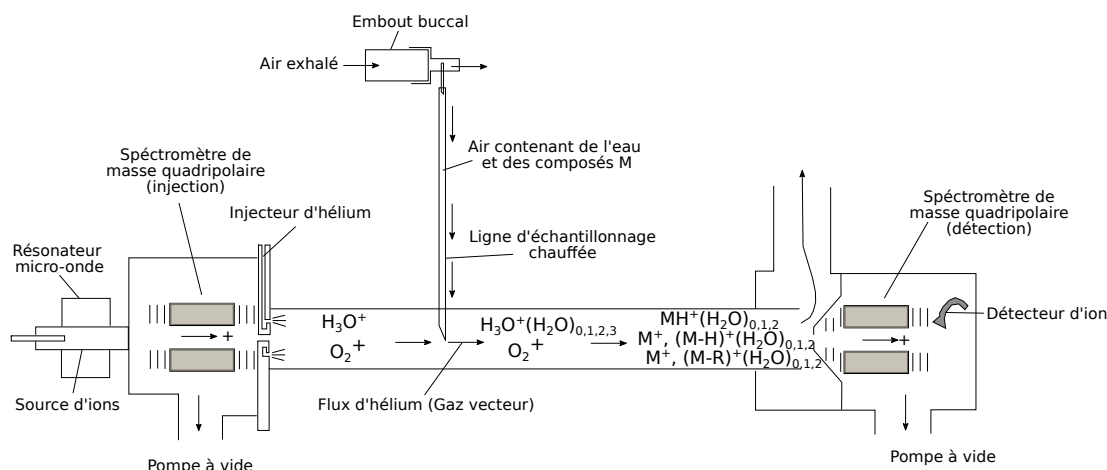


FIGURE 2.5 – Schéma de principe du SIFT-MS. Le patient peut souffler directement dans l'appareil. Figure reproduite de [SS96].

est qu'il est plus sensible, et descend à des concentrations de l'ordre du ppt sans avoir besoin de pré-concentrer les échantillons. De plus, il permet de faire des mesures en temps réel de l'air de patients, grâce à des temps de réponses très courts (de l'ordre de la centaine de millisecondes). Cette méthode de mesure a donc été utilisée par plusieurs équipes de recherche travaillant sur l'air expiré [MAL⁺13][BAP⁺09][WSM⁺07]. Par exemple, Morisco et al. ont utilisé un PTR-MS pour séparer des individus sains de patients atteints de cirrhose [MAL⁺13]. En ciblant douze COVs à des concentrations de quelques ppbs ou inférieures au ppb, ils obtiennent une sensibilité de 83 % et une spécificité de 86 %. L'inconvénient de cette méthode est qu'il n'est pas possible de distinguer les molécules ayant le même ratio m/z .

Les PTR-MS restent des appareils complexes et encombrants. Le PTR-MS 300 du fabricant Ionicon pèse 80 kg et coûte plusieurs milliers d'euros.

2.3.4 Flux d'ions sélectionnés et Spectromètre de Masse (SIFT-MS)

Ce spectromètre a été développé par Spanel et Smith dans le but précis d'analyser l'air expiré [SS96]. Ainsi l'échantillonnage n'est pas réalisé à travers l'intermédiaire de tubes d'absorbants mais en expirant directement dans l'appareil, comme pour le PTR-MS. Le tube reliant l'embout à l'appareil est chauffé pour éviter la condensation de l'eau et la perte de composés. Comme le décrit la Figure 2.5, lorsque la personne souffle, l'air est transporté par de l'hélium dans un tube et les différents composés de l'air subissent une ionisation chimique par exemple par des ions hydroniums et des ions dioxygènes. L'intérêt d'utiliser ces deux ions est de pouvoir étendre le spectre de composés détectables sans interagir avec les composés principaux de l'air comme l'azote et le dioxygène.

Cette méthode est donc très appréciée pour analyser l'air expiré, et on la retrouve dans de nombreuses études [TSS06a][SS18][EPS⁺11][DIS03][HZC⁺14]. Ainsi Ha-

nouneh et al. ont réussi à identifier, grâce au SIFT-MS, six composés à des concentrations inférieures au ppb pour faire du diagnostic de maladies liées au foie [HZC⁺14].

2.3.5 Discussion

Il existe d'autres techniques de spectrométrie de masse mais les trois présentées plus haut sont les plus utilisées car les plus adaptées à la détection de composés dans l'air exhalé. La spectrométrie de masse permet de détecter et de quantifier des composés variés avec une limite de détection inférieure au ppb. Le SIFT-MS a même été développé pour l'adapter à l'analyse de l'air exhalé. C'est donc l'appareil de mesure idéal pour de la recherche. Cependant, il souffre de plusieurs inconvénients qui le rendent difficilement transposable en un outil de diagnostic portable, accessible en utilisation quotidienne pour un praticien. D'abord la taille et l'encombrement du dispositif sont problématiques dans l'optique de pouvoir l'utiliser dans des cabinets médicaux ou même à domicile. Ils pèsent plusieurs dizaines de kilos, sont très chers et compliqués à utiliser. Ces appareils nécessitent en sus une maintenance régulière. Ces caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2.2.

Des tentatives sont faites pour réduire l'encombrement et le coût de ces dispositifs. Owlstone Medical est une entreprise qui conçoit des analyseurs et des détecteurs de COVs dans l'haleine. Ils proposent ainsi l'ensemble des éléments nécessaires pour mesurer des composés dans l'air exhalé. D'abord un système de prélèvement composé d'un masque qui remplit des tubes d'absorbants. Ensuite, un spectromètre, le Lonestar, capable de détecter un large spectre de COVs. L'appareil est effectivement de taille plus réduite (équivalent à une tour d'ordinateur) mais l'analyse n'est pas faite en temps réel et ils proposent d'ajouter une colonne de chromatographie pour améliorer la précision. Enfin l'ensemble du dispositif coûte plus de 10 000 euros. Il est donc nécessaire de se tourner vers d'autres méthodes d'analyse et de quantification de composés pour obtenir un outil de diagnostic fiable, portable et accessible comme les capteurs de gaz.

LOD Ammoniac	Autres composés	Encombrement	Temps d'analyse	Coût	Prise en main
< ppb	Oui	>1 m ³ >30 kg	Temps réel (pour le SIFT)	>100 k\$	Formation spécialisée

Tableau 2.2 – Récapitulatif des caractéristiques des systèmes de mesure par méthodes spectrométriques. Seul le SIFT-MS est capable de faire des mesures temps réel. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de mesurer en même temps plusieurs autres composés.

2.4 Système de mesure par capteur de gaz

2.4.1 Généralités

Un capteur est composé d'un transducteur et d'une partie conditionnement. Le transducteur transforme une information physique appelée mesurande, dans notre cas, une concentration de gaz en une autre information physique, comme un signal électrique ou optique. Dans son ensemble, le capteur peut être caractérisé par plusieurs paramètres :

- la sensibilité correspond à la variation du signal renvoyée par le capteur par rapport à la variation de la concentration de gaz ciblé. Cette sensibilité est rarement linéaire et est limitée à ses extremums.
- La sélectivité est la capacité d'un capteur à ne réagir qu'au composé dont il est le détecteur. Les autres composés, appelés interférents perturbent la qualité de la mesure. Aucun capteur de gaz n'est parfaitement sélectif.
- La stabilité correspond à la dérive de la réponse du capteur au cours du temps. Le vieillissement ou des conditions d'utilisations inadéquates du capteur font que sa valeur de base peut évoluer ainsi que sa sensibilité se dégrader au cours du temps.
- Le temps de réponse caractérise le temps de montée du capteur, généralement le temps que met la réponse du capteur à atteindre 90% de sa valeur finale. Ce paramètre peut être déterminant pour une application médicale qui exige du temps réel.
- La limite de détection correspond à la plus petite concentration de gaz produisant une variation de signal mesurable.

Il faut ajouter à ces caractéristiques, la reproductibilité technologique, c'est-à-dire la capacité de fabriquer en grande série des capteurs ayant les mêmes réponses. Les capteurs présentés par la suite seront donc étudiés et comparés selon ces critères.

2.4.2 Les capteurs à détection par photo-ionisation

Le principe du capteur à photo-ionisation est d'utiliser une lampe émettant des photons suffisamment énergétiques pour ioniser les composés ciblés. En appliquant un champ électrique, les ions ainsi formés produisent un courant électrique proportionnel à la concentration du composé. Comme le composé ne pourra être ionisé que si l'énergie du photon incident est supérieure ou égale à l'énergie de ionisation du composé, il est possible de déplacer le spectre de détection en faisant varier cette énergie [HMP95]. Par exemple, une lampe à argon qui permet d'émettre des photons de l'ordre de 11,7 eV permet de détecter plus de composés qu'une lampe à Krypton (10,6 eV). Ce dernier est cependant plus utilisé car le gaz a une durée de vie plus importante. Cette technologie de capteur de gaz est très utilisée pour les applications de détection de polluants dans l'atmosphère car la limite de détection est très basse, de l'ordre du ppb [SG17]. Ces capteurs sont cependant peu utilisés pour des outils de mesure compacts car leur taille est importante (plusieurs dizaines de cm^3) du fait de la nécessité d'une lampe à

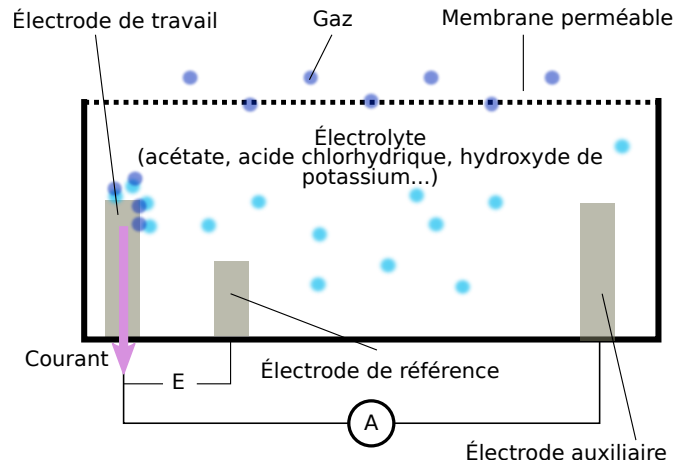


FIGURE 2.6 – Schéma de principe d'un capteur électrochimique.

UV [LLE⁺16]. Par exemple, le capteur PID DSO250 pour détecter l'isobutylène pèse 220 g pour un diamètre de 5 cm et une hauteur de 5 cm. De plus, il a un temps de préchauffage de 20 minutes.

2.4.3 Les capteurs électrochimiques

Le principe du capteur électrochimique, également appelé ampérométrique est d'utiliser un électrolyte qui réagit avec le gaz et de mesurer le courant produit. Pour cela, une membrane semi-perméable permet au gaz de se diffuser dans l'électrolyte, Figure 2.6. Ce dernier peut être liquide ou solide. Une réaction d'oxydoréduction se produit au niveau de l'électrode de travail. Le courant est mesuré entre cette électrode et l'électrode auxiliaire. Une troisième électrode de référence sert à maintenir un point de mesure à un potentiel constant étant donné que cette électrode n'intervient pas dans la réaction d'oxydoréduction, aucun courant ne circule donc à travers cette électrode [BCTS97]. La mesure du courant permet de déterminer la concentration du gaz. Cette technologie permet d'avoir des limites de détection de l'ordre de la centaine de ppb pour l'ammoniac mais aussi pour les aldéhydes.

De plus, l'avantage est de pouvoir obtenir une bonne sélectivité en choisissant l'électrolyte adéquat [CBS92]. Utiliser un acide, comme l'acide acétique ou phosphorique permet de détecter l'ammoniac. Malgré la consommation de l'électrolyte, ces capteurs ont de bonnes durées de vie (plusieurs années) mais dérivent beaucoup dans le temps et sont relativement volumineux (plusieurs dizaines de centimètres cube).

2.4.4 Les capteurs à oxydes métalliques semi-conducteurs

Les capteurs à oxydes métalliques semi-conducteurs (MOX) sont de type résistif. En fonction de s'il est de type N, excès d'électron, ou de type P, excès de trou, le semi-conducteur échange ses charges avec son environnement par des interactions de chimisorption [SMSY01]. L'oxygène joue un rôle clé dans ces réactions, Figure 2.7. En effet, l'oxygène contenu dans l'oxyde métallique, ainsi qu'à la surface de l'oxyde

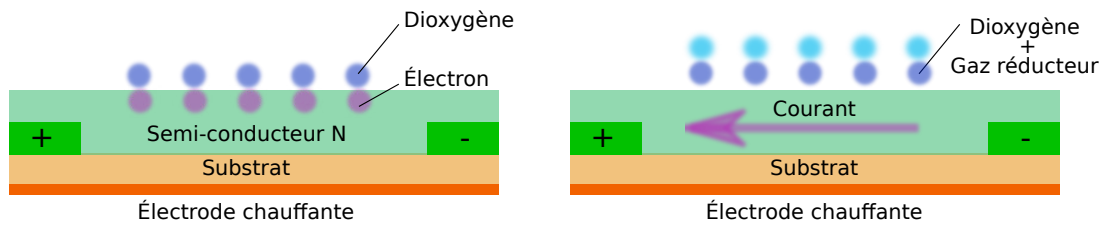


FIGURE 2.7 – Schéma d'un capteur MOX de type N. Le dioxygène est chimisorbé à la surface du semi-conducteur et sa quantité dépend de la température de chauffe. L'oxygène est ensuite réduit par des composés réducteurs comme l'ammoniac libérant les électrons dans le semi-conducteur.

sont les sites privilégiés des réactions. Lorsque l'oxygène est réduit par un gaz réducteur comme l'ammoniac, cela libère des charges dans le matériau, modifiant ainsi la conductivité. Pour qu'ils fonctionnent, les capteurs MOX doivent être préchauffés à plusieurs centaines de degrés et parfois plusieurs heures en avance, ce qui en font des capteurs qui consomment beaucoup de puissance et d'énergie, 833 mW pour le capteur d'ammoniac TGS826 de chez Figaro. Le chauffage est indissociable des capteurs à oxydes métalliques à cause de l'interaction entre la couche sensible, l'oxygène contenu dans le matériau et le gaz. Or à des températures élevées, l'oxygène de l'air s'adsorbe plus dans le matériau et forme des ions qui interagissent mieux avec le gaz. Il est d'ailleurs possible de moduler la température de chauffe pour faire varier la sensibilité du capteur.

Les capteurs à oxydes métalliques sont les capteurs de gaz les plus utilisés dans les systèmes domestiques et industriels, de par leurs coûts réduits, leurs sensibilités et leurs facilités d'intégrations. Ils sont en effet utilisés dans diverses applications, les éthylomètres, détecteurs d'incendie, de gaz toxique et même de mauvaise haleine, Tableau 2.3. Les plages de concentrations sont les données constructeurs, en pratique, il est possible de détecter des concentrations encore plus faibles (de la centaine de ppb).

Référence du capteur	Composés cibles	Plage de détection
TGS826	Ammoniac	30-300 ppm
TGS832-A00	Halocarbone	10-1000 ppm
TGS2600	Ethanol	1-30 ppm
TGS2602	H2S, toluène	1-30 ppm
TGS2620	Alcools	50-5000 ppm
AS-MLV-P2	CO, butane, ethane	10-10000 ppm
CCS801	Toluene, ethanol, CO	10-400ppm
MQ-135	Ammoniac, Benzene, alcools	10-1000 ppm
MQ-135	Toluène, acétone, ethanol	5-500 ppm

Tableau 2.3 – Capteurs à oxydes métalliques de la société Figaro. Les plages de détection sont celles fournies par le constructeur.

En fonction du semi-conducteur, il est donc possible de détecter différents composés. Gouma et al. ont ainsi développé un capteur à l'aide d'une céramique semi-conductrice permettant de détecter des concentration d'ammoniac d'au moins 50 ppb [GKY⁺10]. Le trioxyde de tungstène (WO₃) est un autre oxyde métallique très utilisé pour la détection de différents gaz : toluène, éthanol, H₂S, NO, acétone [SWB16].

Des capteurs à oxydes d'étain dopés avec différents éléments (or, palladium, platine) ont également été utilisés dans des capteurs pour diagnostiquer le cancer du poumon [IMT⁺16]. En ciblant le nonanal, l'acide propanoïque et l'acétoïne ils obtiennent une sensibilité de seulement 13,4%, mais comparable à celle obtenue par une chromatographie en phase gazeuse pour ces mêmes composés.

Ces capteurs de tailles réduites (quelques mm^2 pour la surface sensible) permettent donc de détecter un certain nombre de composés avec des limites de détection basses, c'est pourquoi ils sont des candidats intéressants dans l'optique d'un outil de diagnostic portable. Ils souffrent cependant d'une sensibilité à l'humidité, d'une consommation d'énergie élevée ainsi que de dérives importantes au cours du temps.

2.4.5 Capteur à Micro Balance à Quartz (QMB)

La microbalance à quartz est composée de deux électrodes enserrant un quartz et d'une surface sensible qui réagit avec le composé cible, Figure 2.8. Le quartz est un matériau piézoélectrique qui se déforme lorsqu'on lui applique un champ électrique. Le principe du capteur consiste donc à mesurer le décalage en fréquence du quartz. La mesure de la fréquence de résonance est donnée par l'équation suivante :

$$f_0 = \sqrt{\frac{\mu_q}{\rho_q}} / 2t_q \quad (2.2)$$

Avec ρ_q la densité du cristal, t_q son épaisseur et μ_q le module de cisaillement qui est une grandeur physique intrinsèque du quartz. La mesure est ensuite déduite du décalage en fréquence donnée par l'équation suivante :

$$\Delta_f = \frac{-2\Delta_m f_0^2}{\sqrt{\rho_p \mu_q}} \quad (2.3)$$

Avec Δ_m la variation de masse. Une micro-balance à quartz peut également être modélisée électriquement par une inductance L_1 , une capacité C_1 et une résistance R_1 en série, le tout en parallèle d'une autre capacité C_0 , Figure 2.8. Ce modèle est le modèle Butterworth Van Dyke. La capacité C_0 est la capacité formée par les deux électrodes. L_1 correspond à l'inertie liée à la masse déplacée, C_1 à l'énergie stockée pendant l'oscillation et R_1 à l'énergie dissipée pendant l'oscillation. Ainsi la modification de la fréquence est liée à la variation d'inductance.

La micro-balance à quartz a d'abord été développée pour mesurer des masses très faibles notamment en biologie pour étudier les cellules ou les interactions moléculaires [GWH93]. Désormais elles sont également étudiées pour en faire des capteurs de gaz. Kikuchi et al. ont développé un capteur d'ammoniac QMB en utilisant de la zéolithe

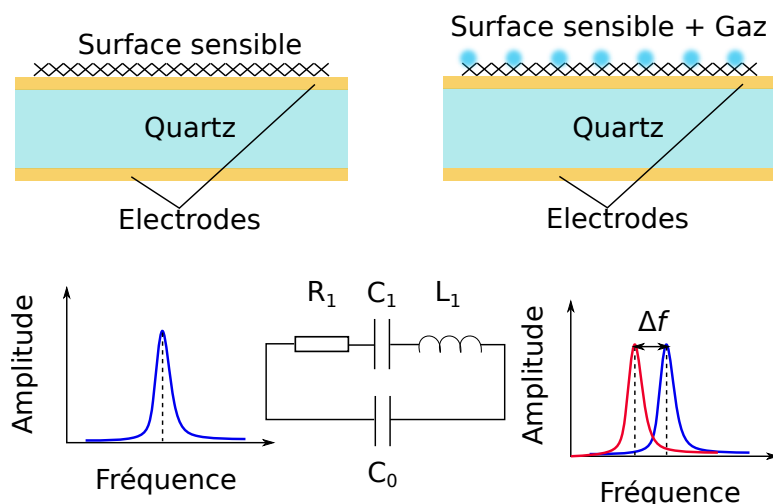


FIGURE 2.8 – Schéma d'un capteur à micro-balance à quartz. Le schéma électrique équivalent est également proposé. La mesure est déduite du décalage en fréquence du capteur.

[KOS04]. La limite de détection est de l'ordre du ppm mais la sensibilité décroît fortement avec l'humidité. Di Natale et al. ont également fonctionnalisé avec différents porphyrines des QMB. Le but étant de détecter plusieurs COVs dont l'éthanol, le toluène et le pentanol, les capteurs sont non-spécifiques. Ils répondent donc tous plus ou moins à ces composés mais avec des limites de détection élevées de plusieurs dizaines de ppm [DNPM⁺00][DNMM⁺03][PDNCD⁺99]. Plus récemment ils ont également utilisés une matrice de capteurs QMB pour discriminer des patients sains et atteints de cancer du poumon avec une précision de 90 % [CSP⁺15].

2.4.6 Capteur à onde acoustiques de surface (SAW)

Les capteurs à onde acoustique de surface (SAW) sont un autre type de capteur basé sur la mesure de fréquence. Dans ce cas, une onde acoustique est émise à l'aide d'un premier transducteur interdigité et traverse le substrat piézoélectrique pour ensuite être retransformé en signal électrique par effet piézoélectrique avec un second transducteur. L'onde acoustique émise est donc modifiée, en amplitude, fréquence ou phase par le milieu qu'elle traverse [PTPH18]. Le matériau piézoélectrique est fonctionnalisé par différents matériaux comme pour les QMB, soit avec des polymères ou des oxydes métalliques ce qui leur permet de détecter une large gamme de composés, dont l'ammoniac. Le décalage en fréquence indique ensuite la concentration de gaz. Ces capteurs ont plusieurs autres avantages, ils peuvent être miniaturisés (quelques cm^2 voire mm^2) et avoir une faible consommation. Les SAW sont historiquement utilisés pour des applications de filtrage et d'oscillateurs électroniques dans les émetteurs/récepteurs RF mais Wohltjen a ensuite utilisé ce principe pour détecter des gaz en les fonctionnalisant avec du poly-isoprène et du polyméthylmethacrylate [Woh84]. Plus récemment, Tang et al. ont développé un capteur SAW fonctionnalisé avec du dioxyde de Titane et

ayant une limite de détection inférieure au ppm pour l'ammoniac [TAL⁺18]. Ils sont donc très étudiés car prometteurs pour des applications de détection de gaz. L'inconvénient principal réside dans leur sensibilité à l'humidité et leur plus grande complexité dans la conception et le conditionnement.

2.4.7 Capteur à polymères conducteurs intrinsèques

2.4.7.1 Généralités

Un polymère est un assemblage d'une même molécule se répétant un grand nombre de fois et formant une macro-molécule. Les polymères qu'ils soient naturels ou synthétiques n'étaient connus que comme des isolants. Les polymères conducteurs intrinsèques (Polymère conducteur intrinsèque (ICP)) n'ont été découverts que dans la seconde moitié du XX^{eme} siècle par les travaux de MacDiarmid, Shirakawa et Heeger et récompensés par le prix Nobel en 2000. Un matériau n'est conducteur que s'il possède des charges libres, trous, électrons ou ions, permettant la circulation d'un courant. Dans les ICP, ces charges peuvent avoir pour origine la structure même du polymère, en alternant des liaisons covalentes simples et doubles, comme pour des liaisons carbone-carbone dans le polyacétylène, ou des liaisons chimiques particulières, carbone-azote ou carbone-soufre. Les charges peuvent également venir de la présence de doublets libres sur certains atomes, comme dans le polypyrrole. Ils existent de nombreuses structures d'ICP mais peu d'entre elles sont suffisamment conductrices ou stables pour avoir une réelle utilité [Wal03]. Le Tableau 2.4 donne quelques exemples d'ICP.

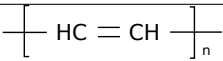
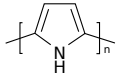
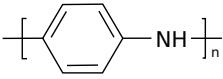
Nom	Structure	Intérêt
Polyacétylène		Premier ICP découvert
Polypyrrole		Électronique organique
Polyaniline		Capteur de gaz

Tableau 2.4 – Exemples de polymères conducteurs intrinsèques.

Parmi tous ces polymères la polyaniline est celui ayant le plus d'intérêt dans son utilisation en tant que surface sensible pour un capteur [HCK13]. En effet, la polyaniline peut passer d'un état isolant à conducteur par oxydo-réduction comme pour les autres ICP mais aussi par réaction acide base, ce qui est utile pour détecter l'ammoniac.

2.4.7.2 La polyaniline

Les propriétés conductrices de la polyaniline sont liées au nombre de porteurs de charge correspondants à l'azote cation radicalaire (NH⁺) sur le polymère, qui sont de charge positive. Cet atome d'azote est le site où a lieu la réaction avec certains composés notamment l'ammoniac [WBC⁺11]. Ce dernier possède un doublet non liant fortement électro-négatif qui présente une bonne affinité électronique avec le NH⁺ (équation

2.4).



Cette réaction est un phénomène d'adsorption puisqu'il y a réaction en surface avec l'ammoniac. Il peut également y avoir des phénomènes d'absorption et de diffusion (selon l'épaisseur de la couche du matériau sensible) lorsque les composés pénètrent dans le matériau. Cette absorption peut agir d'une autre manière sur la conductivité et sur la réponse du capteur, en modifiant par exemple la disposition de la polyaniline dans la matrice. Certains capteurs à base de polyaniline peuvent avoir des réponses de plusieurs heures voire jours due à ce phénomène de diffusion [WRP⁺17]. L'adsorption provoque la déprotonation de la polyaniline et entraîne donc une baisse de sa conductivité. Le dopage est une façon d'augmenter le nombre de porteurs de charge et donc sa conductivité et sa sensibilité. La méthode de synthèse, la morphologie, et la façon dont est répartie la polyaniline sont autant de paramètres qui vont jouer sur la réponse du capteur. Mérian et al. ont réalisé un capteur à l'aide d'un composite polyaniline et polyuréthane permettant d'obtenir une limite de détection de l'ammoniac de 7 ppb [MRZ⁺14]. Dans ce dernier cas cependant, le capteur n'avait pas été testé dans des conditions correspondants à celles de l'air exhalé. Hibbard et al. ont au contraire testé un capteur dont la polyaniline a été "imprimé" sur des électrodes et ont injecté un mélange de plusieurs composés et de l'humidité [HCK13]. Néanmoins les expositions devaient durer dix minutes pour quantifier correctement les concentrations d'ammoniac. La polyaniline présente quelques désavantages, comme la plupart des autres capteurs, notamment la sensibilité à l'humidité et la variabilité des réponses [WRP⁺17].

2.4.8 Autres technologies de capteurs

Dans les autres technologies de capteurs, qui sont surtout au stade de la recherche, on retrouve les chemoresistors qui sont des composites à base de graphène, de nanotubes de carbone ou de nanoparticules métalliques. Ces derniers sont ensuite fonctionnalisés, c'est-à-dire que différentes molécules sont greffées à leurs surfaces dans le but d'interagir avec les composés ciblés.

L'équipe de recherche du professeur Haick de l'université de Technion en Israël développe différents capteurs chemoresistors dans le but précis du diagnostic de pathologies. Ils utilisent des nanoparticules d'or qu'ils fonctionnalisent en déposant différents composés organiques ou non organiques à leur surface, par exemple le dodecanethiol et le butanethiol [PTA⁺09][KLP⁺15]. Ces composés ont des propriétés de donneurs ou receveurs d'électrons différentes afin de faire varier les interactions avec de nombreux composés organiques volatils, et ainsi avoir un ensemble de capteurs plus ou moins sensibles. Les mécanismes qui expliquent l'augmentation ou la diminution de la résistance sont principalement due à la variation de la distance entre les nanoparticules. En effet lorsque les nanoparticules adsorbent des composés, il y a un effet de gonflement. Le déplacement des charges entre chaque nanoparticule qui se produit par effet tunnel, se fait donc moins bien, augmentant ainsi la résistance. Ces capteurs peuvent être réa-

lisés sur des surfaces de quelques mm^2 . L'autre avantage majeur de ces capteurs est la limite de détection qui est de l'ordre de quelques ppb.

Le même principe de fonctionnaliser des nanocomposites conducteurs est utilisé avec des nanotubes de carbone [PTH08]. Des matériaux organiques non polymériques comme le tricosane et le pentadécane ont permis à la même équipe de recherche de discriminer des haleines de patients sains de patients malades de cancers du poumon. Ils étaient obligés en revanche d'assécher les prélèvements (humidité relative de 1 %) pour que cela fonctionne. Une autre technique utilisant des polymères (PMMA, PLA) pour fonctionnaliser des nanotubes de carbone donnent des capteurs moins sensibles à l'humidité [CCF13]. Cependant, les limites de détection sont trop élevées, quelques ppm pour être utilisées dans le cas de l'analyse de l'air exhalé.

Tan et al. ont récemment développé un capteur dont la surface sensible est de la poudre de carbone dans une matrice de tetracosane [TYL16]. Ce dernier est un alcanes et présente une bonne affinité électronique avec les autres alcanes. En revanche il n'a aucune sensibilité à l'eau ni à d'autres molécules polaires présentes dans l'haleine comme l'éthanol. Ce capteur a uniquement été utilisé pour mesurer les quantités d'alcanes (de 20 ppb à 800 ppm) dans l'air expiré pour diagnostiquer le cancer du poumon. Ils arrivent à une spécificité et une sensibilité de 88 % et 83,3 %. Ces capteurs présentent donc un avantage sur les autres capteurs nanocomposites, les patients peuvent souffler directement sur le capteur sans filtrer l'humidité ni concentrer l'air exhalé. Un inconvénient important des capteurs de type chemoresistors est le manque de répétabilité dans leur fabrication.

2.4.9 Discussion

Tous les capteurs décrits dans cette partie ont leurs avantages et inconvénients. Le Tableau 2.5 permet de comparer les caractéristiques des principales technologies de capteurs. Pour pouvoir les comparer sur un pied d'égalité, ce sont les capteurs d'ammoniac qui sont présentées dans le tableau. Que ce soit des problèmes de sensibilités à l'humidité, de dérives, de répétabilité due à des variations dans la fabrication, il est impossible de trouver le capteur idéal. Les capteurs par photoionisation sont ceux qui offrent une grande stabilité de réponse dans le temps, mais ils ne peuvent pas être intégrés dans un système de mesure portable et bas coût, notamment à cause de la taille relativement importante (plusieurs dizaines de cm^3). Au contraire les technologies de type MOX, chemiresistor, QMB ou SAW sont tout à fait adaptées à une intégration car très petits (quelques mm^3), de plus ils peuvent être fonctionnalisés différemment permettant de disposer d'un large spectre de composés en échange d'une spécificité moindre. Leur principal inconvénient réside dans la dérive des réponses au cours du temps. Ce même problème concerne les capteurs à base de polyaniline. Ces derniers sont cependant intéressants car outre leur coût très faible, ils sont très spécifiques à l'ammoniac. Or ce dernier composé est un marqueur cible des insuffisances rénales chroniques.

Pour pouvoir palier à ces inconvénients, une solution envisageable consiste à utili-

Techno	LOD Ammoniac	Autres composés	Encombrement	Temps de réponse	Coût
PhotoIo	1 ppb	Oui	$> 10 \text{ cm}^3$	20 min	$> 10 \$$
ElectroCh	200 ppb	Oui	$> 10 \text{ cm}^3$	5 min	$> 10 \$$
MOX	100 ppb	Oui	mm^3	sec	qq\$
PANI	20 ppb	Non	mm^3	min	$< 1 \$$
QMB	1 ppb	Oui	mm^3	sec	qq\$
SAW	1 ppm	Oui	mm^3	sec	qq\$
ChemiR	100 ppb	Oui	mm^3	min	$< 1 \$$

Tableau 2.5 – Comparaison des différentes technologies de capteurs pour la détection d’ammoniac. Tableau en parti reproduit de [KLM19]. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu’il est possible de mesurer en même temps plusieurs autres composés.

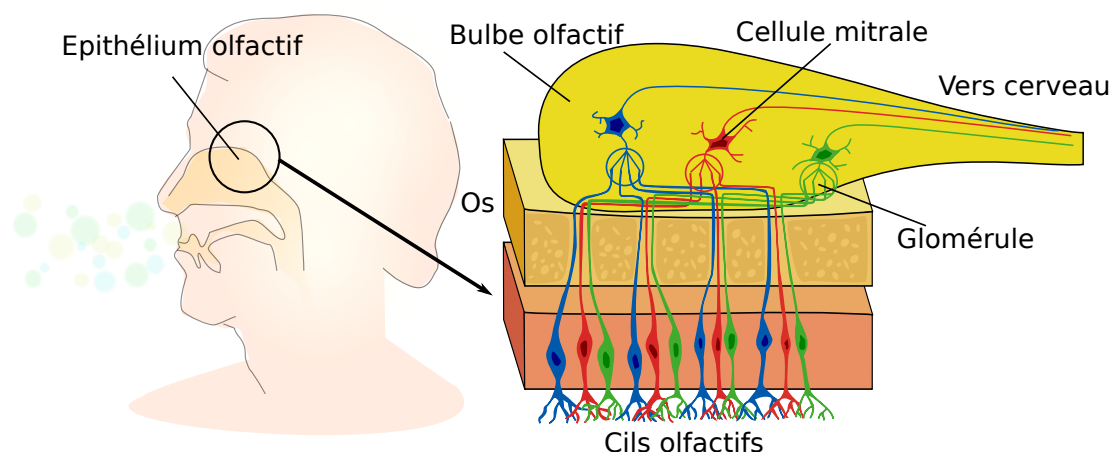


FIGURE 2.9 – Schéma du système olfactif humain. L’air est conduit vers l’épithélium ou des protéines réceptrices vont fixer des composés particuliers qui vont en étant stimulés, coder l’information qui va être traitée dans le cerveau.

ser plusieurs capteurs et croiser leurs réponses. Il devient ainsi possible de combiner les avantages des différents capteurs et de contrer les inconvénients avec des algorithmes de classification : c’est le principe du nez électronique.

2.5 Système de mesure par matrice de capteurs de gaz, le nez électronique

2.5.1 Généralités

Le premier système de mesure par matrice de capteurs date de 1964 et de l’étude de Wilkens et Hartman. Leur système était composé de huit capteurs électrochimiques dont les amplitudes des réponses regroupées sous le terme de "profile" permettaient

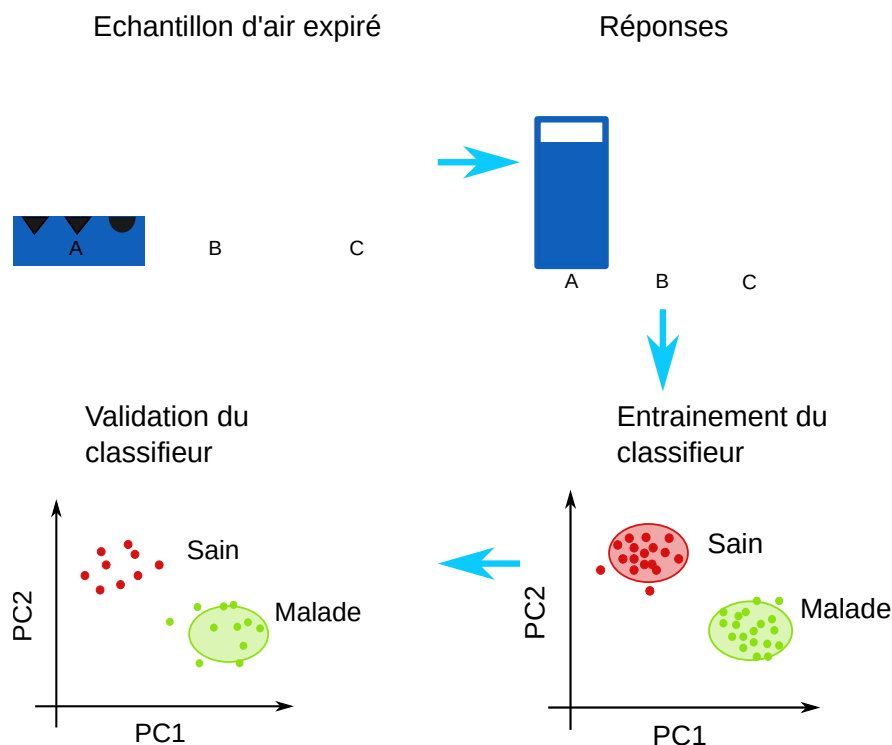


FIGURE 2.10 – Schéma de principe du nez électronique. Les réponses des capteurs non spécifiques permettent d'associer par des algorithmes de classification une empreinte de réponses à un mélange de composés.

de comparer les composés testés. Le titre de l'étude "An Electronic Analog for the Olfactory Processes" fait directement allusion au mécanisme biologique de l'odorat [WH64].

2.5.1.1 Le nez humain

En effet, chez un humain, l'air qui rentre dans le nez est conduit vers l'épithélium olfactif. Cette zone est tapissée de cils olfactifs dont les terminaisons sont des protéines réceptrices. L'Homme en possède environ dix millions mais seulement 400 types différents, contre plus de 1000 pour une souris [FFGG⁺16]. Lorsque les cils sont stimulés, la transmission de l'information se déroule en plusieurs étapes. D'abord les stimuli des cils ayant les mêmes protéines réceptrices sont regroupés au niveau des glomérules. Ensuite, l'information est transmise via des neurones, appelés cellules mitrales, au bulbe olfactif puis au cerveau qui traite et classe l'odeur, Figure 2.9. Ces protéines réceptrices permettent donc de coder de nombreuses odeurs (le nombre exact d'odeur discernables chez l'homme n'est pas connu). Enfin, les seuils de détection dépendent de la nature des composés, par exemple il est de 18 ppb pour le camphre mais de 84 ppm pour l'éthanol [MS05].

2.5.1.2 Le nez électronique

Le terme de nez électronique a été utilisé pour la première fois vers la fin des années 80 par Gardner et al. bien que le concept ait été formalisé un peu plus tôt par Persaud et Dodd [GB94][PD82]. Ces derniers ont ainsi décrit l'architecture et avancé que les techniques de reconnaissance d'empreintes devaient être appliquées sur ces matrices de capteurs de gaz. L'architecture du nez électronique est présentée dans la Figure 2.10. Le principe est donc d'utiliser une matrice de capteurs non spécifiques, c'est-à-dire que ces capteurs réagissent différemment à différentes familles de composés. Le but est d'associer une empreinte de réponses au mélange de gaz soumis à la matrice de capteurs. Cette association empreinte de réponses/mélange de gaz se fait au moyen d'algorithmes de classification.

Un algorithme de classification a pour but de trouver les règles permettant de modéliser le comportement de la matrice de capteurs et ainsi de discriminer les composés ou mélange de composés, Figure 2.11. Ces algorithmes de classification sont supervisés ou non supervisés.

Un algorithme de classification non supervisé signifie que pendant la phase où les règles de classification sont calculées, appelée phase d'apprentissage, les mélanges soumis à la matrice de capteurs ne sont pas renseignés à l'algorithme, au contraire d'un apprentissage supervisé. Par exemple, pour un algorithme de classification supervisé dans la Figure 2.11, on renseigne la maladie correspondant aux réponses des capteurs

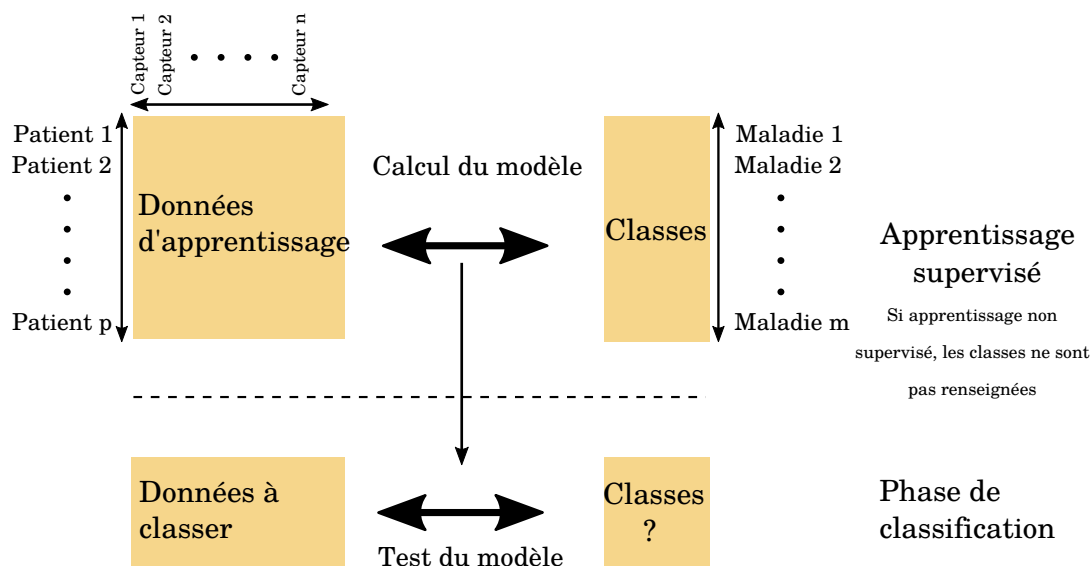


FIGURE 2.11 – Principe d'un algorithme de classification. Lorsque celui-ci est supervisé, les échantillons servant à l'apprentissage sont renseignés à l'algorithme (tel échantillon d'air exhalé appartient à un individu avec telle maladie). Dans le cas contraire, le nom des maladies n'apparaîtrait pas lors de l'apprentissage. La validation du modèle est ensuite effectuée avec des nouvelles données.

(tel échantillon d'air exhalé appartient à un individu avec telle maladie).

Il existe plus d'une dizaine d'algorithmes différents, chacun ayant des spécificités et ses variantes. Il est en revanche compliqué voire impossible de prédire quel algorithme donnera les meilleures performances de classification. Ce point a été étudié par Leopold et al. [LBS⁺15]. Ils ont comparé les résultats que produisaient les cinq algorithmes les plus couramment utilisés, sur différentes bases de données brutes de nez électronique. Les performances étaient très différentes selon les bases de données. C'est pourquoi ils recommandent de tester plusieurs algorithmes de classification afin de sélectionner celui qui convient le mieux à l'application.

L'étape en amont de la partie classification est la partie extraction de paramètres des courbes de réponses des capteurs. On distingue plusieurs types de paramètres :

- les paramètres extraits directement des courbes de réponses en régime établi comme par exemple la variation maximale de la réponse.
- Les paramètres dynamiques des courbes de réponses et caractérisant la vitesse de la réponse des capteurs. La dérivée maximale est un exemple.
- Les paramètres extraits de paramètres de fitting des courbes.
- Les paramètres issus des transformées des courbes (transformée en ondelettes).

Cette étape d'extraction de paramètres est nécessaire pour pouvoir réduire la dimension des paramètres d'entrées de l'algorithme de classification. L'enjeu est de réduire la quantité d'informations tout en gardant les informations contenues dans la matrice de capteurs. Une étape supplémentaire de réduction de paramètres peut être ajoutée. Les réponses des capteurs, selon leur type, peuvent en effet être plus ou moins corrélées, et cette redondance d'information est inutile. L'analyse en composante principale est un exemple d'un algorithme permettant de réduire cette corrélation. Le but est de créer de nouvelles variables qui sont des combinaisons linéaires des réponses originales.

L'intermédiaire entre la matrice de capteurs et la partie traitement du signal (comprenant extraction de paramètres et partie algorithme de classification) est l'interface de mesure. Cette dernière dépend de la nature du signal venant du capteur : mesure de résistance, impédance complexe, courant, fréquence d'oscillations. Les contraintes principales de cette partie sont d'avoir une vitesse de balayage de la matrice de capteurs suffisante et le fait d'obtenir des mesures les moins bruitées possibles.

Les premières utilisations et commercialisations des nez électroniques l'ont été pour des applications liées à l'agroalimentaire. Alpha-mos est une entreprise française qui vend des nez électroniques à destination de l'industrie pour leur permettre de faire du contrôle qualité, du suivi de vieillissement des produits ou encore pour tester l'impact des emballages alimentaires sur la qualité des produits. D'autres domaines peuvent également trouver leur intérêt dans les nez électroniques. C'est le cas de l'industrie cosmétique, notamment de la parfumerie, également dans le domaine de l'agriculture et de l'élevage, afin de contrôler les polluants dans les bâtiments d'élevages [HMP95]. Plus récemment, des dispositifs portables ont été développés dans le domaine de la surveillance de la qualité de l'air [DCX⁺16].

Le Tableau 2.6 présente les caractéristiques des nez électroniques existants, qu'ils soient à l'état de recherche ou déjà commercialisés. Plusieurs constatations peuvent

Produit	Type de capteur	Nb capteurs	Stade	Prix(US\$)
Cyranose320	Chemristors	32	Commercialisé	5000
Na-Nose	Chemristor	20	Recherche	-
Aryballe	Colorimétrique	67	Commercialisé	10000
Airsense	MOX	10	Commercialisé	>20000
AlphaMos	MOX,SAW Chemristor	6-24	Commercialisé	>20000
eNose company	MOX	4-6	Commercialisé	-
Metabolomx	Colorimétrique	36	Recherche	-
MYDX	SAW,MOX, ICP,QMB,EC	16	Commercialisé	-
BreathBase	MOX	8	Recherche	-
zNose4200	QMB,SAW	-	Commercialisé	30000
Graffit-eNose	MOX	-	Commercialisé	-

Tableau 2.6 – Liste des différents nez électroniques existants.

être faites. Premièrement, on remarque que le type de capteur choisi est très variable et qu’aucun ne fait l’unanimité. Plusieurs comme chez Alpha-mos ou MYDX choisissent d’associer plusieurs technologies ensemble. Le nombre de capteurs est également très variable de quatre à 67 capteurs. Le nez électronique le plus populaire est le Cyranose 320 de Sensigent. D’après l’industriel, plus de 200 études ont été publiées où le Cyranose 320 était utilisé. Celui-ci possède 32 capteurs chemoresistors à base de nanotubes de carbone fonctionnalisés, pèse 900 g et dispose d’une autonomie de quatre heures. Il exige cependant un ordinateur pour calibrer le système pour une application voulue.

Il existe également un type de nez électronique particulier, dont la matrice de capteurs n’est pas traitée via des signaux électriques comme c’est le cas classiquement avec les différentes technologies de capteurs mais via des traitements d’images. La matrice de capteurs voit ses propriétés optiques changer. NeOse Pro de Aryballe technologies vend un dispositif portable (720 g) et autonome (de six à huit heures) permettant de discriminer de nombreuses odeurs mais à des concentrations relativement importantes. La technique utilisée est colorimétrique. Comme pour une bandelette urinaire, une espèce chimique va réagir avec un ou plusieurs composés changeant ainsi ses propriétés optiques (couleur, opacité) et une caméra visualise et traite le résultat. Cet appareil demande cependant un temps de chauffe d’au moins dix minutes, ainsi qu’un temps de mesure d’environ 5 minutes pour une durée de vie de trois mois ou de mille mesures.

Enfin, les dérives qui touchent les capteurs de gaz ne disparaissent pas pour autant avec le nez électronique. Elles peuvent même être plus compliquées à prédire puisque les capteurs ne dérivent pas forcément de la même manière et les effets sur l’algorithme de classification peuvent être importants. La Figure 2.12 illustre la problématique liée aux dérives des capteurs et l’impact sur le modèle de classification. C’est d’ailleurs une des raisons pour laquelle la durée d’utilisation des nez électroniques n’excède pas

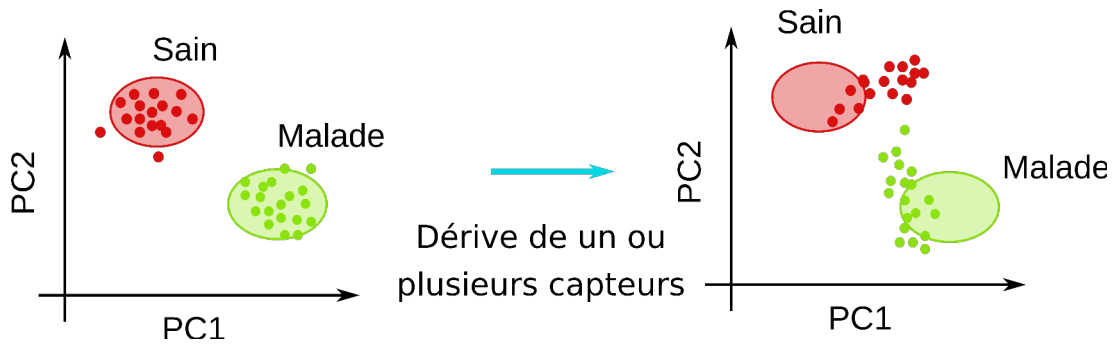


FIGURE 2.12 – Illustration des conséquences des dérives de un ou plusieurs capteurs sur la fiabilité du nez électronique. Le modèle de classification est basé sur le comportement initial de la matrice de capteurs.

quelques mois avant l'obligation de les retourner pour les étalonner. Il existe plusieurs méthodes visant à pallier cette problématique qui seront détaillées dans le chapitre 4.

Un dernier point important concernant les nez électroniques commercialisés, les dispositifs sont vendus à des prix très élevés, plusieurs milliers ou dizaines de milliers de dollars, ce qui les rend inaccessibles pour un outil de diagnostic d'insuffisances rénales. L'un des objectifs visé est justement de concevoir un système qui ait un coût acceptable (environ 100 \$) permettant de concurrencer une prise de sang. Les applications citées sont pour l'instant liées au domaine industriel dont les marqueurs ciblés sont à des concentrations relativement élevées. Pour du diagnostic de pathologies, les contraintes sont bien plus nombreuses puisque les composés visés sont plus nombreux et à des concentrations plus faibles et dans un environnement très complexe.

2.5.2 Utilisation des nez électroniques pour le diagnostic de pathologies

Comme cela a été étudié au premier chapitre, les premières études portant sur l'analyse d'haleine pour le diagnostic de pathologies utilisaient uniquement des méthodes spectrométriques. Ces dernières étaient les seules qui pouvaient identifier autant de composés à des concentrations faibles. Des premières tentatives d'utiliser un nez électronique furent effectuées par Ping et al. en 1997 pour diagnostiquer le diabète en ciblant la concentration d'acétone [PYHF97] et par Holmberg et al. en 1998 pour détecter des bactéries dans l'urine [HGH⁺98]. Cependant ces études ciblaient des composés présents à des concentrations relativement importantes (plusieurs ppms). La première étude d'ampleur faisant référence au diagnostic de pathologies qui utilisait un nez électronique ne date que de 2003 de Di Natale et al. de l'université de Rome [DNMM⁺03]. Le nez électronique était composé de huit capteurs QMB et ont permis de détecter 100 % des patients atteints de cancer du poumon (à un stade avancé cependant), avec 60 personnes testées en tout dont 35 patients malades.

Righettoni et al. ont développé un prototype de nez électronique basé sur des capteurs MOX utilisant un film de silicium dopé au tungstène. Le but étant de mesurer

l'acétone dans l'haleine pour détecter des patients atteints de diabète. Ce prototype fonctionne dans des conditions réelles, sans filtrage de composés pouvant interférer, ou sans suppression de l'humidité mais nécessitant le port d'un masque et d'une pompe pour contrôler le débit sur la matrice de capteurs [RTG⁺12].

Haick et al. du Technion ont ensuite développé leur propre nez électronique, le NanoNose à base de nanoparticules d'or fonctionnalisées pour détecter diverses pathologies, et ont même réussi à tester 17 pathologies différentes dans la même étude [NAJ⁺16]. Une autre étude intéressante de la même équipe de recherche a été de tester leur nez électronique pour pouvoir discriminer une mixture "cancer du poumon" et une mixture "saine" type [PTA⁺09]. La précision obtenue pour discriminer les deux mélanges est de 86%. En revanche, plusieurs points peuvent atténuer leurs résultats. D'abord l'humidité relative choisie est plus faible que celle en réalité, et il manque certains composés importants de l'haleine qui pourraient éventuellement interférer dont l'ammoniac, l'acétone et le méthanol. Enfin, les marqueurs cibles sont à des concentrations assez élevées pour un cancer du poumon par rapport à ce qui a été observé précédemment. Le toluène étant un marqueur intéressant pour le diagnostic du cancer du poumon, des recherches ont été menées pour le détecter à faibles concentrations. En fonctionnalisant des nanofibres de trioxyde de tungstène avec du polystyrène, la limite de détection a été descendue à 100 ppb avec 90% d'humidité relative [CKK⁺15]. Dans ce dernier cas, l'inconvénient vient de la bonne sensibilité de ce capteur à l'acétone et au monoxyde de carbone qui sont également présents dans l'haleine.

L'utilisation de nez électronique pour le diagnostic de pathologies se focalise principalement sur les cancers, notamment du poumon. Car ces pathologies sont mortelles et silencieuses jusqu'à un stade avancé comme pour les IRC mais contrairement à ces dernières les outils de diagnostic sont encore plus contraignants puisque seuls des équipements radiologiques peuvent détecter les tumeurs. Concernant les insuffisances rénales chroniques, il existe quelques études de diagnostic à l'aide de nez électronique. Celle de Hibbard et al. utilise un capteur de polyaniline pour détecter l'ammoniac dans l'air exhalé [HCK13]. Mais la mesure nécessite de respirer plusieurs minutes pour obtenir la précision adéquate sur la donnée de la concentration d'ammoniac.

BreathBase est un projet de recherche de diagnostic de maladies, notamment l'asthme et le bronchopneumopathie chronique obstructive, pour lequel les chercheurs développent leur propres nez électronique à base de MOX. Ce projet propose également une base de données dématérialisée pour permettre à tout le monde de partager leurs données. Pour pouvoir participer à ce projet, il faut évidemment utiliser le même nez électronique mais également le même protocole de mesure. Cela soulève les limites à l'utilisation de nez électronique pour le diagnostic de pathologies. Pour comparer les résultats et ainsi les performances des nez électroniques, il faut avoir une procédure commune dans la manière de réaliser les mesures. Il existe en effet de nombreux biais possibles. Comme cela a été évoqué dans le premier chapitre, les conditions environnementales dans lesquelles se trouve la personne au moment de souffler dans le dispositif de mesure aura une grande influence. À cela il faut ajouter, la manière dont l'air exhalé est conduit vers la matrice de capteurs. Il est possible de souffler directement sur les

Nez Électronique	Pathologie	Portion air	Conditionnement de l'air	Réf
eNose Company	Asthme	Tout	Filtre	[vdGvHD ⁺]
Cyranose320	Cancer du sein	Tout	Souffle direct	[HSBL ⁺ 18]
Capteurs MOX	IRC	Tout	Sac Tedlar	[SZM ⁺ 18]
NaNose	Cancers	Alvéolaire	Filtre et Sac Mylar	[NAJ ⁺ 16]
Cyranose320	Cancer poumon	Tout	Filtre et Sac Tedlar	[DAS ⁺ 09]
BreathBase	BPCO	Tout	Direct	[VBS ⁺ 15]
Capteurs MOX	Diabète	Alvéolaire	Pompe	[RRG ⁺ 15]
Capteurs MOX	Diabète	Alvéolaire	Masque et pompe	[RTG ⁺ 12]

Tableau 2.7 – Conditions expérimentales de différentes études de diagnostic de pathologies avec un nez électronique. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

capteurs, via un dispositif disposant d'un embout avec un filtre, ou alors en récoltant l'air dans un sac et en le vidant ensuite. Cette dernière solution a l'avantage de contrôler le débit et la température de l'air, facteurs ayant des impacts très importants sur les réponses mais cela impose un dispositif plus contraignant et inadapté à un système portable. De plus les sacs d'échantillonnage, par exemple les sacs Tedlar ne sont pas parfaitement imperméables. Akdeniz et al. ont constaté que la concentration d'ammoniac dans un sac Tedlar perdait de vingt à cinquante pourcent de sa valeur en deux jours [AJJH11]. Comme cette vitesse d'échappement dépend de la nature du composé, un stockage trop long peut fausser complètement la nature de l'échantillon. Le Tableau 2.7 donne quelques exemples des différentes conditions expérimentales établies lors de leurs recherches.

La conception d'un nez électronique pour le diagnostic de pathologies impose plusieurs choix :

- les exigences concernant directement le patient. Peut-il manger, fumer avant de souffler ? Doit-il se rincer la bouche avant etc.
- la méthode pour souffler. Par la bouche, par le nez, directement ou à travers un masque et ou un filtre.
- le choix de ne prélever que l'air alvéolaire ou tout l'exhalât.
- une matrice de capteurs qui permette à la fois de détecter les composés ciblés et qui a une durée de vie suffisante.
- une interface de mesure rapide.
- un algorithme de classification efficace.

Cet ensemble doit constituer un outil accessible et simple d'utilisation. Le Tableau 2.8 présente les caractéristiques générales et actuelles du nez électronique. Le travail se focalise donc sur le coût du dispositif tout en démontrant la faisabilité de l'utiliser en tant qu'un outil de diagnostic pour insuffisances rénales.

LOD Ammoniac	Autres composés	Encombrement	Temps d'analyse	Coût	Prise en main
<100 ppb	Oui	Portable 1 kg	Temps réel (ou qqs min)	> k\$	Sans formation spécialisée

Tableau 2.8 – Caractéristiques actuelles du nez électronique. La prise en main correspond au niveau de formation requis pour utiliser l'appareil. LOD : limite de détection. Autres composés signifie qu'il est possible de mesurer en même temps plusieurs autres composés.

2.5.3 Choix des capteurs

Cette thèse a pour but de concevoir un outil de diagnostic fiable et moins onéreux possible pour détecter les insuffisances rénales chroniques. Les marqueurs intéressants sont nombreux mais l'ammoniac est un marqueur qui peut permettre un premier diagnostic et est donc ciblé. La partie précédente a permis de lister les avantages et inconvénients de chaque technologie de capteur, et aucune d'entre elles ne permet d'avoir une limite de détection, une sensibilité, une stabilité ou un coût qui conviennent parfaitement. Cependant les capteurs à base de polyaniline sont les meilleurs candidats, et ce pour plusieurs raisons. D'abord ils offrent une limite de détection de l'ammoniac très basse de l'ordre de quelques dizaines de ppb, ce qui est compatible avec l'application visée. Ensuite, c'est un matériau peu cher qui peut être synthétisé en très grande quantité. Ils ont cependant des inconvénients, ils sont sensibles à l'humidité, et dérivent avec le temps. Utiliser la polyaniline, qui est très spécifique, pour un nez électronique dont le principe repose sur une matrice de capteurs non spécifiques peut paraître surprenant. Pourtant le principe du nez électronique peut au contraire permettre de corriger les défauts de la polyaniline. En effet, il est possible de synthétiser différentes formulations de polyaniline, ayant des réponses différentes, que ce soit en termes de temps de réponses, d'amplitude ou de sensibilité à l'humidité, et ainsi utiliser le principe "d'empreinte".

Le prochain chapitre a donc pour objet la conception d'une matrice de capteurs à base de polyaniline et de résoudre le problème de l'humidité.

2.6 Conclusion

Détecter et quantifier une multitude de composés dans l'air exhalé est une entreprise complexe. Les différentes **méthodes spectrométriques sont les plus fiables et les plus précises** pour faire cela. Malheureusement, elles sont **complexes à utiliser et encombrantes**. Elles trouvent surtout leur utilité dans des **recherches préliminaires de composés cibles de pathologie**. Mais elles ne peuvent donc pas être utilisées pour faire un outil portable de diagnostic utilisable dans une pratique quotidienne de la médecine. Les capteurs de gaz, qui regroupent différents types de transducteurs, peuvent être assemblés dans des dispositifs plus petits. En revanche ils souffrent d'un **manque**

de précision, de sensibilité, de spécificité, et subissent des dérives au cours du temps. Une première étape pour atténuer ces inconvénients, consiste à appliquer le principe du **nez électronique**. En profitant de plusieurs capteurs ayant des sensibilités, spécificités différentes, il devient possible d'associer une empreinte de réponses des capteurs à un mélange de composés. Cette association se fait au moyen d'**algorithmes de classification**. Le prochain chapitre a donc pour but d'étudier **chaque partie qui compose le nez électronique** et de trouver une association qui permette de détecter des insuffisances rénales chroniques. Pour diagnostiquer ces pathologies, le meilleur candidat quant au choix de la technologie du capteur est d'utiliser la **polyaniline**, un polymère conducteur très sensible à l'ammoniac.

Chapitre 3

De la matrice de capteurs à l’empreinte olfactive

3.1 Introduction

L’objectif fixé étant de concevoir une nouvelle méthode de diagnostic d’insuffisance rénale, il convient de mesurer avec précision **la concentration d’ammoniac dans l’air exhalé**. Le dispositif de mesure doit non seulement être capable de mesurer une concentration d’ammoniac, mais également d’autres composés dans l’hypothèse où d’autres marqueurs intéressants peuvent être identifiés. Il doit en outre être **portable et simple d’utilisation**. Le chapitre 2 a permis d’identifier l’utilisation de la **polyaniline en tant que surface sensible dans une architecture de nez électronique**.

Cependant plusieurs questions restent en suspens. D’abord, quelles formulations de polyaniline faut-il choisir ? En effet, les performances de ce polymère conducteur **dépendent fortement de la méthode de synthèse et des matériaux associés** à la polyaniline. La seconde question concerne la capacité de ces capteurs à mesurer une concentration d’ammoniac, **malgré la présence de nombreux interférents**, notamment l’humidité présente à des concentrations beaucoup plus élevées que l’ammoniac. Ce chapitre doit donc répondre à ces questions. Pour cela, le travail se découpe en plusieurs parties. Dans un premier temps, les formulations de polyaniline retenues sont **justifiées et caractérisées**, formulation par formulation. Dans un deuxième temps, les capteurs sont étudiés ensemble en tant que **matrice du nez électronique**. Les paramètres extraits des courbes de réponses sont également analysés. Ces paramètres constituent une base de données alimentant les algorithmes de classification. Ces **algorithmes de classification** sont eux aussi étudiés, et le choix de l’algorithme doit se faire en lien avec la matrice de capteurs. Enfin ce nez électronique est soumis à **différents mélanges, de plus en plus complexe**. D’abord soumis à de l’humidité et de l’ammoniac, le nez électronique est ensuite testé avec avec d’autres interférents présents dans l’air exhalé. La finalité étant de faire des mesures sur des échantillons réels, c’est à dire provenant des patients, ce chapitre s’assure donc de la validité et de la faisabilité de la démarche entreprise en laboratoire avant des tests en hôpitaux sur des patients. De même, l’objectif de portabilité du nez électronique n’est pas recherché

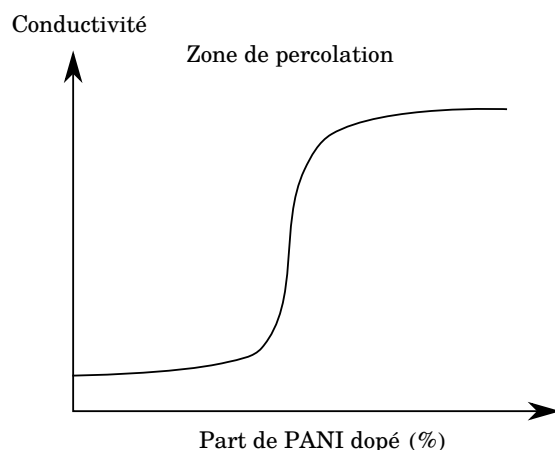


FIGURE 3.1 – Illustration de l'évolution de la conductivité dans un nanocomposite de polyaniline en fonction de la part de PANI dopé. La percolation correspond au moment où une petite variation de dopage induit une grande variation de la conductivité. C'est cette zone qui est recherchée pour avoir des réponses importantes pour un capteur.

dans ce chapitre, puisque les dispositifs d'acquisition et de traitements de données sont du matériel de laboratoire.

3.2 La matrice de capteurs

Plusieurs choix sont à étudier pour constituer la matrice de capteurs du nez électronique. Le premier a été fait dans le chapitre précédent et consiste à utiliser la polyaniline. Très sensible à l'ammoniac et peu onéreux, ce polymère conducteur est très intéressant pour l'application souhaitée. Il y a ensuite plusieurs autres choix à formuler concernant :

- les formulations de polyaniline,
- le support sur lequel déposer les capteurs,
- le nombre de capteurs.

La première étape consiste donc à trouver les formulations et méthodes de synthèses de polyaniline qui répondent au problème. Il est pertinent d'utiliser des formulations différentes même si elles sont toutes basées sur la polyaniline. En effet, le principe du nez électronique est d'obtenir des réponses différentes (temps de réponses, amplitude) pour pouvoir créer une empreinte caractéristique.

3.2.1 Synthèse des matériaux

3.2.1.1 La polyaniline et ses nanocomposites

La forme de la polyaniline utilisée est la forme émeraude base, ou semi-oxydée. Cela signifie que le long de la structure de la polyaniline, seulement une moitié des atomes d'azote possède un cation radicalaire. C'est cette forme du polymère qui est la plus stable mais malheureusement très résistive. Il faut donc doper cette forme de

polyaniline pour obtenir la forme conductrice, appelé sel d'éméraldine. La Figure 3.1 illustre l'évolution de la conductivité en fonction de la part de polyaniline dopé. La percolation est la zone correspondant à la brusque variation de la conductivité pour une petite variation de dopage. C'est donc cette zone qui est recherchée puisque les réponses des capteurs sont plus importantes. Cette forme peut être utilisée pure en tant que surface sensible, mais en associant certains matériaux avec la polyaniline, il est possible d'obtenir des synthèses plus stables, avec une meilleure tenue mécanique ou plus sensibles [Wal03]. Deux familles de nanocomposites se distinguent notamment par leur morphologie : les types *cœur-écorce* et nanofibres. Pour la première, la polyaniline entoure une particule, donnant une grande surface disponible pour les gaz. La seconde famille correspond à une morphologie où la polyaniline est fixée à l'intérieure d'une matrice [MON⁺15].

Parmi ces différents nanocomposites, trois matériaux sont particulièrement intéressants lorsqu'ils sont associés à la polyaniline : le chitosane, le nanotube de carbone et le dioxyde de titane. Plusieurs études montrent que ces nanocomposites ont des performances en terme de stabilité, limite de détection, temps de réponse et sensibilité qui sont particulièrement appropriées, c'est-à-dire, une limite de détection de l'ordre de quelques ppbs, et un temps de réponse de l'ordre de la minute [MON⁺15][WPB⁺12][MRZ⁺14]. Ces trois matériaux sont donc utilisés pour fabriquer des nanocomposites à partir de process différents afin de constituer la matrice de capteurs.

Comme la morphologie des matériaux joue un rôle crucial dans l'interaction avec les gaz, deux microscopes permettant de caractériser les différents matériaux à l'échelle micro et nanoscopique sont utilisés. Le Microscope Électronique en Transmission (TEM) utilise un faisceau d'électrons qui traverse l'échantillon et qui permet, en fonction des interactions des électrons avec la matière, d'obtenir une image, soit directement par l'intensité des électrons reçus, soit par des phénomènes de diffraction. Le faisceau est focalisé à l'aide de lentilles magnétiques. Comme le TEM est basé sur la transmission du faisceau d'électrons, il ne peut être utilisé que sur des couches minces contrairement au Microscope Électronique à Balayage (SEM). En effet, ce microscope capte les électrons qui sont réémis lorsque le faisceau d'électrons bombarde l'échantillon. Ainsi, les images SEM permettent d'avoir des images en trois dimensions contrairement au TEM mais avec une moins bonne résolution. De plus, le TEM permet d'avoir des informations sur la structure interne de l'échantillon. Ces deux outils permettent donc d'avoir des images complémentaires avec des résolutions de l'ordre du nanomètre pour le TEM et servent à caractériser les nanocomposites et donner des informations précieuses pour interpréter les réponses des capteurs.

3.2.1.2 Nanocomposite polyaniline chitosane

Le premier matériau associé à la polyaniline est un biopolymère, le chitosane. Ce dernier est un composé non toxique et stable provenant de l'exosquelette des crustacés, et notamment utilisé dans les cosmétiques. Le nanocomposite est réalisé par co-dissolution des composés et ce à différents ratios de poids pour avoir plusieurs variantes du même nanocomposite. Trois différentes formulations, à 20 %, 50 % et 75 %

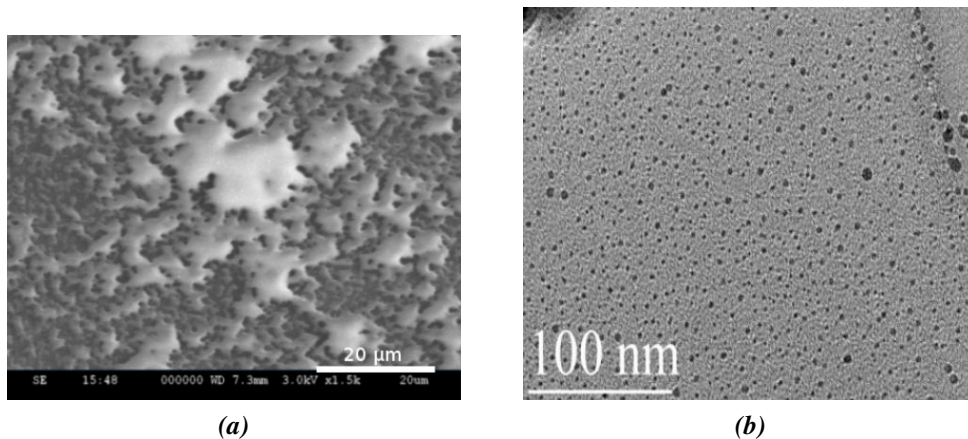


FIGURE 3.2 – Photographies (a) SEM et (b) TEM du nanocomposite chitosane Polyaniline. Ces photos permettent d’observer la surface lisse que forme le film de nanocomposite, avec des amas de polyaniline dispersés.

sont synthétisées. Les pourcentages indiquent la part en masse de polyaniline dopé. Avoir des taux de dopage différents permet de faire varier la conductivité (plus la polyaniline est dopée, plus elle est conductrice) de chaque formulation, et ainsi avoir des sensibilités différentes.

La forme conductrice de la polyaniline a été obtenue en dopant l’éméraldine base avec de l’acide camphorsulfonique puis dissout dans l’acide lactique. Le chitosane qui se présente sous forme de poudre est dissout séparément dans l’acide lactique. Après dissolution totale, les deux solutions sont mélangées et sonifiées pendant deux heures. La sonification permet une dispersion homogène des composés dans la solution. Après le dépôt, le capteur est chauffé à 80 °C pendant deux jours pour faire évaporer le solvant.

La Figure 3.2 montre ainsi les caractéristiques physiques avec les images TEM et SEM de cette première synthèse de nanocomposite de polyaniline. L’image TEM du nanocomposite chitosane polyaniline montre différentes tailles de nanoparticules de polyaniline dispersées dans la matrice de chitosane. Ces différentes nanoparticules de polyaniline sont donc les sites qui réagissent avec l’ammoniac. L’image SEM montre une surface très lisse. Cela semble en adéquation avec la méthode de synthèse qui consiste à former un film homogène et dense de la solution.

3.2.1.3 Nanocomposite polyaniline dioxyde de titane

La seconde formulation est un nanocomposite de type *core-shell*, ou *cœur-écorce* basé sur des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO_2). Cet oxyde semi-conducteur se présente sous la forme de bille de cinq à dix nanomètres de diamètre. Les propriétés photocatalytiques du dioxyde de titane font qu’il est utilisé dans des applications de dépollution et également dans les crèmes solaires (car il "absorbe" les UVs). La morphologie cœur-écorce est due au fait que la polymérisation de l’aniline forme une couche

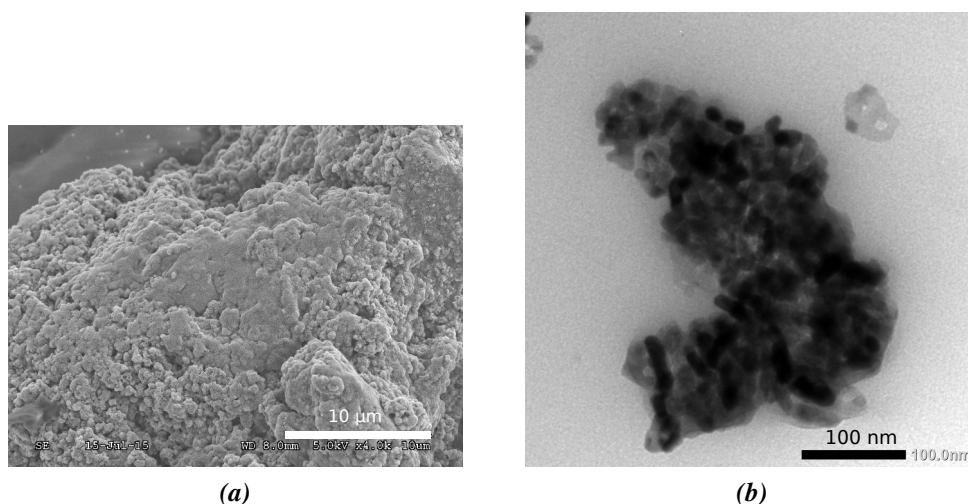


FIGURE 3.3 – Photographies (a) SEM et (b) TEM du nanocomposite TiO_2 Polyaniline. La caractéristique cœur-écorce est visible avec la polyaniline qui recouvre une nanoparticule de TiO_2 . Une plus grande surface est ainsi disponible pour réagir avec l'ammoniac.

de polyaniline qui enveloppe entièrement la bille de dioxyde de titane [MON⁺15]. Pour cela des sels d'aniline sont dissous dans de l'acide dodécylbenzènesulfonique (DBSA) puis polymérisent sur les nanoparticules de TiO_2 sous l'action de persulfate d'ammonium (APS). L'action de ce dernier est plus efficace à basse température, c'est pourquoi la synthèse se fait à 10 °C. Quatre formulations contenant différents ratios de polyaniline dopée ont été préparées : 8,7 %, 18,9 %, 36,1 et 79,2 % puis dialysées avec de l'eau distillée pendant 72 heures pour enfin être déposées sur les électrodes interdigitées puis chauffés sous vide à 60 °C.

La Figure 3.3 montre les images TEM et SEM du nanocomposite. La polyaniline recouvre les nanoparticules ce qui permet d'obtenir un haut ratio surface/volume. Les images SEM permettent, elles, d'observer la structure poreuse de la couche de nanocomposite. Cette combinaison de structure poreuse et cœur-écorce permet d'avoir une grande quantité de polyaniline en contact avec le gaz.

3.2.1.4 Nanocomposite polyaniline nanotube de carbone

La troisième et dernière formulation est un nanocomposite à base nanotubes de carbone multi-parois (MWCNT) et de polyaniline. Bien que les nanotubes de carbone peuvent se former dans la nature et notamment dans les feux de bois, la capacité d'en produire en laboratoire ne date que des années 90. Leurs propriétés optiques et électriques remarquables les rendent intéressants pour de nombreuses applications. Les conductivités électrique et thermique sont notamment très élevées, de même ordre que les métaux les plus conducteurs. Comme cela a été décrit dans le chapitre précédent (2.4.8), les CNT sont également utilisés pour en faire des capteurs de gaz. Ils peuvent donc exacerber la sensibilité de la polyaniline à l'ammoniac. Pour cette formulation,

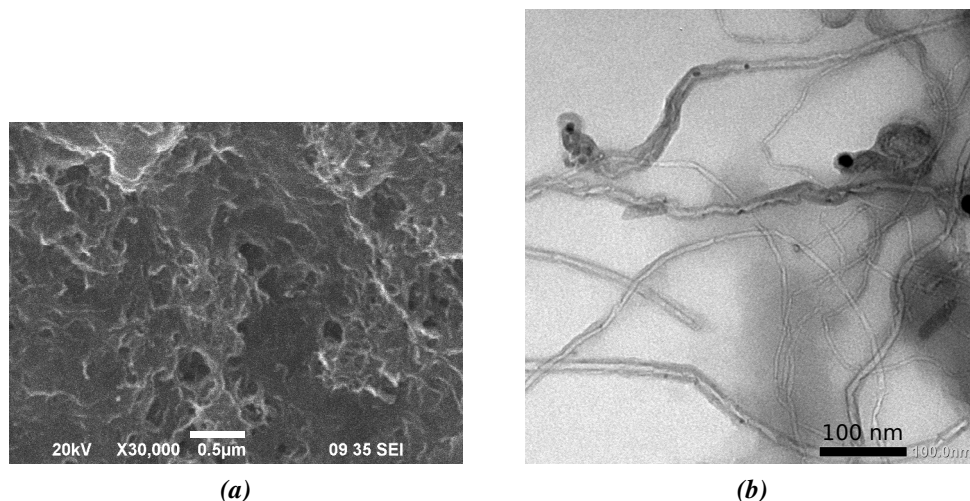


FIGURE 3.4 – Photographies (a) SEM et (b) TEM du nanocomposite CNT Polyaniline. Le film formé est poreux et comme pour le TiO_2 , la polyaniline forme une couche autour du CNT exposant une grande surface à l’ammoniac.

la polymérisation a eu lieu en utilisant un oxydant (le $(NH_4)_2S_2O_8$) en présence de MWCNT et de DBSA. De la même manière qu’avec les nanoparticules de TiO_2 , la polyaniline forme une couche qui recouvre les nanotubes de carbone. La proportion en masse de polyaniline dopée atteint 80,3 % [WPB⁺12]. La solution a ensuite été sonifiée puis déposée et chauffée pendant 48 heures à 80 °C.

Dans le cas des nanocomposites nanotube de carbone polyaniline et TiO_2 polyaniline la structure *cœur-écorce* se retrouve ainsi que la couche poreuse avec les images TEM et SEM, Figure 3.4. Le nanotube de carbone est recouvert de polyaniline ce qui offre une surface de contact importante avec le gaz.

3.2.2 Réalisation de la matrice de capteurs

Une fois le choix des différentes synthèses de polyaniline fait, il faut constituer la matrice de capteurs. L’étape suivante consiste à sélectionner la surface, notamment le substrat et le type d’électrodes, sur laquelle est déposée la formulation. Comme la mesure consiste à évaluer la variation de la conductivité, des électrodes interdigitées sont utilisés, Figure 3.5. Le principe est donc de mesurer la conductivité entre plusieurs doigts. Avoir un nombre de doigts important permet de moyennner les éventuelles inhomogénéités de la solution déposée et de plus, cela augmente la durée de vie du capteur si les électrodes se dégradent dans le temps.

Le substrat est également important puisqu’il joue sur la tenue de la surface sensible sur celui-ci, et donc de la bonne tenue dans le temps. Certains substrats, notamment ceux en époxy, peuvent être attaqués par des formulations trop acides. Le verre ou la céramique sont des substrats qui ne se dégradent pas au cours du temps.

Pour la réalisation de la première matrice de capteur, chaque capteur est donc composé d’une solution de nanocomposite de polyaniline de formulation différente dé-

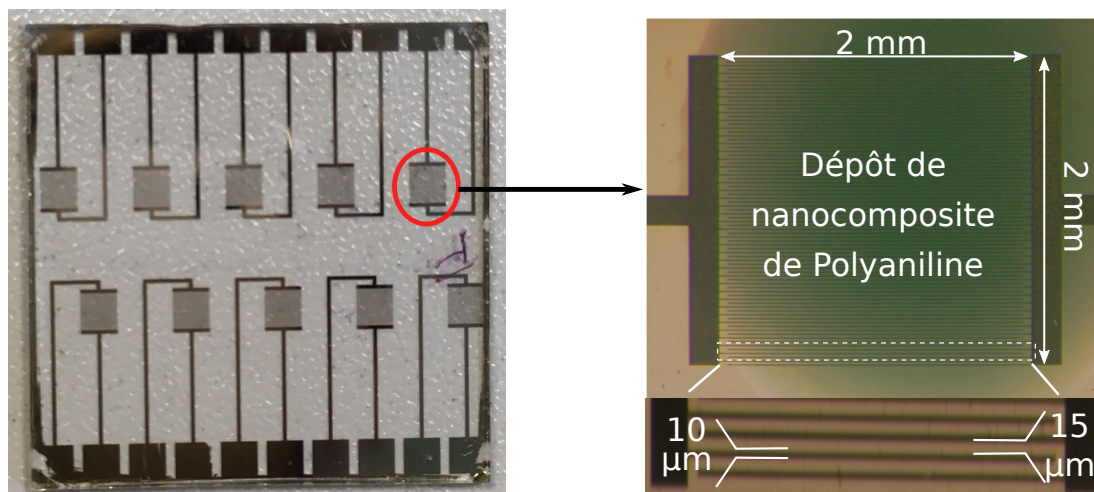


FIGURE 3.5 – Photographie de la matrice de capteurs et détail d'un capteur. La formulation de nanocomposite de polyaniline est déposée sur des électrodes interdigitées.

ID	1	2	3	4	5	6
Composite	Chit	Chit	TiO ₂	TiO ₂	CNT	Chit
Part de PANI	20%	50%	8,7%	36,1%	80,3%	75%

Tableau 3.1 – Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite de cette thèse. Les pourcentages indiquent la part en masse de polyaniline dopé. Partie I.

posée sur des électrodes interdigitées, Figure 3.5. Ces dernières, constituées d'or et de chrome sur un substrat en verre ont été réalisées par photolithographie. Cette technique permet d'atteindre des dimensions plus petites comparées à celles qu'il est possible d'obtenir en lithographie simple. Chaque doigt de l'électrode mesure 15 μm d'épaisseur et séparé de 10 μm des autres doigts. L'aire totale des électrodes fait $2 \times 2 \text{mm}^2$. L'intérêt de diminuer les tailles d'électrodes est de pouvoir compacter la matrice de capteur, surtout si le nombre de capteur est important.

La dernier choix dans la conception de la matrice est de définir le nombre de capteurs requis. Différentes études montrent qu'il est inutile d'avoir des dizaines de capteurs différents [SJA06][NAJ⁺16]. En fait, la plupart des études de nez électronique réduisent le nombre final de capteurs pour améliorer les résultats [EML99][MMMDN18]. Par exemple, Nakhleh et al. sélectionnent parmi leurs vingt capteurs disponibles, seule-

ID	7	8	9	10	11
Composite	Pur	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂	TiO ₂
Part de PANI	100%	79,2%	18,9%	79,2%	79,2%

Tableau 3.2 – Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite de cette thèse. Les pourcentages indiquent la part en masse de polyaniline dopé. Partie II

ment une partie (une dizaine environ) qui varient en fonction de la pathologie ciblée [NAJ⁺16]. Une dizaine de capteurs est donc suffisant pour l'application visée. En revanche, cette matrice est dédiée à la détection d'ammoniac, il est donc envisageable d'avoir à l'avenir d'autres capteurs offrant une détection plus large de composés.

Pour finir, les différentes formulations sont résumées dans les Tableaux 3.1 et 3.2. Au moins un capteur de chaque formulation détaillée plus haut est réalisé, ainsi qu'une formulation de polyaniline pure. Chaque dépôt est fait par la technique du *drop coating* qui consiste à déposer une goutte à l'aide d'une aiguille sur les électrodes. Après le chauffage, les capteurs sont prêts à être utilisés. Les capteurs 8, 10 et 11 ont la même composition : polyaniline et TiO_2 (79,2 % de polyaniline dopé) pour étudier l'impact de la redondance d'un capteur sur le nez électronique. Cette première matrice est donc composée de onze capteurs.

3.3 Influence de l'humidité sur la sensibilité à l'ammoniac

Pour pouvoir mesurer une concentration d'ammoniac dans l'air exhalé d'un patient grâce à la matrice de capteurs de nanocomposites de polyaniline réalisée, il faut d'abord la tester dans des cas simples. Une première difficulté consiste à mesurer des concentrations d'ammoniac malgré la présence d'humidité. Comme cela a été décrit dans le premier chapitre de cette thèse(1.3.1), l'humidité est présente en très grande quantité dans l'haleine, et il est compliqué d'assécher l'échantillon sans perdre d'autres composés. Il faut donc que la mesure soit fiable bien que la concentration en eau (60 000 ppm) soit bien plus grande que celle de l'ammoniac (1 ppm).

3.3.1 Présentation du banc de mesure

La Figure 3.6 présente le banc de mesure utilisé pour tester la matrice de capteurs. Cette dernière est placée dans une chambre d'exposition qui elle-même est enfermée dans une enceinte climatique. La température fixée est de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, ce qui correspond à la température de l'air exhalé. Exceptés les raccords en inox entre les tuyaux, tous les milieux où les gaz transitent, les tuyaux, la chambre d'exposition, sont faits en téflon. Ce polymère a de nombreuses propriétés intéressantes : il est notamment thermostable et il est inerte chimiquement, c'est donc le matériau idéal pour les expérimentations puisqu'il n'émet ni absorbe des composés susceptibles de perturber la détection d'ammoniac.

Les mélanges de gaz sont réalisés en utilisant des régulateurs de débit massique (RDM) permettant de régler le débit total, la concentration d'ammoniac et le taux d'humidité. Les capteurs sont exposés au mélange d'ammoniac et d'humidité à un débit de 5 L/min, ce qui correspond en moyenne au débit normal d'une personne qui expire. Un analyseur d'ammoniac (LGR Ammoniac Analyzer) mesure la concentration en temps réel dans la chambre d'exposition pour s'assurer que les consignes envoyées

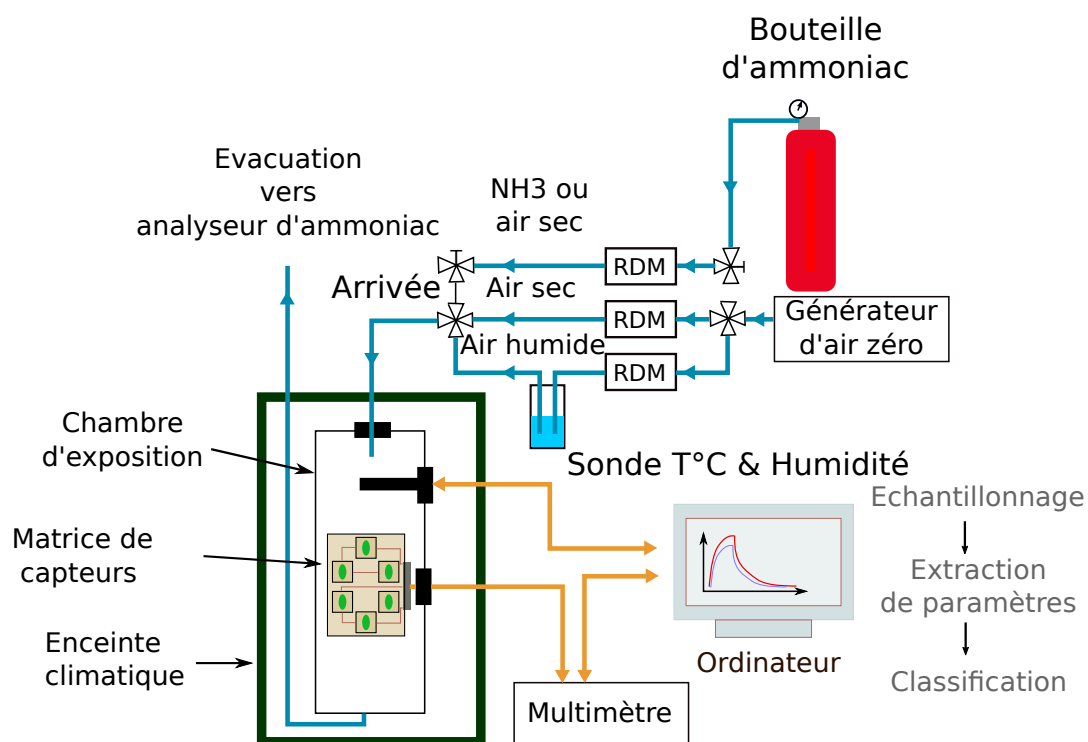


FIGURE 3.6 – Schéma du banc de mesure. La matrice de capteurs est à l'intérieur de la chambre d'exposition. Cette dernière est à l'intérieur d'une chambre climatique qui est contrôlée en température. RDM : régulateur de débit massique.

sont respectées. Chaque injection du mélange dure une minute. La phase de nettoyage ou de désorption dure également une minute. La concentration d'ammoniac dans le mélange varie de 500 ppb à 2,1 ppm. La réaction de la polyaniline avec le mélange entraîne une modification de la conductivité, ou de sa résistance. Les variations de résistance des capteurs sont mesurées avec un multimètre (Agilent 34970A) permettant de balayer l'ensemble de la matrice de capteurs.

L'humidité relative pendant l'adsorption est fixée à 55 % et à 40 % pendant la désorption. Il faut relever ici que le taux d'humidité relative choisi est plus bas que celui dans l'air exhalé (55 % contre 90 % d'humidité relative). Cela est dû aux contraintes expérimentales qui ne permettent pas de monter le taux d'humidité aussi haut. Cependant, l'importance est qu'il y ait un saut d'humidité entre la phase d'exposition et la phase de désorption. En effet, ce saut d'humidité correspond à une augmentation de plusieurs milliers de ppm en concentration d'eau. Cela n'a donc pas de conséquences sur la valeur des résultats mais pour s'assurer de ce point, une première étude est réalisée sur les réponses des différentes formulations de nanocomposite en fonction du taux d'humidité relative. Le but est de montrer que les fortes variations du taux d'humidité n'a pas d'impacts sur la capacité à mesurer les concentrations d'ammoniac dans l'air exhalé de patients.

Comme cela a été décrit dans le deuxième chapitre (2.4.1.2), le principe du nez électronique exige d'avoir suffisamment de données pour avoir un modèle de classi-

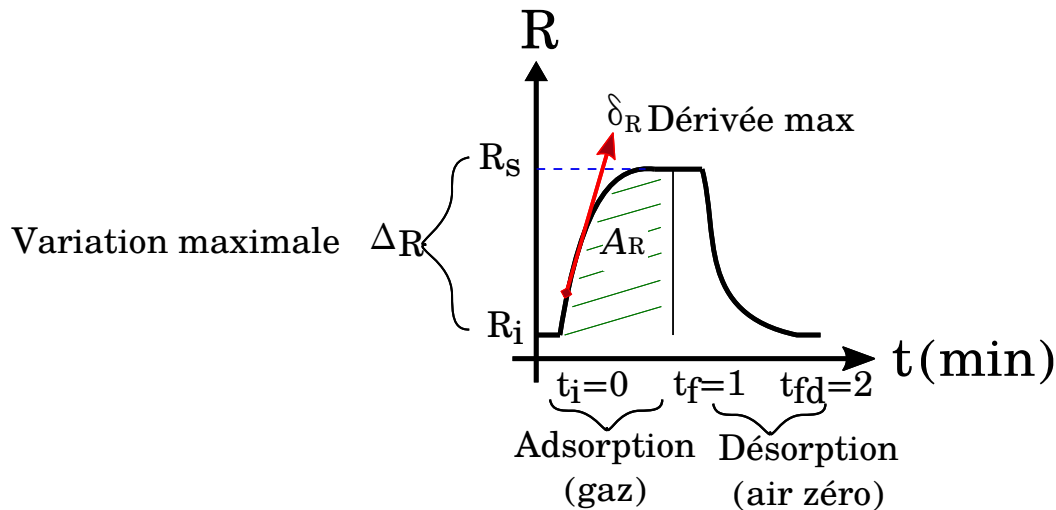


FIGURE 3.7 – Illustration des paramètres extraits lors de la variation de résistance pendant l'adsorption et la désorption.

fication robuste. Ainsi, sept cycles de 51 injections de différentes concentrations sont effectués, ce qui fait un total de 357 expositions.

3.3.2 Extraction des paramètres

La Figure 3.7 illustre une courbe de réponse classique d'un capteur de gaz basé sur la polyaniline. Pendant la phase d'adsorption, la résistance électrique augmente parce que l'ammoniac réagit avec le cation radicalaire provoquant une diminution du nombre de charges sur la chaîne de polyaniline, puis pendant la phase de désorption, le proton retourne sur la chaîne de polymère restaurant le taux de dopage initial et donc la résistance de départ.

Sur cette courbe de réponse, plusieurs paramètres sont extraits. La plupart des applications ou travaux de recherche basés sur les capteurs ne s'intéressent qu'à la variation maximale de résistance définit comme suit :

$$\Delta_R = \frac{R_f - R_i}{R_i} \quad (3.1)$$

avec R_i la valeur de la résistance au début de l'exposition et R_f à la fin de l'exposition. Comme la résistance peut augmenter pendant des heures voire des jours avant d'arriver à un état stationnaire quand il est soumis à de l'ammoniac, il est nécessaire d'extraire d'autres paramètres caractérisant la dynamique de réponse. En effet la variation de résistance est la plus forte en tout début d'exposition, il est donc intéressant de quantifier cette vitesse de variation. Pour cela deux autres paramètres sont extraits, la dérivée maximale ainsi que l'aire sous la courbe définies comme suit :

$$\delta_R = MAX\left(\frac{\delta_R}{\delta_t}\right) \quad (3.2)$$

$$A_R = \int_{t_i}^{t_f} R(t)dt \quad (3.3)$$

Ces trois paramètres permettent donc de cerner l'ensemble des caractéristiques d'une réponse de capteur, à la fois son amplitude et sa dynamique [SJA06]. Enfin, les comportements des capteurs sont rarement symétriques entre l'adsorption et la désorption c'est pourquoi les trois paramètres sont extraits pendant la phase d'adsorption puis pendant la phase de désorption. Cela fait donc un total de six paramètres par capteur, multipliés par le nombre de capteurs, onze, cela donne un total de 66 paramètres qui doivent servir à mesurer des concentrations d'ammoniac afin de faire de l'aide au diagnostic d'insuffisances rénale chronique.

3.3.3 Réponses expérimentales des capteurs

3.3.3.1 Influence de l'humidité

Cette première étude a pour objectif de s'assurer que le taux d'humidité choisi pendant les expérimentations qui est plus bas que le taux d'humidité réel dans l'air exhalé, ne fausse pas la valeur des résultats. La Figure 3.8 montre la variation maximale de résistance des trois types de nanocomposites lorsqu'ils sont soumis à 1 ppm d'ammoniac pendant cinq minutes et à différents niveaux d'humidité. Dans cette expérience le taux d'humidité a pu atteindre 85 % en abaissant la température et en allongeant la durée d'exposition.

Le nanocomposite TiO_2 polyaniline montre une augmentation linéaire de la réponse dans la plage 20-85 % d'humidité relative alors que pour les deux autres nanocomposites la sensibilité à l'humidité est moins importante (40 % de variation maximale de résistance alors qu'il est de plus de 80 % pour le TiO_2), de plus une tendance à la saturation est observée. L'information importante de ces données est que le taux d'humidité relative affecte bien les réponses des capteurs, et ce dans la même évolution pour les différents nanocomposites. Cependant cela ne change pas le fait que les capteurs continuent à réagir à l'ammoniac. Cela implique seulement d'avoir connaissance du taux d'humidité pendant les expositions à l'ammoniac, et dans un cas réel, celui-ci est stable et bien défini, puisque ces valeurs pour l'air exhalé sont connues (90 % d'humidité relative).

3.3.3.2 Réponses à l'ammoniac

Dans cette partie, les réponses de trois capteurs basés sur les trois types de nanocomposites de polyaniline sont décryptées. Le but est de vérifier que pris un par un, ces capteurs, bien qu'ils répondent bien à l'ammoniac, ne sont pas suffisamment fiables pour les utiliser seuls dans un dispositif de mesure.

La Figure 3.9 montre la variation dans le temps de résistance des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO_2 et (c) polyaniline nanotube de carbone quand

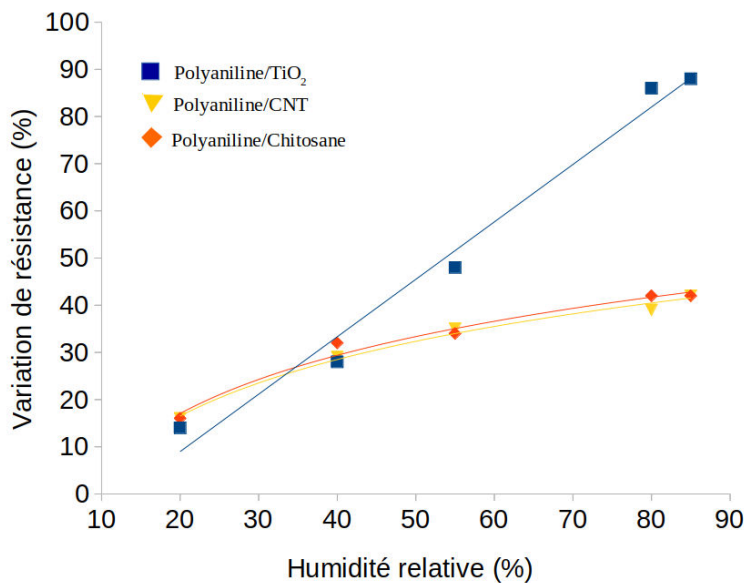


FIGURE 3.8 – Comparaison des réponses des différents nanocomposites à 1 ppm d'ammoniac à différents niveaux d'humidité relative après 5 minutes d'exposition.

ils sont exposés à 500 et 600 ppb d'ammoniac. La première remarque est que la résistance augmente pour les capteurs TiO_2 et CNT mais diminue pour les capteurs de type chitosane. Ce point est donc contre intuitif puisqu'en principe, la résistance de la polyaniline ne peut qu'augmenter du fait de sa déprotonation par l'ammoniac. La Figure 3.10 montre la variation maximale de résistance des trois mêmes capteurs en fonction de la concentration d'ammoniac. Là encore, le nanocomposite chitosane/polyaniline présente une variation de résistance beaucoup plus importante (en valeur absolue), -30 % comparées aux deux autres formulations, aux alentours de 3 %.

Pour expliquer cette double particularité du nanocomposite chitosane/polyaniline, c'est-à-dire une résistance qui diminue, et de manière très importante, plusieurs hypothèses sont possibles. Comme cela a été décrit précédemment, les images TEM et SEM de ce nanocomposite (Figure 3.2) montrent que contrairement à la structure cœur-écorce, le polyaniline forme des amas qui sont réparties uniformément dans la matrice de chitosane. Ces amas peuvent également avoir des interactions chimiques avec des groupes fonctionnels du chitosane. Il peut par exemple former des liaisons hydrogène avec les groupes hydroxyle (présents dans le chitosane) et modifiant la sensibilité de la polyaniline avec l'ammoniac. Enfin le chitosane est un matériau qui est également hydrophile. Au contact de l'humidité, la matrice de chitosane gonfle et réorganise les amas de polyaniline faisant diminuer sa résistance dans un premier temps. Pour vérifier ces hypothèses, une exposition plus longue à l'humidité et à l'ammoniac a été effectuée. Alors qu'avec les nanocomposites de type CNT et TiO_2 les résistances continuent à augmenter de manière classique, le nanocomposite chitosane polyaniline présente un autre comportement.

La Figure 3.11 montre en effet que l'allongement de la durée de l'exposition fait apparaître deux phases dans la courbe de réponse. Dans un premier temps la résistance

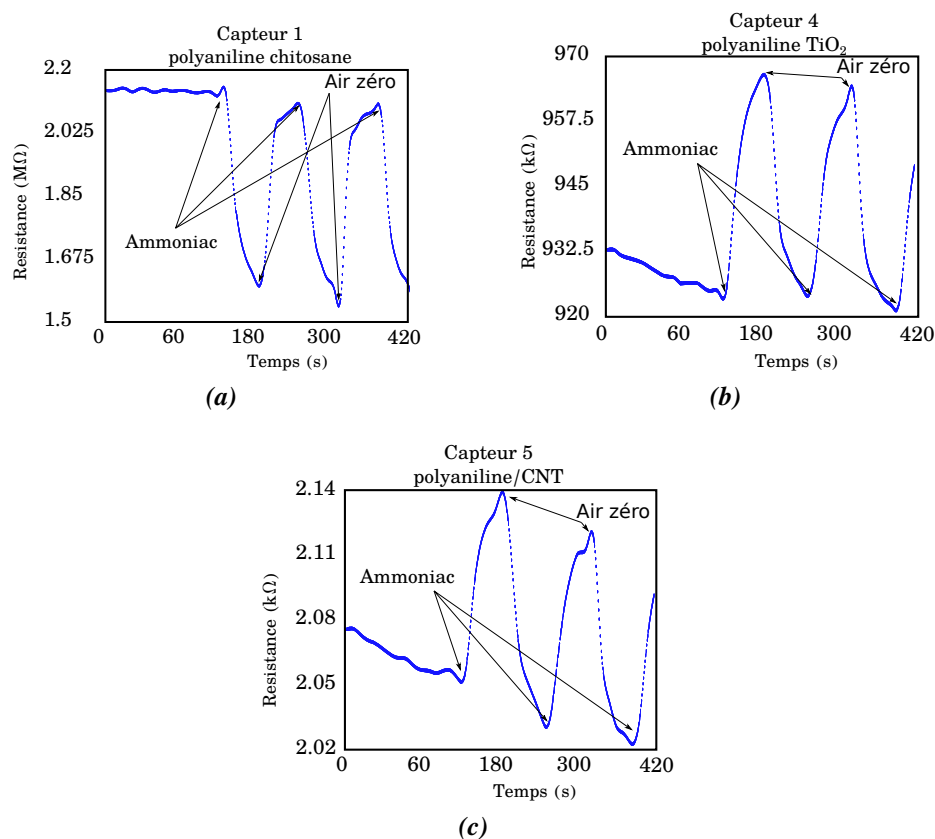


FIGURE 3.9 – Variation de résistance des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO_2 et (c) polyaniline CNT quand ils sont exposés à 500 et 600 ppb d'ammoniac.

diminue comme cela apparaît dans la Figure 3.9 (a), puis dans un second temps, la résistance se met à augmenter en réaction à l'ammoniac. Cela confirme donc que la diminution de la résistance est due à l'humidité qui est ensuite compensée puis dépassée par les effets de la déprotonation liés à l'ammoniac.

Comme cela a été étudié dans le chapitre 2 (2.4.1), les caractéristiques les plus importantes définissant un capteur sont la limite de détection, la sensibilité et la sélectivité. Dans le cas de ces nanocomposites, la sélectivité des capteurs à l'ammoniac est très importante mais le principal interférent relié à l'air exhalé est l'humidité. Bien qu'ils soient tous sensibles à l'humidité, les capteurs permettent de mesurer des concentrations d'ammoniac dans les conditions d'haleine simulée. Les courbes de la Figure 3.10 permettent de calculer la sensibilité de chaque nanocomposite à l'ammoniac en mesurant le coefficient directeur de la courbe : cela donne $-0,12\%$ /100 ppb pour le capteur chitosane polyaniline, $0,10\%$ /100 ppb pour le capteur TiO_2 polyaniline et $0,15\%$ /100 ppb pour le capteur CNT polyaniline.

Concernant la limite de détection, ce n'est pas un critère contraignant, tant qu'elle est supérieure à la concentration minimale d'ammoniac que l'on trouve dans l'haleine qui est d'environ 500 ppb. Plusieurs études sur ces nanocomposites ont montré que la

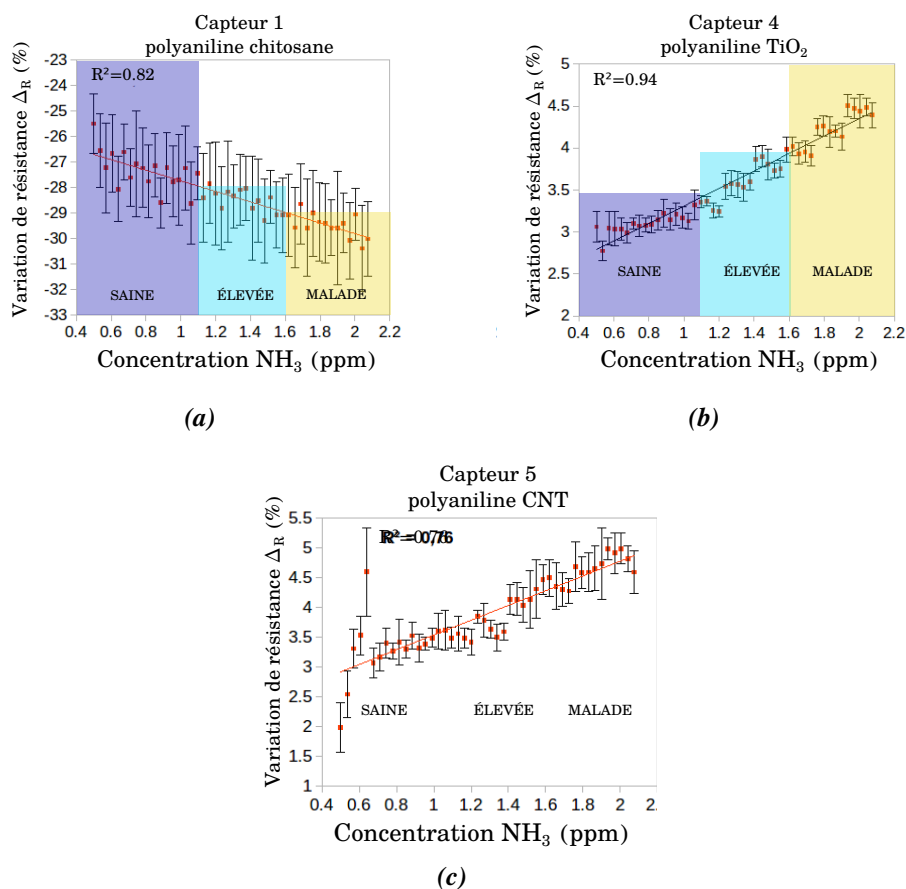


FIGURE 3.10 – Variation maximale de résistance des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO_2 et (c) polyaniline CNT en fonction de la concentration d'ammoniac. La moyenne des sept expositions ainsi que l'écart type correspondant sont affichés. Les plages de concentration d'ammoniac correspondent à trois états cliniques : patient sain, patient malade, et un état intermédiaire.

limite de détection était inférieure à la centaine de ppb [MRZ⁺14][WPB⁺12].

3.3.3.3 Répétabilité des réponses

La répétabilité des réponses des capteurs est un élément essentiel puisque c'est lui qui permet d'estimer sa fiabilité. En effet, la question est de savoir si pour deux expositions à la même concentration d'ammoniac, la réponse du capteur sera identique. L'écart type est utilisé pour caractériser cette répétabilité, Figure 3.10. L'écart type est plus important pour les nanocomposites chitosane polyaniline que pour les deux autres nanocomposites. Ici encore, la sensibilité du chitosane à l'humidité rend ces capteurs moins fiables. Pour pouvoir visualiser d'une autre manière cette répétabilité des réponses, il est possible de faire un classifieur basé sur une régression linéaire de la variation maximale de résistance par rapport à la concentration. Les résultats sont détaillés dans les matrices de confusion, Figure 3.12. Dans une matrice de confusion,

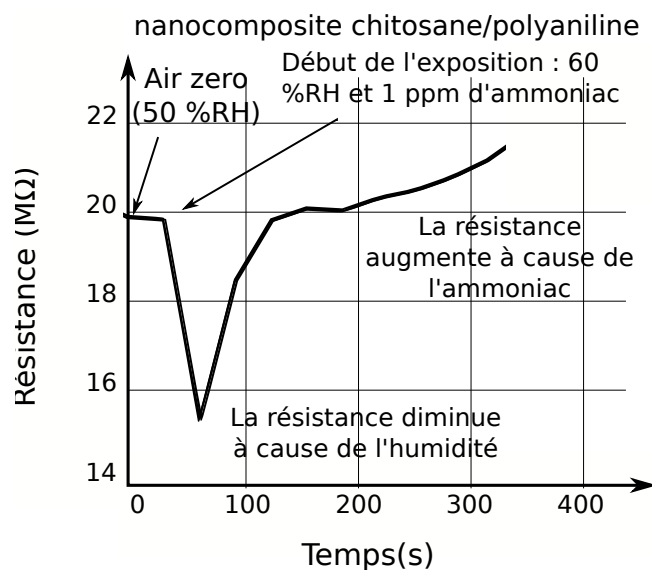


FIGURE 3.11 – Une exposition plus longue d’ammoniac sur le nanocomposite chitosane polyaniline montre deux phases de réponses. La première phase fait diminuer la résistance à cause de l’humidité, la seconde augmente la résistance à cause de la déprotonation.

la colonne donne la prédiction de l’échantillon testé basé sur le modèle de régression, et la ligne la valeur réelle de l’échantillon. Ainsi la matrice de confusion du capteur 1 (chitosane/polyaniline) montre que seulement 26 % des échantillons sains (avec une concentration d’ammoniac inférieure à 1,1 ppm) sont correctement classés, et même 8 % classé comme "malade" c’est-à-dire avec une concentration d’ammoniac supérieure à 1,6 ppm. La précision, définie comme le nombre d’échantillons correctement classifiés sur le total des échantillons testés, est de 41 % pour le capteur 1 (polyaniline chitosane), 44% pour le capteur 4 (polyaniline TiO_2) et 51 % pour le capteur 5 (polyaniline CNT). Cela donne des résultats très insuffisants pour un outil d’aide au diagnostic.

Il faut noter que plus la durée d’exposition est importante et meilleure est la répétabilité. Hibbard et al. exposent ainsi leurs capteurs à base de polyaniline pendant dix minutes et obtiennent une précision de 50 % supérieure à celle obtenue avec une seule minute d’exposition [HCK13]. Cependant, un temps long d’exposition est incompatible avec le principe d’un outil de diagnostic portable.

Utilisés individuellement, les capteurs sont peu fiables pour définir la classe correspondant au diagnostic d’un patient, c’est pourquoi, l’étape suivante consiste à croiser les réponses des capteurs pour améliorer la précision de diagnostic.

3.4 Réponses croisées

Cette partie se focalise sur un point central du nez électronique, la partie traitement des réponses de la matrice de capteur. La partie précédente a montré que les capteurs

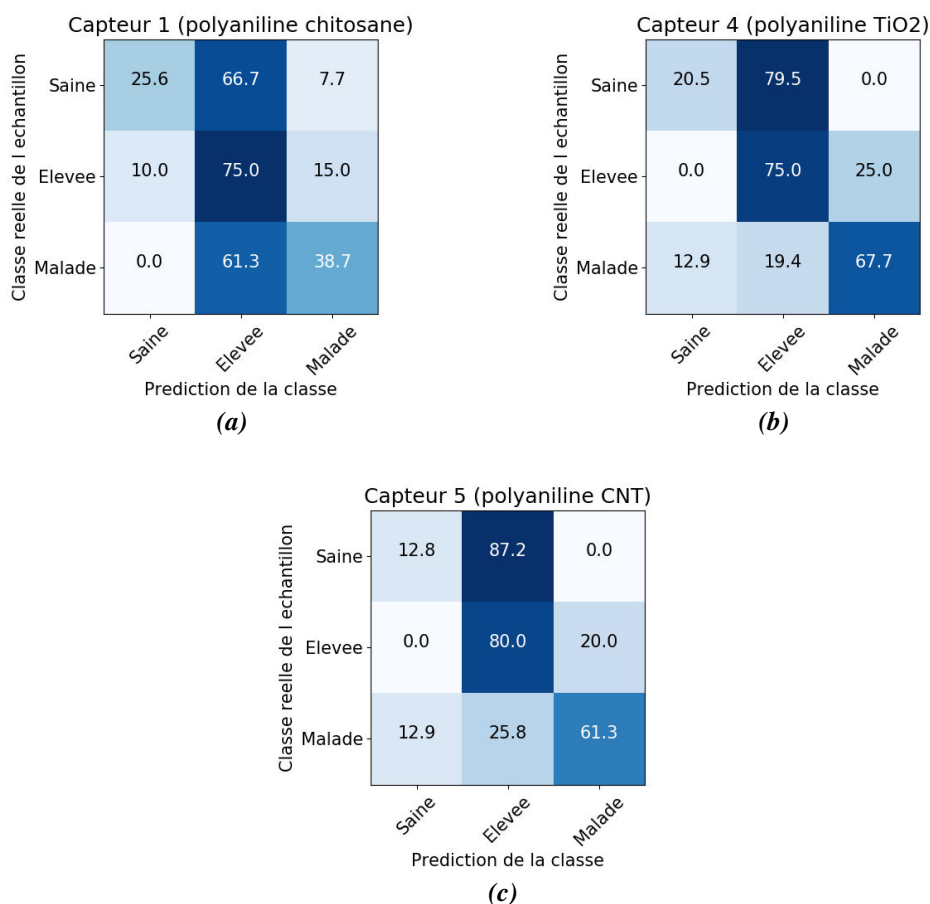


FIGURE 3.12 – Matrices de confusion de classifieurs basés sur des regression linéaires des capteurs (a) polyaniline/ chitosane (b) polyaniline TiO₂ et (c) polyaniline CNT. L'état clinique correspond à une plage de concentration d'ammoniac.

nanocomposites à base de polyaniline ne sont pas assez fiables à cause notamment de leur sensibilité à l'humidité. On peut donc espérer corriger ce défaut en croisant les différentes réponses à l'aide d'algorithmes de classification.

3.4.1 La classification

Comme cela a été décrit dans le deuxième chapitre, un algorithme de classification est évalué en utilisant le principe de la validation croisée : 60 % de la base de données est utilisée pour la phase d'apprentissage, et les 40 % restants pour tester le modèle. Pour rappel, il y a 357 échantillons dans la base de données. Plusieurs algorithmes de classification sont utilisés : Analyse Discriminante Linéaire (LDA), SVM, Forêt aléatoire (RF) et Perceptron Multi Couches (MLP). Comme cela a été expliqué dans le chapitre 2 (2.5.1.2), il est nécessaire de tester plusieurs algorithmes pour trouver le plus adapté à l'application. Les quatre algorithmes testés sont les plus couramment utilisés pour faire de la classification [LBS⁺15].

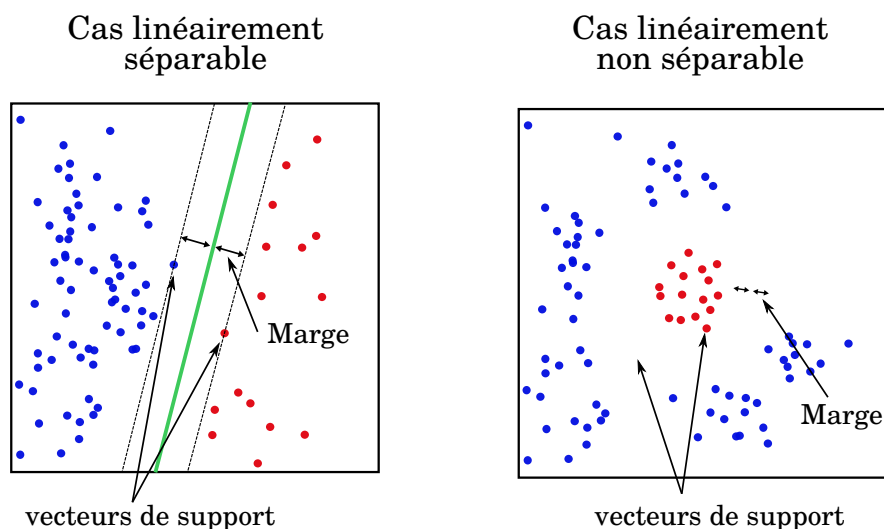


FIGURE 3.13 – Illustration de l'algorithme SVM. Le principe est de trouver des vecteurs de supports (des échantillons du jeu de données) qui maximisent la marge c'est-à-dire, la séparation entre deux classes. Le kernel trick est une opération consistant à trouver un espace de dimension supérieure où une séparation linéaire devient possible. Dans cet exemple, le cas non linéairement séparable le devient en coordonnées polaires.

3.4.1.1 L'analyse discriminantes linéaire

L'analyse discriminante linéaire est une méthode statistique. Le principe de cet algorithme est de trouver une combinaison linéaire des paramètres d'entrées (variation maximale de résistance, dérivée et aire sous la courbe des capteurs) qui maximise la variance inter-classe en minimisant la variance intra-classe. Les classes étant définies comme les plages de concentrations d'ammoniac. LDA est l'algorithme de classification le plus utilisé car il donne de bons résultats et permet de les interpréter facilement [LBS⁺15]. Cependant l'inconvénient de cet algorithme de classification est qu'il peut seulement discriminer les classes qui sont linéairement séparables.

3.4.1.2 Les machines à vecteurs de support

Les machines à vecteurs de support sont également comme le LDA, une méthode statistique. Au contraire de la LDA, les SVM peuvent gérer les données non-linéairement séparables grâce à "l'astuce du noyau" ("kernel trick") [CV95]. Le principe est de trouver des vecteurs de supports (des échantillons du jeu de données) qui maximisent la marge c'est-à-dire, la séparation entre deux classes. Si les données ne sont pas linéairement séparables, l'idée est d'utiliser une fonction noyau pour trouver un espace de dimension supérieur où les données deviennent linéairement séparables. La Figure 3.13 illustre ce principe avec un cas linéairement séparable, et un cas qui devient linéairement séparable si les coordonnées sont des coordonnées polaires. La SVM est un algorithme efficace sur des données de dimensions importantes mais il est sensible au sur-apprentissage. Le sur-apprentissage signifie que le modèle de classification connaît

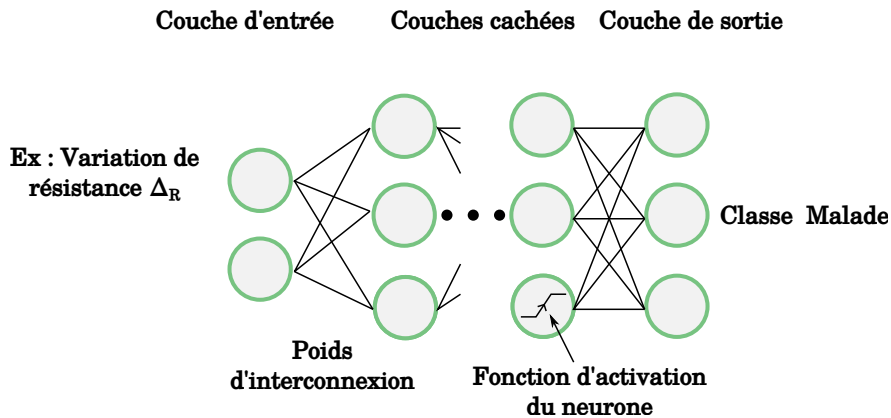


FIGURE 3.14 – Schéma de principe de l’algorithme MLP. C’est un réseau de neurones, avec une couche d’entrée et de sortie et une ou plusieurs couches cachées. Un neurone est activé ou non en fonction de ses entrées pondérées par des poids d’interconnexion et de sa fonction d’activation.

par cœur les données d’apprentissage, sans réellement en déduire des règles de classification.

3.4.1.3 Le Perceptron Multi Couches

Le MLP n’est pas une méthode statistique parce que le modèle de classification issue de l’apprentissage dépend des données initiales, de différents paramètres choisis pour la phase d’apprentissage mais aussi d’une part de hasard dans la phase d’apprentissage. L’inconvénient de ces méthodes est qu’il est plus compliqué d’interpréter les résultats. Le MLP est un type de réseau de neurones artificiels, comprenant une couche d’entrées et de sorties, et une ou plusieurs couches cachées, Figure 3.14. Un neurone est activé lorsque la combinaison pondérée de ses entrées par sa fonction d’activation passe un certain seuil. La sortie du neurone est ensuite propagée aux neurones de la couche suivante jusqu’à atteindre la couche de sortie. Ainsi pendant la phase d’apprentissage, les paramètres de la fonction d’activation ainsi que les poids reliant les neurones sont établis.

3.4.1.4 La forêt aléatoire

Pour le dernier algorithme de classification testé, les RF, ils sont basés sur une multitude d’arbres de décision, Figure 3.15. Chaque arbre est construit avec un sous ensemble de données différents [Bre01]. Un arbre de décision est formé de nœuds et de feuilles. Chaque nœud de l’arbre correspond un paramètre (par exemple dérivée maximale du capteur 5) et la valeur de ce paramètre est comparée à un seuil. Cette comparaison permet d’aiguiller la direction à prendre dans l’arbre jusqu’à atteindre une feuille correspondant à une classe. Une seule feuille par arbre est activée. Le résultat de la classification est ensuite déterminé en comptant la somme des feuilles activées sur tous les arbres de la forêt.

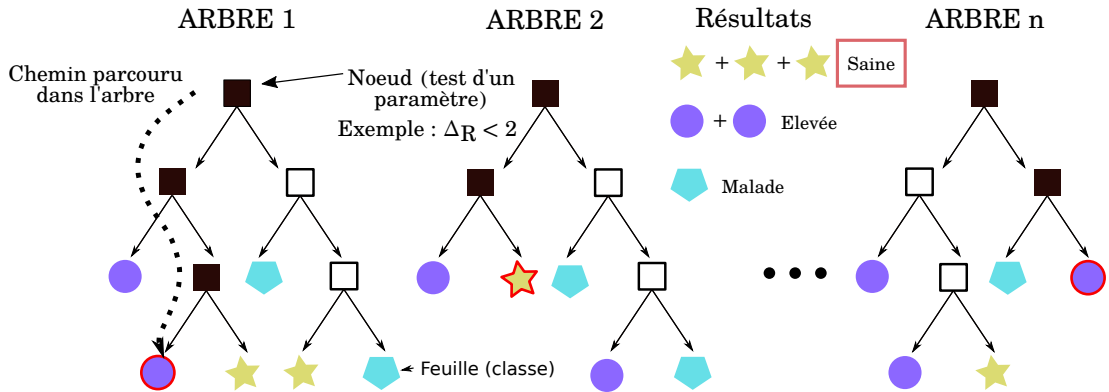


FIGURE 3.15 – Schéma de principe de l'algorithme de la forêt aléatoire (RF). Plusieurs arbres de décision composent la forêt, chaque arbre possède des noeuds aigüillant les chemins dans l'arbre et des feuilles correspondants aux classes. Un vote à la majorité est ensuite effectué pour prendre la décision. Chaque arbre étant entraîné avec un jeu de données différents.

3.4.2 Classification des données

Algorithme testé	Paramètres des courbes de réponse utilisés			
	Δ_R	δ_R	A_R	$\Delta_R + \delta_R + A_R$
LDA	64 %	64 %	67 %	80 %
RF	77 %	77 %	50 %	80 %
SVM	72 %	77 %	75 %	85 %
MLP	75 %	78 %	63 %	85 %

Tableau 3.3 – Précision des différents algorithmes de classification en fonction des paramètres de courbe utilisés.

La librairie Scikit-Learn, développé en langage Python, a été utilisée pour tester les différents algorithmes de classification [PVG⁺].

Chaque algorithme de classification est testé en utilisant quatre jeux de paramètres différents. Le but est d'étudier si il existe des paramètres extraits des courbes de réponses qui sont plus intéressants que d'autres. Cela permettrait par exemple de réduire le nombre de paramètres. Le premier jeu correspond à la variation maximale de résistance des onze capteurs pendant la phase d'exposition et de désorption, Figure 3.7. Le second jeu correspond à la dérivée maximale, le troisième à l'aire sous la courbe. Enfin le dernier jeu de paramètres contient l'ensemble des paramètres, donc 66 en tout (onze capteurs multipliés par trois paramètres extraits puis multiplié par deux, pour les phases d'exposition et désorption).

Le Tableau 3.3 montre les résultats de la précision de classification que donnent les différents algorithmes avec les différents jeux de paramètres. Le premier point à relever est que les différentes classes sont mieux discriminées lorsque le jeu de paramètres contient les trois informations extraites des courbes de réponses des capteurs.

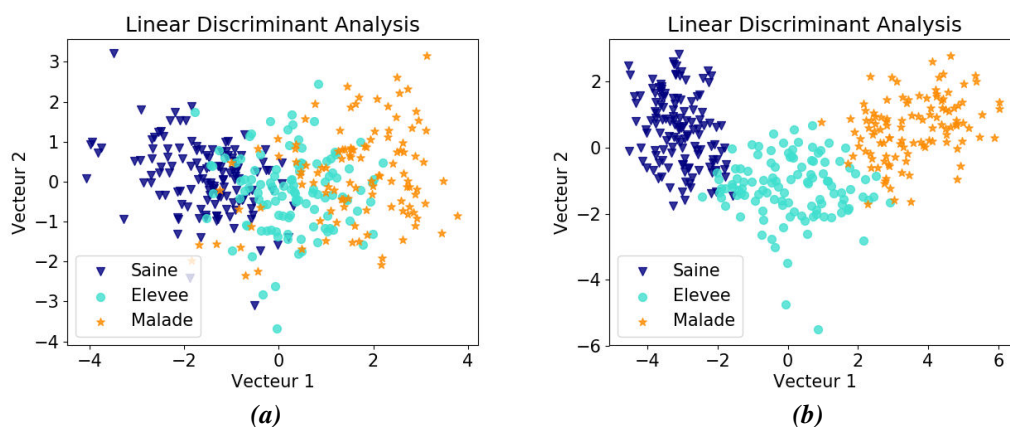


FIGURE 3.16 – Projection des données des trois classes par l’algorithme LDA en utilisant (a) la variation maximale de résistance des onze capteurs et (b) en ajoutant l’aire sous la courbe et dérivée maximale.

L’algorithme RF donne la meilleure précision avec seulement les variations maximales de résistance alors que le MLP et SVM donnent les meilleurs résultats avec tout l’ensemble des paramètres. La précision augmente de 18 % avec l’algorithme SVM lorsque les paramètres "dérivés" et "aire sous la courbe" sont ajoutés. La Figure 3.16 montre comment les données sont projetées avec l’algorithme LDA. Ces figures illustrent très clairement que les trois classes qui correspondent aux trois plages de concentration d’ammoniac, sont bien mieux discriminées avec l’ensemble des paramètres. La précision atteint 80 % comparée aux 64 % obtenue avec la variation maximale de résistance. Ces résultats mettent en évidence également que le LDA discrimine moins bien les données non linéairement séparables c’est pourquoi les SVM et MLP donnent de meilleurs résultats.

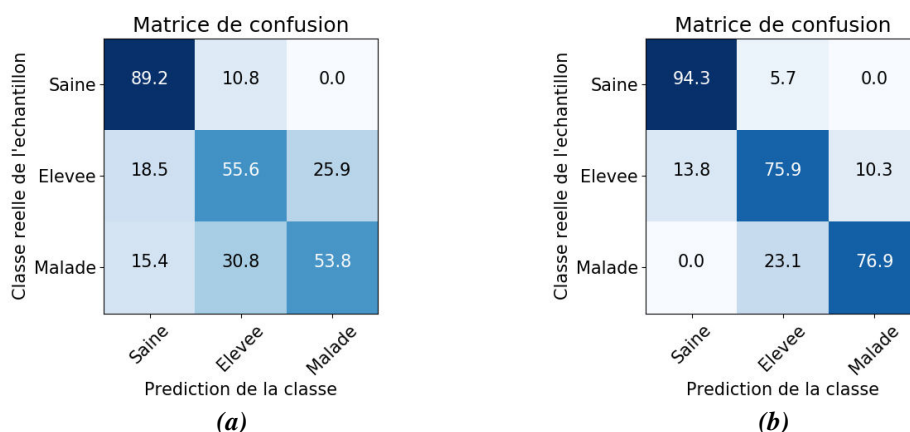


FIGURE 3.17 – Matrices de confusion obtenues par la LDA en utilisant (a) la variation maximale de résistance des onze capteurs et (b) en ajoutant l’aire sous la courbe et dérivée maximale.

La Figure 3.17 présente d'une autre manière les résultats de classification pour le LDA en utilisant de nouveau les matrices de confusion. Ainsi les erreurs de classification ne sont possibles qu'entre des concentrations considérées comme saines/élevées ou élevées/malades. En revanche des erreurs saines/malades sont possible (6 % des concentrations malades sont classées comme saines) quand seulement la variation de résistance est utilisée. Ces résultats sont observés pour les autres algorithmes de classification.

Ces résultats de classification apportent plusieurs enseignements. D'abord, il est important de tester différents algorithmes de classification puisque les résultats peuvent être sensiblement différents. Ensuite, il est nécessaire de ne pas uniquement s'intéresser à la variation maximale de résistance des courbes de réponse. Les autres paramètres que sont la dérivée et l'aire sous la courbe augmentent significativement les performances de classification. L'inconvénient de toujours augmenter le nombre de paramètre est que cela augmente le temps de traitement et peut augmenter le risque de sur-apprentissage. L'étape suivante consiste donc à déterminer s'il existe un sous ensemble de paramètres qui soit meilleur que tous les paramètres réunis. Un autre avantage de réduire le jeu de paramètres est de pouvoir identifier quels sont les capteurs de la matrice (et donc quelle formulation de nanocomposite) et les paramètres les plus pertinents pour l'application.

3.4.3 Amélioration de la précision de classification par élimination récursive des paramètres

Si n est le nombre de paramètres, $2^n - 1$ phases d'apprentissage seraient nécessaires pour faire une recherche exhaustive du meilleur sous-ensemble. Comme n vaut 66 dans ce cas, il est irréaliste de chercher le meilleur sous ensemble de cette manière. La Figure 3.18 décrit l'algorithme utilisé, appelé élimination récursive de paramètre (RFE), pour trouver le meilleur sous ensemble en un nombre de calculs acceptable. Le principe est le suivant : pour un algorithme de classification donné, un premier apprentissage est effectué avec l'ensemble des paramètres. A l'issue de cet apprentissage, une précision est obtenue ainsi que des poids alloués à chaque paramètre. Cette allocation de poids dépend de règles spécifiques à chaque algorithme de classification. Par exemple, pour l'algorithme LDA, la phase d'apprentissage calcule une combinaison linéaire des paramètres d'entrées qui maximise la variance inter-classe en minimisant la variance intra-classe. Ce calcul d'une combinaison linéaire fait que chaque paramètre obtient un poids. Pour le MLP, ces poids correspondent aux poids d'interconnexion entre la couche d'entrée et la première couche cachée. Ensuite, le paramètre ayant le poids le plus faible est supprimé et cela permet de relancer une phase d'apprentissage avec un nouvel ensemble de paramètre plus petit. Cette opération est répétée jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'un seul paramètre. Il suffit ensuite de sélectionner le sous-ensemble de paramètres ayant donné la meilleure précision de classification.

La Figure 3.19 révèle que la précision la plus importante n'est pas obtenue avec l'ensemble des paramètres. En fait seulement une petite partie d'entre eux est suffi-

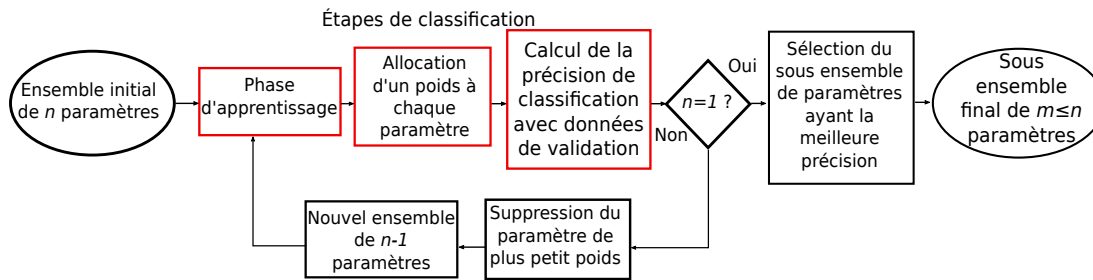


FIGURE 3.18 – Description de l’algorithme de l’élimination récursive de paramètres.

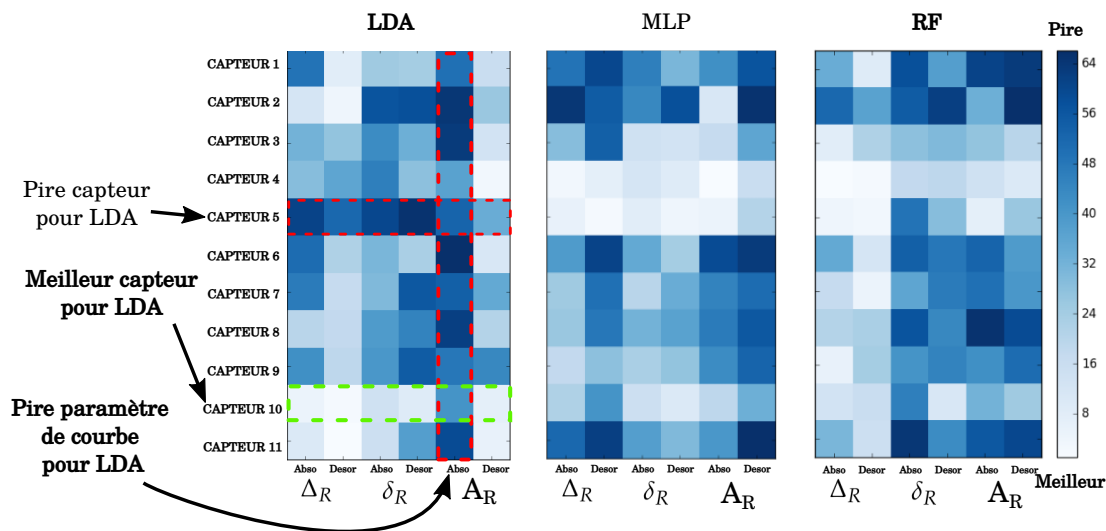


FIGURE 3.19 – Illustration des résultats de l’élimination récursive de paramètres. Les meilleurs paramètres apparaissent d’une couleur plus claire. Le capteur 10 est le plus important pour le LDA alors que les capteurs 4 et 5 sont les plus utiles pour les algorithmes MLP et RF.

sant : 13 paramètres pour le LDA, 25 pour le MLP, 19 pour la RF et 39 pour le SVM. La Figure 3.20 expose d’une autre manière les résultats de l’élimination récursive de paramètres. Elle permet de visualiser à quel moment un paramètre a été éliminé lors de l’itération : plus la case correspondant au paramètre apparaît sombre, plus tôt il a été éliminé. Cela permet donc de relever que les capteurs 10 et 11 sont ceux qui sont les plus importants pour l’algorithme LDA. Or ces capteurs correspondent tous deux au même nanocomposite : polyaniline/ TiO_2 et avec la même part de polyaniline dopé. Dans ce cas, la redondance d’une même formulation n’est pas pénalisante, au contraire. En revanche, ces résultats ne sont valables que pour cet algorithme puisque les capteurs 4 et 5 (TiO_2 polyaniline et CNT polyaniline) sont les plus importants pour les algorithmes MLP et RF. Ce même capteur 5 est en revanche inutile pour le LDA, ce qui est logique puisque c’est également le capteur qui présente la pire linéarité dans ces réponses, Figure 3.10 (c).

Concernant les paramètres de courbes, il n’y a pas de différences significatives, hormis l’aire sous la courbe pendant la désorption pour le LDA qui est inutile. Les

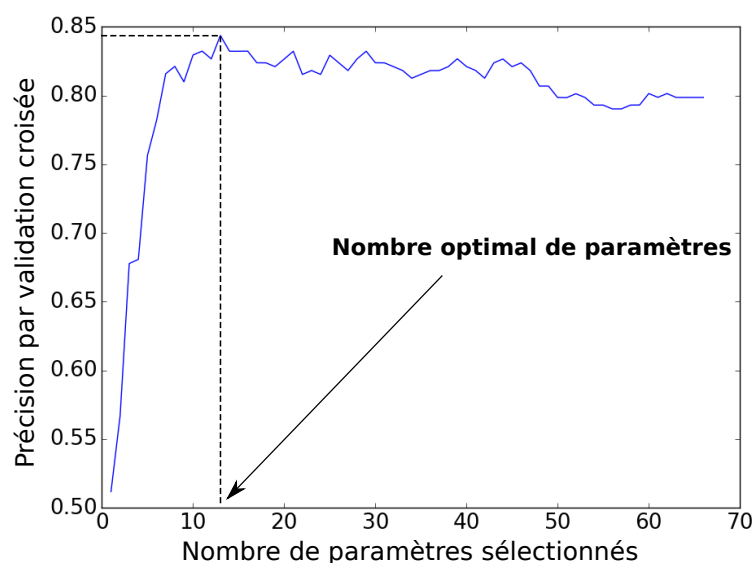


FIGURE 3.20 – Précision obtenue avec la LDA en fonction du nombre de paramètres sélectionnés par l'élimination récursive de paramètres.

Algorithme testé	Paramètres des courbes de réponse utilisés				Sélectionnés par RFE	Nb de paramètres sélectionnés par RFE
	Δ_R	δ_R	A_R	$\Delta_R + \delta_R + A_R$		
LDA	64 %	64 %	67 %	80 %	84 %	13
RF	77 %	77 %	50 %	80 %	83 %	19
SVM	72 %	77 %	75 %	85 %	91 %	39
MLP	75 %	78 %	63 %	85 %	87 %	25

Tableau 3.4 – Précision des différents algorithmes de classification en fonction des paramètres de courbe utilisés et en fonction des paramètres sélectionnés par RFE. Le nombre de paramètres sélectionnés est indiqué.

variations de résistance pendant l'exposition et la désorption semblent également plus importantes pour la RF. Croiser les résultats des Figures 3.19 et 3.20 permet donc de sélectionner le meilleur sous ensemble de capteurs/paramètres.

L'amélioration des résultats apportée par la sélection récursive de paramètre est présentée dans le tableau 3.4. La précision de classification atteint 91 % pour les SVM, 87 % pour les MLP et 84 % pour le LDA en réduisant la matrice de capteurs à respectivement 8, 6 et 4 capteurs. Ces précisions commencent à devenir intéressantes pour une application d'aide au diagnostic.

Ces première mesures et études ont donc montré que malgré la sensibilité à l'humidité des capteurs nanocomposites à base de polyaniline, il était possible de discriminer précisément des plages de concentrations d'ammoniac. Pris un par un, les capteurs ne sont pas très fiables mais en croisant les réponses à l'aide d'algorithmes de classification, les résultats sont grandement améliorés : on passe ainsi de 51 % de précision

en utilisant un classifieur basé sur la régression linéaire de réponses d'un seul capteur à 91 % de précision avec les SVM en croisant les réponses de plusieurs capteurs. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication en revue [LMWR⁺18] ainsi que d'une présentation en conférence internationale [MLL⁺18].

3.5 Mélange haleine saine et ammoniac

Dans la dernière partie de ce chapitre, les mêmes étapes de conception d'un nez électronique pour l'aide au diagnostic d'insuffisances rénales chroniques sont appliquées mais cette fois le mélange de test est plus complexe et plus proche de la réalité.

3.5.1 Banc de test

Contrairement aux mesures précédentes, plusieurs autres composés sont associés à l'ammoniac et à l'humidité pendant les phases d'exposition. L'acétone, l'éthanol, le méthanol et l'isoprène qui sont les autres composés que l'on retrouve dans des concentrations relativement importantes, de plusieurs centaines de ppb dans l'air exhalé. Ces concentrations sont donc du même ordre que l'ammoniac et sont ajoutées au mélange. La composition exacte du mélange est la suivante :

- 500 ppb d'acétone ($\pm 0,5$ %),
- 500 ppb de méthanol (± 1 %),
- 200 ppb d'éthanol ($\pm 0,5$ %),
- 100 ppb d'isoprène (± 5 %),
- 20 ppb d'acétaldéhyde (± 5 %).

Cent expositions sont effectuées avec trois concentrations d'ammoniac différentes : 800 ppb, 1,2 ppm et 1,6 ppm. A cause de contraintes expérimentales, les temps d'exposition sont plus longs : cinq minutes pour l'adsorption et cinq minutes d'air zéro.

La matrice contient sept capteurs à base de polyaniline avec les formulations de 1 à 7 du tableau 3.1, et les mêmes paramètres sont extraits des courbes. Le nombre de capteur est réduit puisque l'algorithme RFE appliqué précédemment montre qu'il n'est pas nécessaire d'en avoir plus. L'objectif est donc de vérifier que le nez électronique est toujours efficace malgré l'ajout de plusieurs interférents.

3.5.2 Résultats

La Figure 3.21 montre comment les différents échantillons sont représentés et très bien discriminés par l'algorithme LDA. Les matrices de confusion font également apparaître que les performances de classification sont meilleures avec l'ensemble des paramètres, Figure 3.22. La précision de classification atteint 97 % avec l'algorithme SVM : les composés n'interfèrent donc pas dans les performances de classification. Cela confirme bien que les nanocomposites de polyaniline, bien que sensible à l'humidité, sont très spécifiques à l'ammoniac. Il faut cependant noter que si les résultats

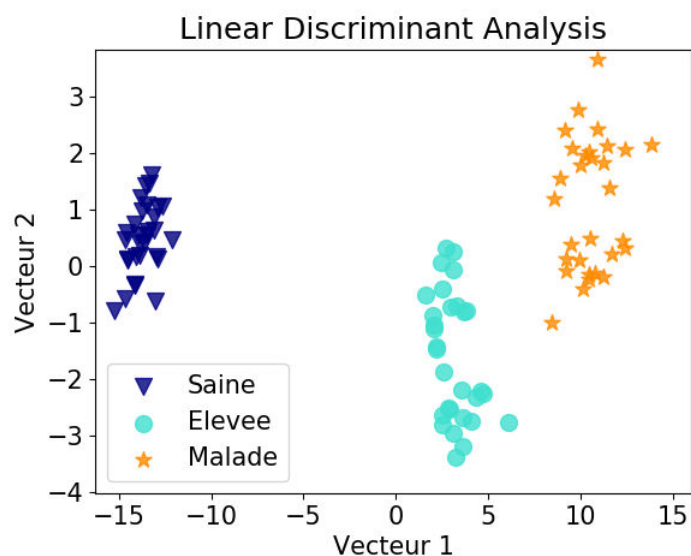


FIGURE 3.21 – Projection des données par l’algorithme LDA.

sont meilleurs que lors de l’étude précédente c’est que la différence entre deux concentrations d’ammoniac pendant l’exposition est plus importante (50 ppb précédemment contre 400 ppb dans celle ci). Le temps d’exposition est également plus long (une minute contre cinq minutes). Il est donc plus facile de discriminer les échantillons puisque les concentrations sont plus espacées. Ces résultats ont été présentés en conférence internationale [MWR⁺18].

Les cas présentés pour le moment ont fait l’objet de mesures sur des courtes périodes (un à deux jours). Dans l’optique d’un nez électronique en tant qu’outil d’aide au diagnostic, il faut que celui-ci soit fiable au cours du temps, au moins plusieurs mois. Un outil demandant de changer les capteurs toutes les semaines serait contrai-

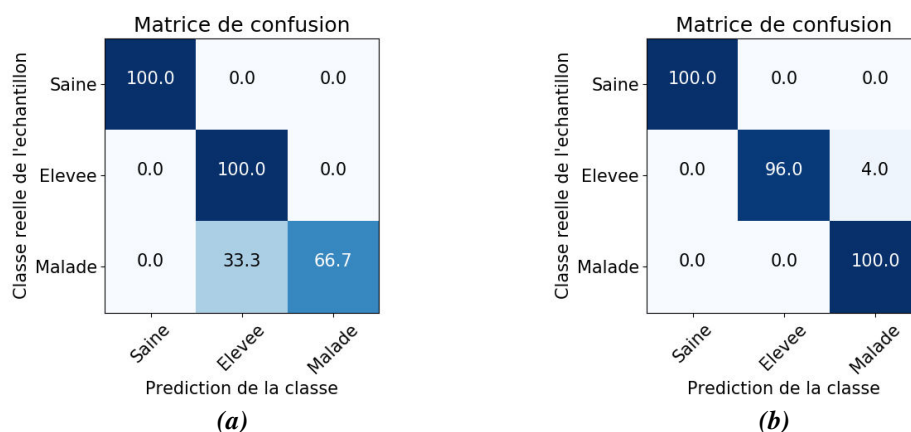


FIGURE 3.22 – Matrices de confusion obtenues par la SVM en utilisant (a) la variation maximale de résistance des 7 capteurs et (b) en ajoutant l’aire sous la courbe et dérivée maximale.

gnant. L'étape suivante consiste donc à étudier la dérive des réponses électriques des capteurs à base de polyaniline au cours du temps afin de prolonger au maximum la durée de vie de ces capteurs, là encore par des moyens algorithmiques.

3.6 Conclusion

Dans ce chapitre, la capacité d'utiliser un nez électronique pour l'aide au diagnostic d'insuffisances rénales a été montrée. La base du nez électronique est sa matrice de capteurs. La **polyaniline** est la surface sensible choisie car elle possède de nombreux avantages : limite de détection très basse (ordre du ppb), possibilité de synthétiser différents nanocomposites, peu chère et simple à fabriquer. En dépit de sa forte sensibilité à l'humidité, ce chapitre a montré qu'il était possible de **détecter avec une précision de 91 % la plage de concentration d'ammoniac** correspondant à un état de santé. La précision de classification reste très bonne lorsque différents composés sont ajoutés au mélange d'exposition. Pour cela, une étude a été menée sur la **meilleure combinaison formulations de capteurs, paramètres extraits des courbes de réponse et algorithmes de classification**. Ces résultats indiquent donc qu'il est possible d'utiliser un tel nez électronique pour des cas réels [LMWR⁺18]. Malgré toutes ces précautions de conception, il reste un point qui n'a pas été abordé mais qui est essentiel, c'est l'étude de **la fiabilité du dispositif au cours du temps**. En effet, la précision obtenue peut être satisfaisante dans un premier temps, mais les dérives qui affectent les capteurs vont détériorer les performances du nez électronique si rien n'est fait. Cette problématique est détaillée dans le chapitre suivant.

Chapitre 4

Impacts et méthodes de correction des dérives des réponses des capteurs sur le nez électronique.

4.1 Introduction

Ce chapitre met l'accent sur un problème majeur du nez électronique : **la fiabilité de ses réponses au cours du temps**. En effet, l'objectif est de concevoir un appareil d'aide au diagnostic, utilisable par un médecin plusieurs fois par jour, au moins une vingtaine si l'on considère le nombre de patients reçus en une journée par un médecin généraliste. Il faut en outre que l'appareil n'ait pas l'obligation d'être renvoyé pour étalonnage trop souvent : par exemple, la durée d'utilisation d'un éthylomètre est de six mois à un an. La durée envisagée pour le nez électronique doit donc être équivalente. Pour atteindre cet objectif, les dérives des capteurs que composent le nez électronique doivent être contrées. La fonction d'un capteur de gaz étant de réagir à son environnement, il est **impossible d'en créer un qui ne se dérègle pas**. Quelques soient les technologies utilisées, les capteurs subissent au cours du temps des dégradations de leurs matériaux sensibles, provoquant ainsi **une modification de leur réponse et en particulier de leur sensibilité**. Les capteurs de gaz que l'on retrouve dans des dispositifs du commerce, bien que le procédé de fabrication soit bien maîtrisé et répétable, subissent ces dérives.

La première partie de ce chapitre traite donc des **origines des dérives** des réponses des capteurs. Les différentes méthodes permettant **de contrer ces dérives** peuvent se classer en trois grandes familles, chacune ayant des avantages et inconvénients. Dans la seconde partie de ce chapitre, ces méthodes existantes sont présentées, avec une attention particulière pour les méthodes adaptatives qui utilisent des algorithmes de prédiction des dérives. Pour finir, **une nouvelle technique est proposée et testée**. Pour étudier ces phénomènes de dérives et tester ces techniques, **deux bases de données sont utilisées**. La première a été construite à l'occasion de ces travaux à partir d'une matrice de capteurs à base de nanocomposites de polyaniline. La seconde est une base de données de trois ans qui est utilisée par de nombreuses équipes de recherche tra-

vaillant sur les dérives des capteurs. Ces deux bases de données se complètent car elles n'utilisent pas les mêmes capteurs (polyaniline et MOX), ne sont pas soumis aux mêmes composés ni pris sur la même durée.

4.2 Caractérisation des dérives

Dans le chapitre précédent (3.2), des matrices de capteurs à base de nanocomposite de polyaniline ont été développées pour pouvoir mesurer des plages de concentrations d'ammoniac dans des mélanges simulant l'air exhalé. La matrice de capteur forme, avec l'interface de mesure et le traitement des données, le nez électronique. Ce dernier a été testé sur une courte période de temps (quelques jours). Or, dans l'idée d'utiliser un nez électronique comme outil de diagnostic, il faut que celui-ci soit fiable sur une durée suffisante, au moins six mois voire un an si l'on se base sur les dispositifs de mesure équivalents du commerce. Dans ce chapitre, l'étude de la fiabilité du dispositif de mesure dans le temps est réalisée. Un capteur de gaz doit par définition réagir avec son environnement pour détecter le ou les gaz cibles. Il est très compliqué, voire impossible pour certaines technologies, d'empêcher le capteur de dériver [LLY⁺14][RN10]. Ainsi, les éthylomètres, qu'ils soient basés sur des capteurs MOX ou électrochimiques, et qui sont utilisés par les entreprises ou la police ont besoin d'être calibrés tous les six à douze mois. Dans le cas contraire, les résultats affichés par ceux-ci sont légalement sans valeur. Pour comprendre les origines des dérives des réponses de capteurs, les caractériser, et étudier comment les contrer, deux bases de données sont utilisées tout au long de ce chapitre ; chacune ayant différents composés à détecter, technologies de capteurs et étendues de mesure.

4.2.1 La base de données DOUAI

La première base de données a été construite à l'occasion de ces travaux au département SAGE de l'IMT Lille-Douai. Quinze capteurs à base de différents nanocomposites de polyaniline forment la matrice de capteurs. Cette matrice est composée des formulations ayant servi précédemment : dioxyde de titane, nanotube de carbone, chitosane et polyaniline pure. Cette matrice est soumise à trois concentrations d'ammoniac, 500 ppb, 1,3 ppm et 2,1 ppm et plus de 1500 expositions sont réalisées à intervalles réguliers sur une durée de quatre mois. Les cycles de concentration en ammoniac sont injectés sur un fond d'haleine saine humide (80 % d'humidité relative). La répartition des échantillons, répartis en semaines, est présentée dans le Tableau 4.1. Il faut noter qu'entre chaque période d'exposition, la matrice de capteurs est stockée dans une pièce, où la température et l'humidité ne sont pas strictement contrôlées.

Semaine	1	2	4	7	11	13
Nombre de données	121	388	360	341	335	299

Tableau 4.1 – Répartition des données dans le temps de la base de données DOUAI, basée sur des capteurs de nanocomposites de polyaniline.

4.2.2 La base de données UCI (Université de Californie à Irvine)

La seconde base de données est issue de l'Université de Californie à Irvine (UCI) et du Jet Propulsion Laboratory (JPL) [VVA⁺12]. Ce dernier laboratoire est le principal concepteur des robots que l'on envoie explorer les planètes du système solaire, notamment Mars. Le JPL a également développé un nez électronique pour surveiller d'éventuelles fuites de gaz dans la Station Spatiale Internationale. La matrice de capteurs est basée sur seize capteurs MOX (TGS2600, TGS2602, TGS2610 et TGS2620 chacun en quatre exemplaires) et elle est soumise à six composés différents : ammoniac, acétaldéhyde, acétone, éthylène, éthanol et toluène, et à différentes concentrations, de 10 ppm à 1000 ppm. Il y a plus de 13 000 échantillons répartis sur une période de trois ans. La répartition des échantillons est présentée dans le Tableau 4.2.

4.2.3 Causes et conséquences des dérives des réponses des capteurs

Il existe deux types de dérives. La première est la dérive de premier ordre ou dérive réelle. Ce type de dérive est dû au vieillissement du capteur. La nature de ce vieillissement dépend de la technologie du capteur. Cela peut être l'empoisonnement de la surface pour un capteur MOX car des impuretés peuvent s'intégrer dans le cristal de silicium [RN10]. Pour la polyaniline, cela peut être la destruction ou dédopage du polymère dans un capteur nanocomposite [KTER02]. Dans la plupart des technologies de capteur, la surface sensible est déposée sur des électrodes, et ces dernières peuvent se dégrader ou s'oxyder, modifiant la valeur de la mesurande du capteur. La dérive de second ordre est due à des causes externes au capteur, principalement l'humidité, la pression et la température.

4.2.3.1 Dérives des capteurs de la base de données DOUAI

Les observations et résultats présentés dans cette partie ont été obtenus dans le cadre de ces travaux de thèse. Les interprétations s'appuient sur la littérature.

Mois	1-2	3-10	11-13	14-15	16	17-20	21	22-23	24-30	36
Nombre de données	445	1244	1586	161	197	2300	3613	294	470	3600

Tableau 4.2 – Répartition des données dans le temps de la base de données UCI basée sur des capteurs MOX.

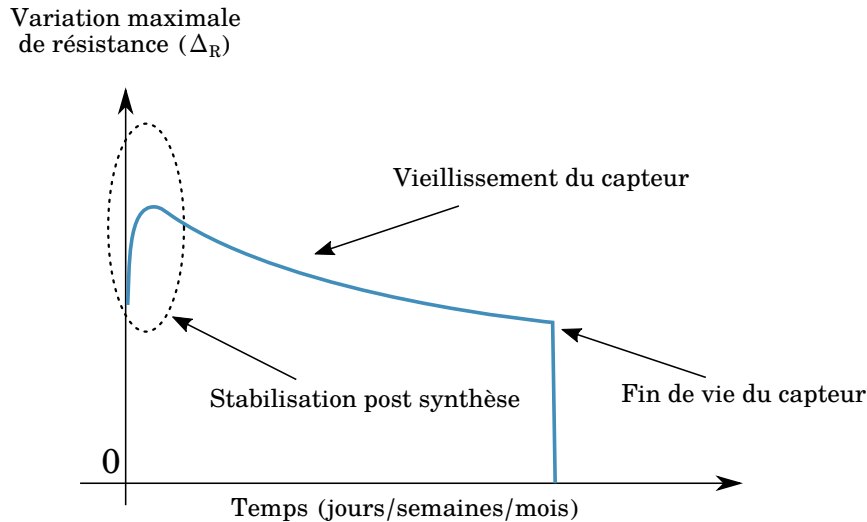


FIGURE 4.1 – Exemple de dérive pouvant affecter un paramètre extrait d'une courbe de réponse (ici le Δ_R) d'un capteur quelconque aux mêmes conditions expérimentales. Le temps de stabilisation est plus ou moins long après la synthèse des capteurs. La durée de vie est également variable et dépend fortement de la vitesse de vieillissement du capteur.

Le terme "vieillessement des capteurs" englobe plusieurs phénomènes physicochimiques entraînant la modification des réponses des capteurs. Il faut d'abord distinguer le vieillissement de la stabilisation de la surface sensible qui a lieu juste après la synthèse, Figure 4.1. Par exemple, les capteurs de types chemiresistor (à base de nanotubes de carbone, nanoparticules d'or) mais également pour les nanocomposites de polyaniline, la synthèse de ces formulations requiert l'utilisation de différents solvants. Une fois le film déposé sur les électrodes interdigitées, les composites mettent un certain temps à se stabiliser, en raison de l'évaporation progressive du solvant [ZTZ⁺01]. Cela entraîne des dérives qui peuvent être importantes après la synthèse (jusqu'à plusieurs décades). Ce temps de stabilisation existe également pour d'autres technologies de capteurs comme les MOX. Nelli et al. observent ainsi des dérives importantes (une résistance qui augmente d'une décade) les deux premières semaines pour des capteurs à base de dioxyde d'étain [NFS⁺00].

Passé le temps de stabilisation, vient celui du vieillissement, Figure 4.1. Les courbes de la Figure 4.2 montrent l'évolution de la résistance de deux capteurs conçus à partir de différents nanocomposites de polyaniline de la base de données DOUAI : nanotube de carbone et polyaniline, Figure 4.2 (a) et dioxyde de titane et polyaniline Figure 4.2 (b). Ici, les deux types de dérives sont observables, premier et deuxième ordre. En effet entre chaque exposition, la matrice de capteurs est stockée à l'air libre. Dès qu'elle est insérée dans l'enceinte d'exposition, la température et l'humidité changent. C'est pourquoi on observe des dérives rapides à chaque début d'exposition avant de se stabiliser. Ensuite, on peut observer la dérive au cours des semaines écoulées due au vieillissement. Les dérives sont plus ou moins importantes selon les formulations. Ainsi, la résistance du capteur CNT polyaniline dérive progressivement de 50 à 70 Ω

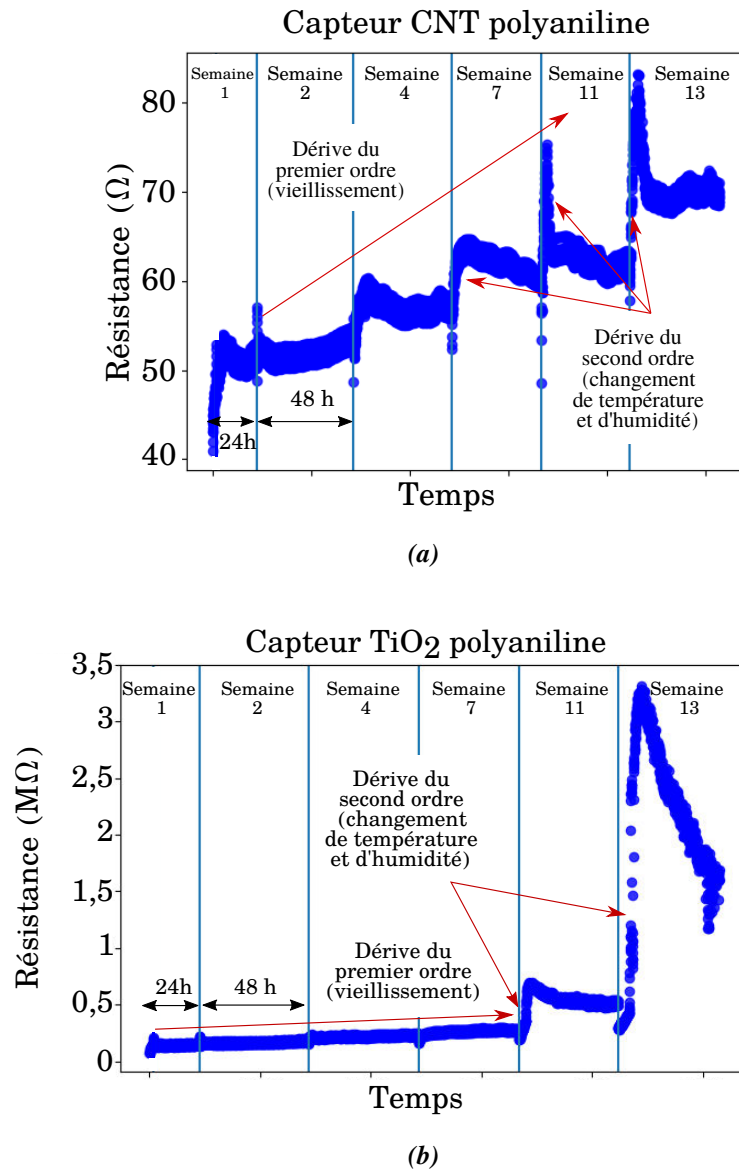


FIGURE 4.2 – Évolution de la résistance de base au cours du temps. Les deux types de dérives sont observables. Premier ordre dû au vieillissement, et second ordre dû à l'humidité et à la température lorsque la matrice de capteur est placée dans l'enceinte d'exposition. Il s'écoule une à trois semaines entre chaque série de mesure. Base de données DOUAI.

alors que pour les capteurs TiO_2 polyaniline, de brusques variations apparaissent au bout de huit semaines, avec la résistance de base qui augmente d'un facteur dix (de $200\text{ k}\Omega$ à plus de $2\text{ M}\Omega$). Certaines formulations, notamment celles avec de la polyaniline peu dopée et du polyuréthane, ne répondent plus du tout après sept semaines.

La résistance de base n'est pas le seul paramètre qui dérive. La Figure 4.3 permet de visualiser l'évolution de la variation de résistance, ainsi que de la dérivée et de l'aire sous la courbe (cf Figure 3.7) au cours du temps pour trois des différentes formulations de nanocomposites de polyaniline : nanocomposite CNT polyaniline, TiO_2 polyani-

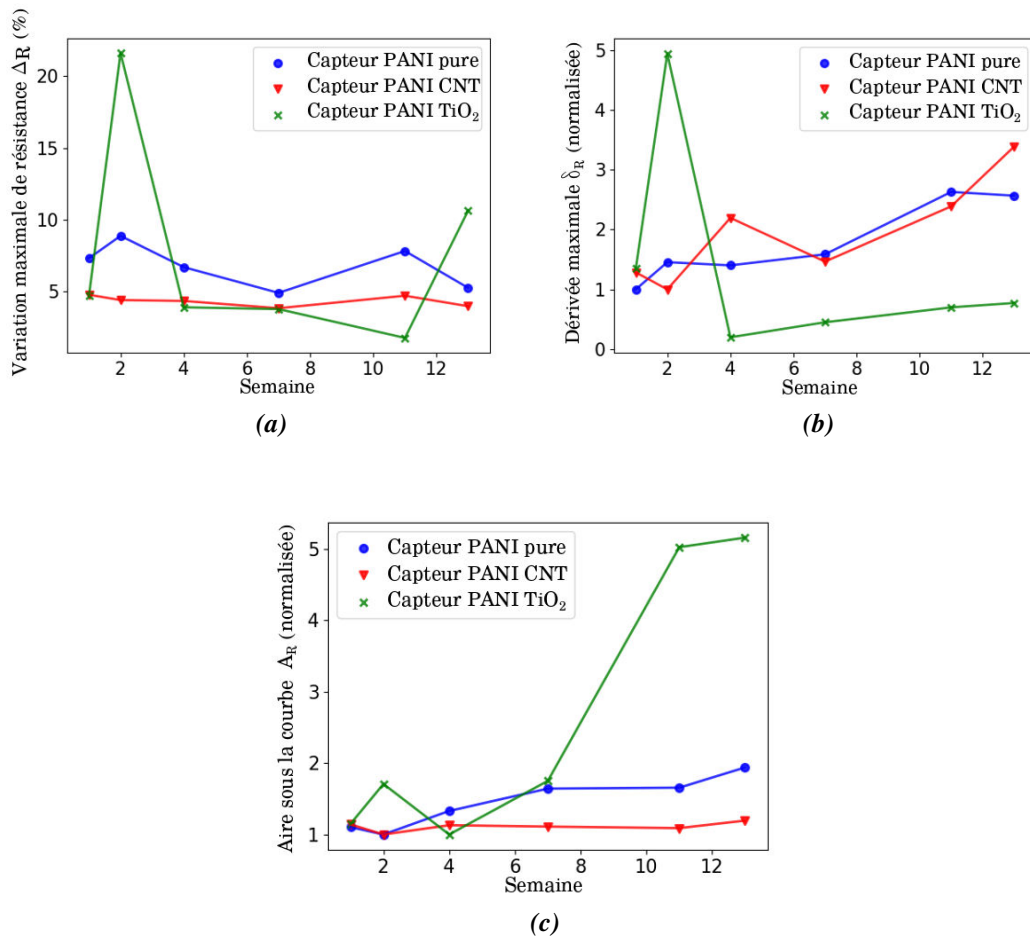


FIGURE 4.3 – Évolution de (a) la variation maximale de résistance, (b) de la dérivée maximale et (c) de l'aire sous la courbe au cours du temps. Pour la dérivée maximale et l'aire sous la courbe, les valeurs sont normalisées (divisées par la valeur maximum) pour que les courbes puissent apparaître sur le même graphe. Base de données DOUAI.

line et une formulation pure de polyaniline. Deux tendances se dégagent. La première regroupe la majorité des formulations de capteurs, où on observe une variation de résistance qui diminue (i.e un capteur moins sensible) et une aire sous la courbe ainsi que la dérivée maximale qui augmentent, principalement dû au fait que la résistance de base augmente. Ces résultats montrent d'abord qu'il n'y a pas de différences significatives en terme de vieillissement au niveau des paramètres extraits, et ensuite que ce vieillissement provoque une baisse de la sensibilité (pour une même concentration, le ΔR diminue), ce phénomène étant progressif.

La seconde tendance concerne les capteurs à base de dioxyde de titane qui, là encore, montrent des variations imprévisibles. Ainsi, un pic de sensibilité est atteint lors de la deuxième semaine, puis elle diminue de nouveau pour finalement augmenter fortement à la fin des mesures. L'aire sous la courbe connaît une augmentation importante sur les dernières semaines, due à l'augmentation très importante de la résistance

de base.

Il y a plusieurs causes expliquant le vieillissement des capteurs basés sur la polyaniline, et cela dépend fortement de la formulation du nanocomposite. Kieffel et al. ont étudié le vieillissement de la polyaniline sous la forme émeraude base et ont proposé deux explications à la dérive de premier ordre (de vieillissement) [KTER02]. Tout d'abord, la première explication est l'oxydation de la polyaniline par le dioxygène de l'air. Le second phénomène avancé est la réticulation, c'est-à-dire la formation de liaisons chimiques entre les différentes chaînes du polymère, accompagnée de la destruction des liaisons imines. Ce phénomène provoque un durcissement du polymère et une baisse de la mobilité des charges.

Un autre mécanisme intervient pour la synthèse de nanocomposite comprenant du dioxyde de titane. En effet, ce dernier est un photo-catalyseur, ce qui peut accélérer la destruction de la polyaniline surtout si les capteurs ne sont pas protégés de la lumière pendant le stockage. Pour le chitosane, c'est le comportement hydrophile de celui qui entraîne des dérives importantes, notamment du second ordre.

Enfin, l'acidité trop forte des solutions de nanocomposites de polyaniline peut être à l'origine de dérives des réponses. En effet, le substrat sur lequel les solutions sont déposées, peut être détruit, notamment s'il est en époxy. Le choix du substrat est donc important pour les capteurs basés sur la polyaniline.

Ces résultats permettent de pointer le fait qu'il est très compliqué de prédire le comportement de chaque capteur d'une matrice. En effet, alors que pour certaines formulations, la dérive semble à peu près constante et donc potentiellement prévisible, d'autres ont des dérives aléatoires qui rendent les mesures dans le temps compliquées. Enfin, un certain nombre de capteurs finissent par ne plus répondre du tout, et deviennent de simples résistances électriques fixes.

4.2.3.2 Dérives des réponses des capteurs MOX de la base de données UCI

Pour les capteurs de type MOX de la base de données UCI, les causes des dérives sont également multiples. D'abord, il y a un premier phénomène chimique de chimisorption d'eau dans le capteur, ainsi que la diffusion des lacunes d'oxygène à l'intérieur du matériau. Cette migration des lacunes d'oxygène est provoquée par les champs électriques induits à l'intérieur du matériau [RN10]. Le changement dans la concentration des lacunes d'oxygène entraîne une modification de la résistance de base et de la sensibilité. La Figure 4.4 permet de visualiser les effets du vieillissement sur un capteur MOX (TGS2600). La répartition de la variation maximale de résistance (le Δ_R) du capteur à deux composés, éthanol et acétone, sont pris à trente mois d'écart. La répartition des réponses montre bien qu'il y a un changement important au cours du temps. Le capteur, en vieillissant, devient moins sensible (la moyenne des réponses se rapprochent de zéro) et moins spécifique (les deux distributions des réponses se rapprochent). Ainsi, la réponse à l'éthanol diminue en moyenne après trente mois. De même, après trente mois, la répartition des réponses à l'acétone et à l'éthanol se chevauchent. Il n'est donc plus possible de distinguer les deux composés avec ce capteur.

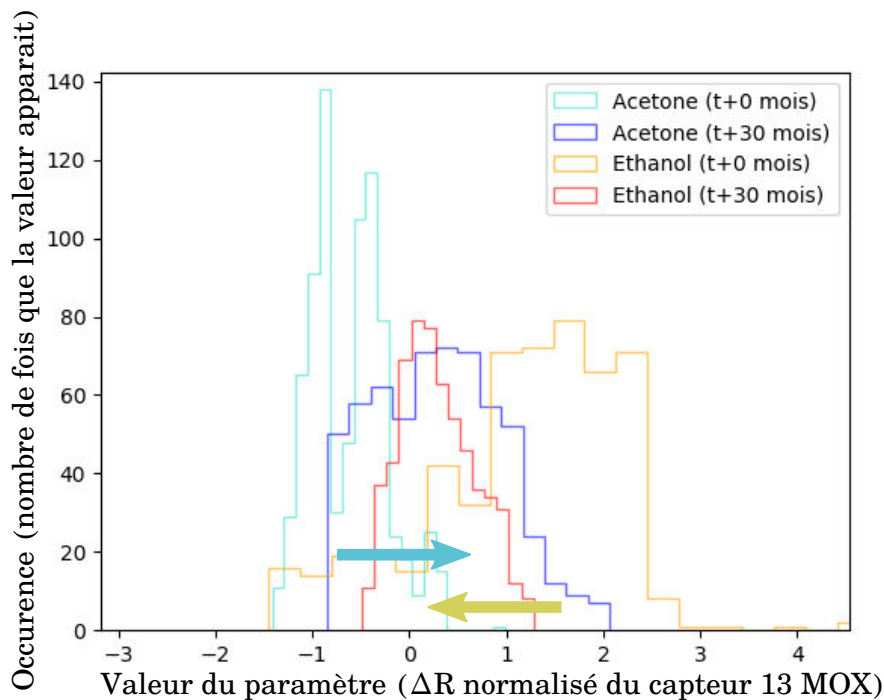


FIGURE 4.4 – Illustration de la dérive d'un capteur MOX de la base de données UCI. Les répartitions des réponses aux composés éthanol et acétone à trente mois d'intervalle sont affichées. Le vieillissement induit des réponses plus faibles ne permettant plus de distinguer après trente mois l'acétone de l'éthanol. Les flèches illustrent le déplacement de la moyenne des réponses (Δ_R normalisé) de ce capteur pour les deux composés.

Enfin, un dernier paramètre pouvant entraîner des dérives et affectant une grande partie des technologies de capteurs est du à la dégradation des contacts électriques. Les électrodes interdigitées peuvent, selon leur composition, être attaquées par la surface sensible, des gaz oxydants ou réducteurs. La dégradation des peignes assure ainsi un moins bon contact avec la surface sensible, induisant une résistance de base qui augmente, ainsi qu'une sensibilité qui peut décroître. De même, la formation d'une couche isolante entre les électrodes et la surface sensible peut se créer par réaction chimique. Cette cause de dérive a été observée dans plusieurs études [DF12] [CEF⁺06]. Ainsi, Ponzoni et al. ont constaté que la variation de résistance était en grande partie due à la formation d'agglomérats de platine sur les électrodes produit par électro-migration dans des capteurs de type MOX [DF12]. Ces dégradations font partie des raisons pour lesquelles il faut prévoir dans la conception du capteur un matériau et une géométrie des électrodes qui soient adaptés.

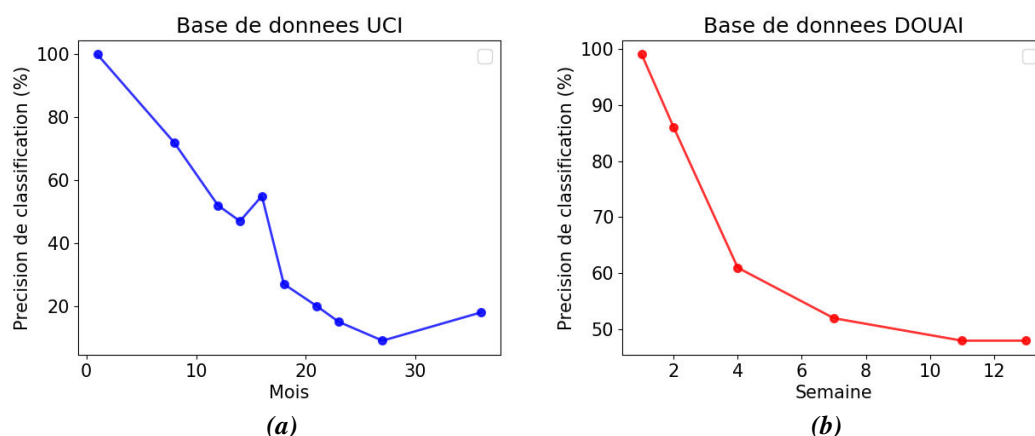


FIGURE 4.5 – *Comparaison de la précision de la classification au cours du temps avec l’algorithme LDA pour les deux bases de données. Les données d’apprentissages correspondent à la première semaine pour le base de données DOUAI, et les deux premiers mois pour la base de données UCI. Les données de test, données restantes. La précision de classification s’effondre au cours du temps à cause des dérives de capteurs.*

4.2.3.3 Dérives des réponses dans les autres technologies de capteurs

Dans le chapitre 2 (2.4), les principales technologies de capteur ont été énoncées, et la grande majorité d’entre elles font appel à une surface sensible composée en partie d’un polymère qui est susceptible de se dégrader, c’est le cas des Microbalance à Quartz (QMB), des capteurs à Onde acoustique de surface (SAW) et des chemiresistors. La seule exception concerne le capteur électrochimique, dont le principe même est d’utiliser un électrolyte qui réagit avec le composé ciblé et qui se consomme au fur et à mesure du temps. Enfin, la seule technologie de capteurs qui est peu impactée par les dérives sont les capteurs à détection par photo-ionisation mais ils sont peu intégrables et le spectre de composés détectable est très faible. L’étape suivante consiste donc à évaluer l’impact de ces dérives dans une matrice de capteurs sur les performances d’un algorithme de classification.

4.2.4 Conséquences des dérives des réponses des capteurs sur un nez électronique

Comme cela a été montré précédemment, les capteurs qui composent la matrice dérivent à des vitesses différentes et certains ne répondent même plus et deviennent de simples résistances électriques fixes. Le principe du nez électronique est d’entraîner, avec des données d’apprentissage, un algorithme de classification. Ces données sont représentatives du comportement des capteurs au moment où les mesures ont été prises. Si la précision du modèle de classification est élevée au début, il faut s’attendre à ce que les performances décroissent au cours du temps. Pour vérifier ce point, les pre-

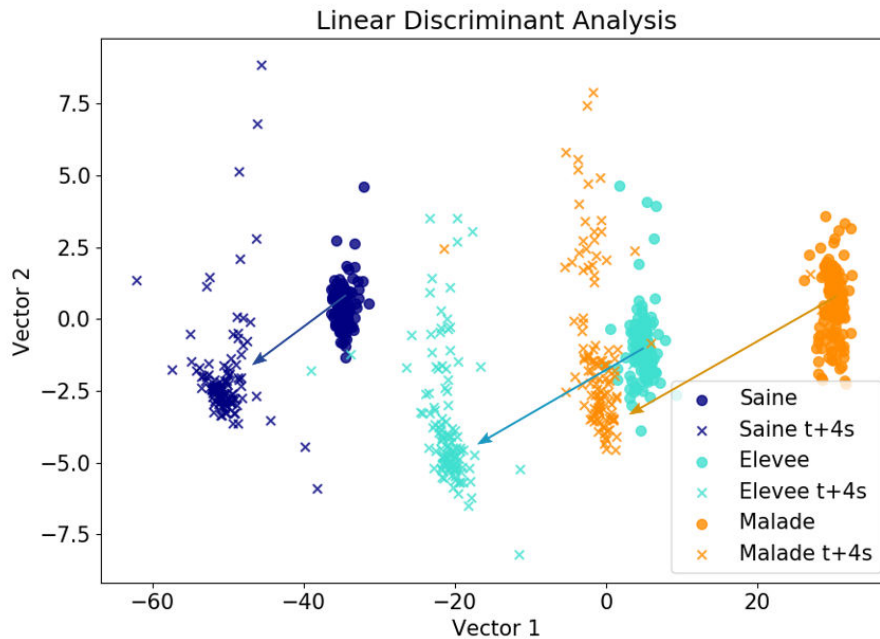


FIGURE 4.6 – Application de l’algorithme LDA avec les deux premières semaines comme base d’apprentissage (symbole ●) puis les données de la quatrième semaine comme test (symbole ×). Cela permet de constater l’impact des dérives. Ainsi le nuage correspondant à la classe malade se retrouve à la place de la classe élevée. Base de données DOUAI.

mières séries de chaque base de données (semaine 1 pour la base de données DOUAI et mois 1 et 2 pour la base données UCI) ont servi à l’apprentissage d’un algorithme de classification, la LDA, et le reste des données servent à la validation. La Figure 4.5 illustre ainsi l’évolution de la précision. On constate bien que pour les deux bases de données, avec les capteurs MOX et polyaniline, la précision baisse significativement, pour atteindre seulement 50 % de précision au bout de treize semaines pour la base de données Douai, et moins de 20 % pour la base données UCI au bout des trois années de mesure. Il faut noter que moins de 20 %, avec six classes différentes, cela équivaut à des réponses données au hasard (100 % divisés par six classes). Pour la base UCI, la précision est aux alentours des 20 % au bout d’un an et demi.

Un autre moyen de visualiser l’impact des dérives sur l’algorithme de classification est de regarder le résultat de la projection des données. La Figure 4.6 permet d’observer la projection des données d’apprentissage correspondant aux deux premières semaines et des données de test correspondant aux données de la quatrième semaine. Pour rappel, les données d’apprentissage renseignent l’appartenance à la classe de chaque échantillon (l’apprentissage est dit supervisé) contrairement aux données de test. Entre les nuages de points des données d’apprentissage (symbole ●) et ceux de test (symbole ×), on remarque une translation de même sens et de même direction mais de longueurs différentes. Cela a pour conséquence que le nuage correspondant à la classe "Malade"

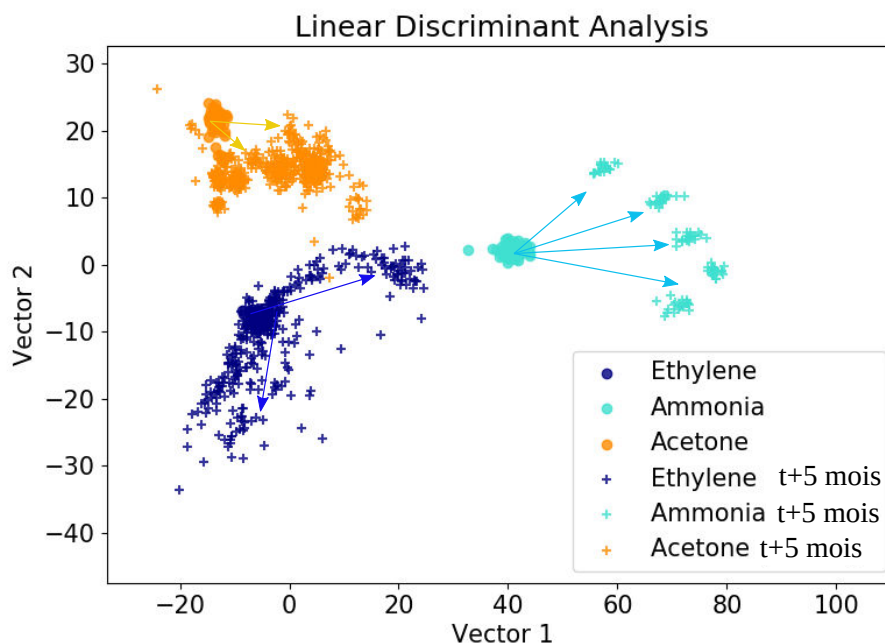


FIGURE 4.7 – Application de l’algorithme LDA avec les mesures des deux premiers mois de données comme base d’apprentissage (symbole ●) puis les mois trois à dix comme test (symbole +). Cela permet de constater l’impact des dérives. Pour cette base de données, on constate surtout l’éparpillement des nuages. Base de données UCI.

lors de l’apprentissage se retrouve à la classe "Élevée" lors de la phase de validation. La Figure 4.7 illustre de la même manière la translation des nuages de points pour la base de données UCI pour trois composés : éthylène, ammoniac et acétone. Ici on constate surtout que les nuages de points s’éparpillent, et se diluent dans l’espace de représentation. C’est surtout visible pour l’éthylène et l’acétone. Pour l’ammoniac, on constate également plusieurs directions correspondant aux différentes concentrations de mesure. Même si il n’y a pas de chevauchement dans les nuages de points, les dérives sont suffisamment importantes pour faire chuter la précision de classification après quatre semaines (de 100 % à 70 %).

Les dérives des capteurs ont donc un impact très important sur les performances du nez électronique, il faut désormais trouver les méthodes qui permettent d’éviter, sinon de ralentir au maximum la chute de précision de classification au cours du temps.

4.3 Méthodes et techniques de correction des dérives

Les méthodes permettant de corriger les effets des dérives peuvent se diviser en quatre types :

- par traitement du signal du capteur,
- par un étalonnage périodique,

- par méthode d’ajustement,
- par méthode adaptative.

Ces différentes techniques peuvent être comparées à travers deux critères. Tout d’abord, le plus important concerne l’efficacité de la méthode pour réduire l’impact des dérives sur les performances du nez électronique. Le second critère concerne la difficulté de la mise en œuvre de cette méthode. En effet, cela peut exiger du matériel supplémentaire, par exemple en ayant une redondance de chaque capteur, ou encore une base de données d’apprentissage très complète et prise sur une période de temps suffisante pour modéliser l’impact de la dérive sur l’algorithme de classification.

4.3.1 Méthodes par traitement du signal du capteur

La méthode la plus basique consiste à mesurer la variation maximale relative du signal. C’est le Δ_R utilisé à de nombreuses reprises dans ce document. Cela permet de mesurer uniquement une variation relative et non pas une valeur absolue qui est soumise aux dérives de la résistance de base, comme cela est visible dans la Figure 4.2. Bien que très simple à appliquer, cette méthode se révèle rapidement insuffisante si la variation de résistance dérive également. Or, la Figure 4.3 (a) montre en effet, que, les paramètres extraits des courbes de réponses (Δ_R , δ_R , A_R) dérivent également, c’est pourquoi la précision de classification chute au cours du temps pour les deux bases de données.

Une autre façon d’étudier les dérives est de visualiser le phénomène dans le domaine fréquentiel. Les dérives sont, comparativement aux temps de réponses des capteurs, des phénomènes lents. Ainsi, il devient possible via par exemple une transformée de Fourier d’éliminer les fréquences basses correspondant à ces dérives. Plusieurs études ont également utilisé la transformée en ondelettes [ZDPS07] [YBY⁺16]. Zuppa et al. ont utilisé la transformée en ondelettes pour atténuer les effets des dérives des capteurs de type MOX sur les performances de leur nez électronique [ZDPS07]. La fréquence correspondant aux dérives a été estimée à $3,5 \times 10^{-4} Hz$ et a permis d’améliorer clairement la discrimination des composés ciblés.

L’avantage de ces méthodes est la facilité de mise en œuvre, par l’utilisation d’un ou de plusieurs filtres. En revanche, cela demande une base de données importante puisqu’il faut que le phénomène de dérive apparaisse dans celle-ci. De plus, cette méthode ne permet pas de gérer les cas où un seul ou plusieurs capteurs font défaut.

4.3.2 Un étalonnage périodique

Un étalonnage périodique de la matrice de capteurs, associée à différents algorithmes pour corriger le modèle de classification, est la méthode la plus sûre puisqu’elle se base sur les réponses réelles des capteurs. Cependant, c’est aussi une méthode très contraignante puisqu’elle exige le renvoi du dispositif de mesure à un laboratoire pour permettre de le calibrer.

L’étalonnage peut se faire soit capteur par capteur, soit de façon multivariée, c’est-à-dire en testant la matrice de capteurs d’un seul bloc. Un ou plusieurs gaz de référence

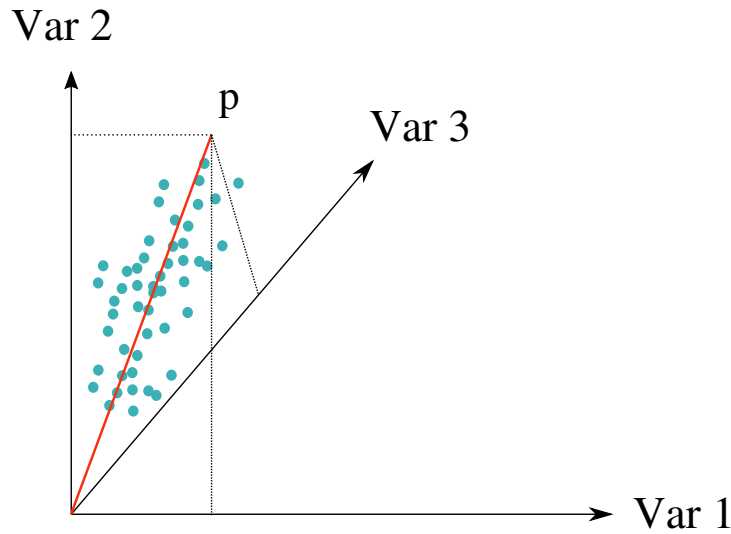


FIGURE 4.8 – Illustration de l'application de l'analyse en composante principale pour estimer la dérive. Un gaz de référence est utilisé à différentes périodes, les points correspondent à la projection des échantillons par les différents capteurs, ici trois. L'ACP permet de calculer le vecteur p qui est ensuite utilisé pour soustraire les dérives lors de l'utilisation du nez électronique.

sont ensuite utilisés. L'idée est de supprimer la direction de la dérive lorsque l'on projette les données dans l'espace de représentation, c'est le principe de la correction par composantes. La Figure 4.5 décrite précédemment permet de visualiser cette direction de la dérive des différentes classes. Plusieurs algorithmes peuvent servir à prendre en compte ces vecteurs, notamment l'analyse en composantes principales (PCA) et la méthode des moindres carrés. On peut représenter les données corrigées de la manière suivante :

$$X_{corr} = X - t.p^T \quad (4.1)$$

Avec X_{corr} qui est le vecteur corrigé des dérives de l'échantillon mesuré, X le vecteur original de l'échantillon mesuré, p^T la transposée du vecteur définissant la direction de la dérive, et t étant le résultat de la projection de X par p , c'est-à-dire la contribution de la dérive seule. Le PCA permet de calculer le vecteur p , Figure 4.8. En effet, le principe de cet algorithme est de trouver une combinaison des paramètres d'entrée qui contienne le plus de variance entre toutes les données. L'autre intérêt est de supprimer la redondance d'informations entre ces paramètres. C'est pourquoi la PCA est un algorithme souvent utilisé pour réduire le nombre d'entrées sans perdre trop d'information. Ainsi, si la matrice de capteurs est soumise aux mêmes composés (un gaz de référence) à deux moments différents, les résultats de la PCA doit correspondre à la dérive. Il faut seulement s'assurer que cette direction de la dérive ne soit pas la même que celles correspondant aux réponses des capteurs.

Artusson et al. ont utilisé ce principe en modélisant et corrigeant la dérive en appliquant la PCA à deux matrices de capteurs MOX [AEL⁺00]. Cela a permis de réduire d'un facteur dix le taux d'erreur quadratique moyenne de prédiction (RMSEP) après

une durée de deux mois. Ce taux d'erreur est une autre façon de quantifier la précision d'un modèle de classification.

L'inconvénient de cette méthode reste la nécessité d'utiliser un gaz de référence à chaque nouvelle série de mesures, ce qui est contraignant en terme de mise en œuvre. De plus, la PCA ne permet de décorréliser que des variables linéairement corrélées, or une non-corrélation ne signifie pas une indépendance statistique. Il est donc possible qu'une partie de la dérive échappe à cette méthode de correction.

4.3.3 Méthodes d'ajustements

Les méthodes d'ajustements utilisent le même principe que la correction par composantes mais elles tentent de déduire le vecteur p sans passer par un gaz de référence. A la place, les méthodes d'ajustements utilisent les données d'apprentissage directement. On peut les séparer en deux familles, la correction par composantes indépendantes, et la correction par signaux orthogonaux.

La première méthode est une extension de la PCA proposée par Comon en 1994 [Com94]. La différence réside dans le fait que l'analyse en composantes indépendantes (ICA) impose une minimisation de la dépendance statistique entre chaque composante, alors que la PCA se focalise d'abord sur les composantes expliquant le mieux la variance des données. Il s'agit donc de sélectionner la composante indépendante qui est la plus corrélée avec la mesure souhaitée.

L'autre famille des méthodes d'ajustements est la correction par signaux orthogonaux. L'idée est l'inverse de la précédente, puisqu'elle consiste à supprimer les composantes non corrélées aux variables intéressantes pour la mesure (concentration ou composés ciblés). En supprimant les variables orthogonales, on limite la perte d'informations utiles.

Padilla et al. ont appliqué cette méthode sur un nez électronique composé de dix sept capteurs à base de polymères conducteurs, cela a permis de faire passer la précision de classification à 90 % après 300 jours de mesure contre 77 % sans méthode de correction [PPM⁺10].

Là encore, l'inconvénient principal de cette méthode réside dans le fait que la base de données d'apprentissage doit contenir de la dérive. Cela signifie donc que les données soient engrangées sur une durée suffisante (par exemple pour la base de données DOUAI, les données d'au moins quatre semaines) ce qui complexifie la mise en œuvre.

4.3.4 Les méthodes adaptatives

L'inconvénient majeur des méthodes de correction de dérives citées plus haut est qu'il faut choisir entre simplicité de mise en œuvre et efficacité. Les méthodes adaptatives sont actuellement les plus étudiées car elles forment un bon compromis. Le principe est d'utiliser des algorithmes de classification qui permettent à la fois de modéliser des phénomènes non linéaires, et également de maintenir l'apprentissage au cours de leur utilisation. L'exemple typique sont les réseaux de neurones qui permettent d'utili-

ser le principe du renforcement. Plusieurs études ont ainsi utilisé des variantes des réseaux de neurones pour corriger les dérives [LLC⁺18][FFGG⁺16][LLC⁺18][VAS16]. Zuppa et al. ont appliqué un algorithme appelé carte auto adaptative multiple également appelé sSOM, qui est un type de réseaux de neurones non supervisé, dont le principe est d'organiser spatialement les neurones [ZDSP04]. Plus deux neurones répondent aux mêmes stimuli, plus ils sont proches l'un de l'autre. Cet algorithme a réduit le taux d'erreur à 2,8 % contre 39 % après quatre semaines d'utilisation.

La limite principale des algorithmes à réseaux de neurones est que cela ne permet pas de gérer le défaut d'un ou de plusieurs capteurs. En effet, une discontinuité trop importante ne permettrait pas au modèle de classification de s'adapter. Le point délicat consiste également à trouver le bon taux d'apprentissage, pour éviter le sur-apprentissage.

Un autre type de méthode adaptative appelée Sélection Non Supervisée Dynamique (UOS) a été développée [MMMDN18]. Elle repose sur deux principes, une base de données d'apprentissage qui évolue, et des paramètres sélectionnés dynamiquement. Tout d'abord, l'algorithme consiste à utiliser un réservoir de données qui évolue au cours du temps. Ce premier principe offre donc l'avantage d'avoir une base d'apprentissage qui évolue avec les capteurs. Le but étant d'avoir des données d'apprentissage qui soient représentatives à tout instant de la matrice de capteurs. Ce n'est plus seulement les paramètres de l'algorithme de classification qui évoluent, mais la base d'apprentissage. Cela permet donc d'utiliser d'autres algorithmes que les réseaux de neurones.

La seconde partie de la méthode consiste à sélectionner au cours du temps les paramètres extraits des courbes de réponses. Ces paramètres correspondent aux paramètres extraits des courbes de réponses des capteurs (variation maximale de résistance, dérivée maximale), et des critères de sélection permettent de suivre l'évolution de ces paramètres qui peut être très variable en fonction des capteurs. Cette sélection permet donc d'éliminer ou de conserver au cours du temps des paramètres. Les résultats obtenus sont remarquables puisqu'ils permettent de faire passer la précision de classification de 80 % à 100 % malgré la présence de capteurs défectueux [MMMDN18].

Il faut cependant nuancer ces résultats. Le premier point est que la base de test utilisée est simple, et obtient 100 % de précision de classification pendant la phase d'apprentissage. Cela signifie donc que le contenu des réservoirs est parfait. Il n'y a pas d'étude des conséquences en cas d'empoisonnement de la base de données. Le second point est que les données sont prises sans discontinuités, donc la dérive est facilement prévisible et suffisamment lente pour être géré par ces deux critères uniquement.

Néanmoins, cette méthode permettant de gérer les dérives et les défauts des capteurs tout en ne nécessitant pas des bases d'apprentissage conséquentes est prometteuse car elle est un bon compromis.

Méthode	Avantage	Inconvénient
Traitement de signal	Simple à appliquer Ex : utiliser le Δ_R	- Ne gère pas les défauts de capteurs - Efficacité limitée
Étalonnage périodique	Méthode la plus sûre	- Étalonnage avec gaz de référence - Immobilisation du dispositif
Méthode d'ajustement	- Simple à appliquer - Efficace	- Ne gère pas les défauts de capteurs - Nécessite une base de données sur une période suffisante pour en déduire la dérive.
Méthode adaptative	- Simple à appliquer - Gère les défauts de capteurs - Efficace	Problème si dérives trop rapide

Tableau 4.3 – Comparatif des avantages et inconvénients des méthodes de correction des dérives des réponses des capteurs.

4.3.5 Comparaison des différentes méthodes de correction

Les différentes méthodes de correction des dérives des réponses des capteurs présentées jusqu'ici présentent toutes des avantages et des inconvénients. Ils sont résumés dans le Tableau 4.3. La méthode la plus sûre consiste à faire l'étalonnage du dispositif régulièrement, mais c'est aussi la méthode la plus contraignante. Cela immobilise le dispositif le temps de l'étalonnage, et cela a un coût. Les méthodes adaptatives sont donc les plus intéressantes puisqu'elles permettent d'être aussi efficaces que les méthodes d'ajustements, en étant plus simples à mettre en œuvre.

4.4 La méthode développée pour contrer les dérives des réponses des capteurs

4.4.1 L'algorithme

La méthode proposée dans cette thèse est une méthode adaptative qui repose sur deux points. Le premier consiste en un réservoir de données qui évolue au fil du temps, et le second, une sélection de paramètres qui dépend de deux critères.

Il y a un réservoir par classe, et chaque réservoir est actualisé avec un nouvel échantillon si sa probabilité d'appartenance à la classe est supérieure à un certain seuil. L'échantillon le plus ancien du réservoir correspondant est alors supprimé, Figure 4.9. Cela permet de suivre au fil du temps l'évolution des réponses des capteurs tout en "protégeant" les réservoirs. En effet, un algorithme de classification donne systématiquement

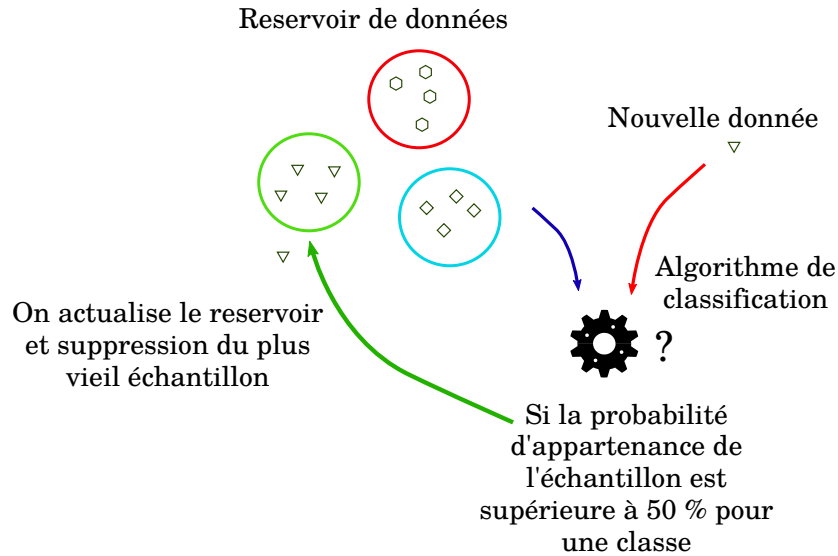


FIGURE 4.9 – Schéma de principe de l'algorithme de gestion des dérives. Il y a autant de réservoirs de données que de classes et ils sont actualisés à chaque nouvel échantillon si la probabilité d'appartenance est supérieure à un certain seuil. Chaque nouvel échantillon donne lieu à une nouvelle phase d'apprentissage.

quement une réponse, même si la donnée d'entrée est aberrante. Cette donnée aberrante peut, par exemple, venir d'un capteur qui ne répond plus.

Cette probabilité dépend du nombre de classes, par exemple un échantillon n'est ajouté au réservoir correspondant que si la probabilité est au dessus de 50 % avec trois classes. Cette précaution empêche donc le réservoir de s'empoisonner avec de mauvaises données, ce qui accélérerait la dégradation des performances au cours du temps. En effet, à chaque nouvel échantillon, un apprentissage est réalisé avec les réservoirs actualisés.

La seconde partie de cet algorithme concerne les critères de sélection des paramètres (Δ_R des capteurs par exemple). Chaque nouvelle donnée donne lieu à l'évaluation de tous les paramètres, selon deux critères, Figure 4.10. Le premier évalue pour chaque paramètre, la probabilité d'appartenance du nouvel échantillon à une classe :

$$PR_i = \max\left(\frac{1}{\sigma_j \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x - \mu_j)^2}{2\sigma_j^2}\right)\right), j \in \text{classes } (1, \dots, N) \quad (4.2)$$

avec σ_j et μ_j étant l'écart type et la moyenne des données pour la j ème classe du paramètre i . Ce critère permet ainsi d'écarter les capteurs qui dérivent trop vite, et qui donnent des réponses subitement éloignées de leurs dernières réponses (ces réponses étant stockées dans les réservoirs de données). Le second critère consiste à évaluer le score discriminant de Fisher (FDS), qui correspond au ratio de la variance inter-classe et la variance intra-classe :

$$FDS = \frac{SB}{SW}, \text{ avec} \quad (4.3)$$

$$SB = \sum_{j=1}^N (\mu_j - \mu)^2 \text{ et} \quad (4.4)$$

$$SW = \sum_{j=1}^N \left(\frac{1}{L_j} \sum_{k=1}^{L_j} (x_{jk} - \mu_j)^2 \right) \quad (4.5)$$

avec x_{jk} qui est le k-ième échantillon appartenant à la classe j, μ la moyenne du paramètre en considérant toutes les données de toutes les classes, μ_j la moyenne en ne considérant que la classe j et enfin L_j le nombre d'échantillons dans la classe j, Figure 4.10.

Ce critère est calculé entre chaque paire de classes, cela permet donc de garder un paramètre si celui ci discrimine au moins deux classes. L'intérêt de ce critère est d'écarter les capteurs qui ne répondraient plus. En effet, si un capteur ne répond plus, avec l'actualisation progressive des réservoirs de données, ces derniers ne contiendraient plus que des échantillons où les paramètres du capteur défaillant répondent de la même manière (plus aucune réponse signifie même réponse pour tout les composés ou concentrations). Les trois distributions des trois classes seraient donc confondues, et donc le critère du SDF écarterait ce paramètre.

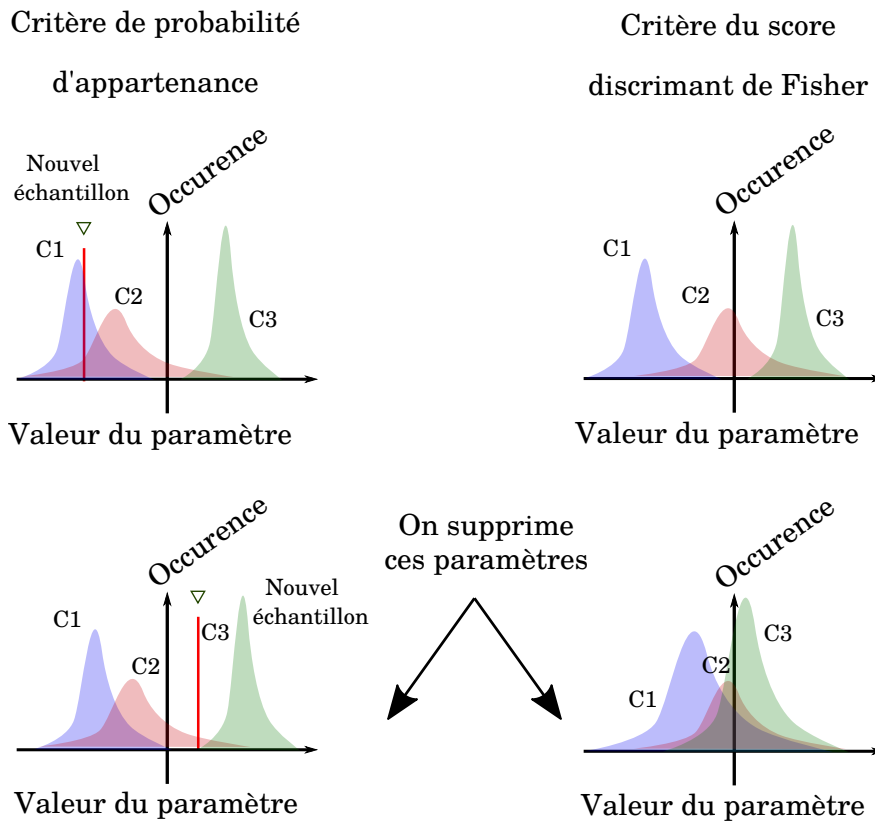


FIGURE 4.10 – Schéma de principe de l'algorithme de gestion des dérives. Chaque paramètre est évalué selon le score discriminant de Fisher et si la probabilité d'appartenance du nouvel échantillon est supérieure à un seuil pour une des classe.

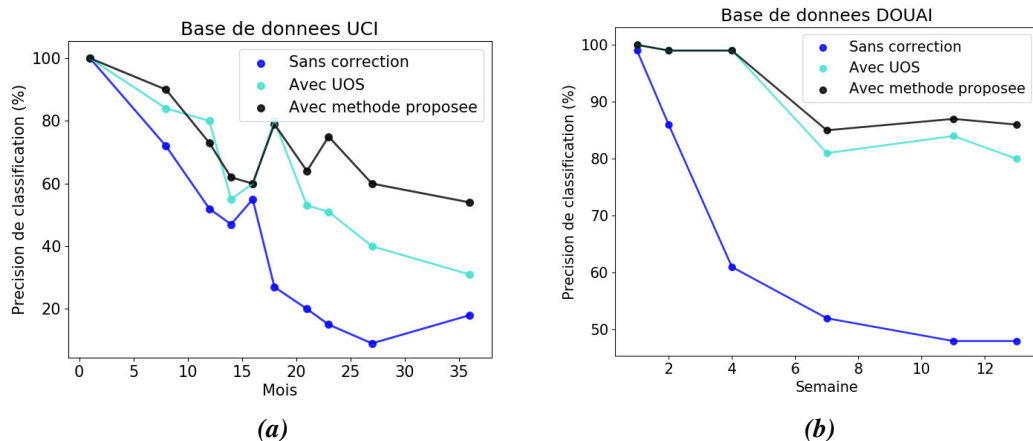


FIGURE 4.11 – Comparaison de la précision de la classification au cours du temps sans correction de dérives par rapport à la correction de dérive de Magna et al. (UOS) et la méthode proposée. (a) Pour la base de données UCI et (b) pour la base de données DOUAI. La correction des dérives par l’algorithme permet très clairement de maintenir une classification satisfaisante au cours du temps, et apporte une amélioration par rapport à la méthode UOS.

Les deux critères, probabilité d’appartenance et score discriminant de Fisher, sont complémentaires. En effet, dans le même exemple d’un capteur qui ne répondrait plus, le critère de la probabilité d’appartenance à une classe fonctionnerait (l’échantillon appartiendrait à toutes les classes). Un paramètre doit donc valider les deux critères pour être sélectionné lors de la phase d’apprentissage. Si, dans le cas où la réponse d’un capteur dérive rapidement (lors de la stabilisation post synthèse par exemple), celui ci serait écarté, le temps que le capteur se stabilise.

L’idée principale de cette méthode est donc de faire de la sélection dynamique non supervisée et ainsi de faire un apprentissage à chaque nouvel échantillon avec un réservoir ainsi qu’un jeu de paramètres actualisés. L’actualisation des réservoirs et le test de chaque paramètre permettent en théorie de suivre les dérives, et même d’écarter les capteurs défectueux. Il y a cependant une recherche à effectuer sur les seuils et les valeurs des critères de sélection à retenir. L’étape suivante consiste donc à appliquer cet algorithme aux deux bases de données.

4.4.2 Application de l’algorithme de correction des dérives aux bases de données

L’algorithme de correction des dérives développé dans cette thèse est appliqué aux deux bases de données, UCI et DOUAI. Il est également comparé à un autre algorithme de type méthode adaptative, celui proposé par Magna et al. et qui donne d’excellent résultats [MMMDN18]. L’objectif est de vérifier que ces algorithmes peuvent corriger les dérives en n’ayant que peu de données d’apprentissage (les données du premier

mois pour UCI et la première semaine pour DOUAI).

La Figure 4.11 montre comment l'algorithme de gestion de dérives proposé permet d'améliorer les performances pour les deux bases de données. Les précisions de classification sont maintenues sur une durée plus importante que si rien n'était fait. Pour la base de données DOUAI, la précision est toujours supérieure à 85 % après quatre semaines contre moins de 50 % sans algorithme de gestion des dérives. La méthode proposée donne également de meilleurs résultats que celle proposée par Magna et al., notamment sur les dernières semaines, avec plus de 5 points de différence [MMMDN18]. Pour la base de données UCI, les résultats apparaissent réellement à partir de 18 mois.

La base de données UCI a été faite pour étudier les algorithmes de gestion des dérives. Cependant elle a surtout été pensée dans l'idée d'utiliser des méthodes se basant sur un étalonnage périodique. Ainsi Vergara et al. ont utilisé une partie des données de chaque mois pour tester leur algorithme [VVA⁺12]. La première différence de taille avec Vergara et al., c'est que les données d'apprentissage ne viennent que des deux premiers mois. Dans leur étude en effet, ils utilisent une portion des données de chaque mois pour l'apprentissage pour des résultats proches en terme de précision de classification (aux alentours de 65 %).

Les différences de précision obtenues entre les deux algorithmes de gestion de dérives s'expliquent par plusieurs facteurs. D'abord, dans la méthode UOS, le réservoir de données utilisé est systématiquement actualisé même si l'échantillon a peu de chance d'appartenir à aucune des classes, ce qui provoque son empoisonnement au fur et à mesure. Ensuite, l'algorithme UOS est trop restrictif sur la sélection de paramètres, notamment à cause d'un critère utilisé. Ce critère exclue tout paramètre dont les réponses ne distinguent pas toutes les classes. Cela a pour conséquence que dès l'entame de l'algorithme UOS, plus de la moitié des paramètres est éliminée pour la base de données DOUAI.

Pour l'algorithme proposé, l'évolution des paramètres sélectionnés (pour la base de données DOUAI) au cours du temps est illustrée dans la Figure 4.12. Dans cette figure, seulement les variations maximales de résistance des quinze capteurs apparaissent (pour plus de clarté). Les paramètres qui apparaissent en blanc sont ceux qui répondent aux deux critères de sélection, et ceux qui apparaissent en noir, sont éliminés à cause d'au moins un des deux critères qui ne passe pas (score discriminant de Fisher ou probabilité d'appartenance).

On remarque ainsi que certains capteurs dont les capteurs 6 et 7 basés sur le nanocomposite chitosane polyaniline sont très peu utilisés, notamment parce qu'ils dérivent trop vite. Les capteurs à base de chitosane sont très sensibles à l'humidité, donc la dérive de second ordre est très importante, et les réponses rarement stables.

D'autres capteurs deviennent inutilisés lorsqu'ils ne répondent plus et deviennent une simple résistance électrique, c'est le cas du capteur 15 (polyaniline TiO_2 dopé à

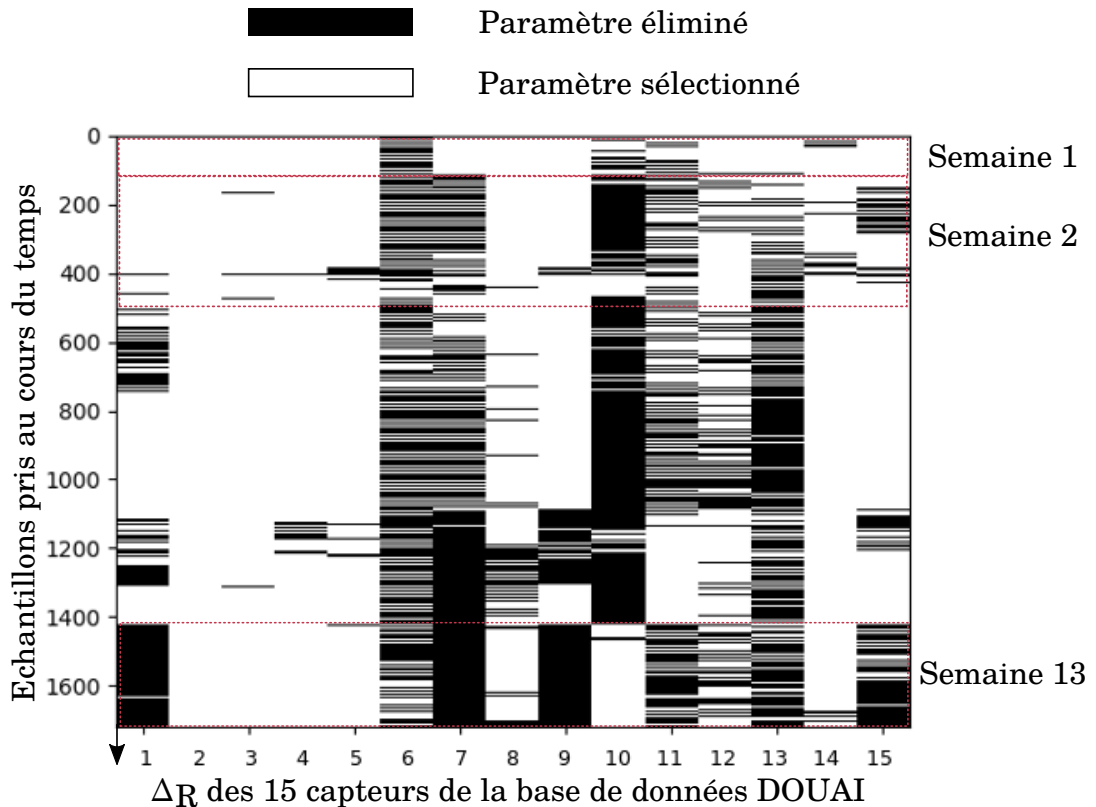


FIGURE 4.12 – Évolution des paramètres sélectionnés au cours du temps. Les paramètres sélectionnés apparaissent en noir. Certains capteurs sont quasiment toujours sélectionnés, capteurs 2,3 4 5 et 14, ce qui est lié au fait qu'ils dérivent moins que les capteurs 6 7 et 13, qui eux ne sont quasiment jamais retenus.

10%). Le capteur 1 (polyaniline TiO_2 dopé à 20 %) finit également par être éliminé par l'algorithme après treize semaines. La Figure 4.2 montrait déjà la variation importante de ce capteur à partir de la semaine treize.

Les capteurs 2, 3 (polyaniline polysulfone) et 14 (autre polyaniline TiO_2 dopé à 20%) sont en revanche sélectionnés tout au long des mesures. Ce sont les capteurs qui dérivent le moins rapidement dans la matrice de capteurs.

Le paramètre Δ_R du capteur 10 (polyaniline pure) est intéressant puisqu'il n'est quasiment jamais sélectionné, sauf à la toute fin, semaine 13. L'explication est que, pour ce paramètre, le critère de probabilité d'appartenance n'était jamais bon, à cause de la dérive trop rapide. Le capteur répondait toujours mais la réponse était trop différente d'une semaine sur l'autre, sauf dans la dernière semaine. Cela illustre l'avantage du critère de probabilité d'appartenance puisque cela permet d'écarter un paramètre tant que celui-ci ne se stabilise pas.

La sélection des paramètres suit donc l'évolution des dérives des réponses des capteurs et permet grâce aux deux critères utilisés de sélectionner ou non tel ou tel capteur.

Pour l'instant les données ne couvrent qu'une durée de quatre mois pour les capteurs à base de polyaniline mais la courbe de la Figure 4.11 montre une certaine stabilisation de la courbe de la précision de classification et celle-ci est élevée (au dessus

de 85 %). Ces résultats sont donc encourageants. Dans l'optique de pouvoir utiliser un outil de diagnostic portable et accessible, il est nécessaire que sa durée de vie soit suffisante. Bien que certains capteurs ne répondent plus, l'algorithme de gestion de dérives a permis de maintenir une précision élevée après quatre mois. Il faut donc vérifier ce comportement sur une plus longue période, mais l'objectif de six mois d'utilisation de la même matrice de capteurs sans étalonnage semble tout à fait réalisable.

4.5 Conclusion

Ce chapitre a permis de comprendre la **nature des dérives des réponses des capteurs**, leur caractère inévitable et la nécessité d'en tenir compte pour un outil d'aide au diagnostic basé sur des capteurs. Des **méthodes relativement simples existent** pour limiter l'impact de ces dérives, telles que la normalisation des réponses mais elles sont **insuffisantes sur le long terme**. En effet, la résistance de base dérive mais également la variation maximale de résistances. Un étalonnage périodique est efficace mais est plus compliquée à mettre en place, surtout si l'objectif est un outil de diagnostic simple à utiliser. Les méthodes adaptatives sont plus efficaces car elles tentent de prédire ou modéliser les dérives de manière dynamique. Contrairement aux méthodes par ajustement qui imposent d'avoir de la dérive dans la base d'apprentissage, les méthodes adaptatives intègrent la dérive de manière dynamique. Un **nouvel algorithme a été développé**, basé sur la sélection dynamique. Celui-ci présente des résultats encourageants. En se basant sur une base de données prise sur trois années et sur une base de données avec des capteurs de polyaniline, on a pu observer une nette amélioration de la fiabilité du nez électronique. On passe d'une **précision de 50 % si rien n'est fait, à 85 % de précision de classification** grâce à l'algorithme proposé. Il est donc possible d'utiliser la même matrice de capteurs de polyaniline pendant au moins quatre mois, et certainement plus. De plus, contrairement aux autres méthodes de gestion des dérives, elle n'impose pas l'utilisation d'une base de données importante pour l'apprentissage.

Chapitre 5

Prototypage et test du nez électronique portable pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

5.1 Introduction

Pour que le **nez électronique puisse être concurrentiel par rapport aux prises de sang ou analyses d'urine**, il doit être à la fois simple d'utilisation et fiable. Simple d'utilisation signifie que l'appareil doit être **peu encombrant** (portable dans une main) et **rapide à mettre en place** (quelques secondes). Fiable impose une précision en terme de diagnostic au moins égale à celle obtenue avec une analyse d'urine. Les chapitres précédents ont montré qu'**une précision supérieure à 80 %** était garantie pour mesurer des concentrations d'ammoniac dans un mélange simulant l'haleine et sur une durée d'au moins quatre mois sans avoir besoin d'étalonner ou de changer les capteurs. L'autre contrainte concerne son coût de fabrication car il doit être compétitif par rapport aux deux autres méthodes. L'objectif ici est de faire **un prototype pour une centaine d'euros**. Ce dernier chapitre présente donc un premier prototype de nez électronique utilisé dans le cadre de mesures d'air exhalé de patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Ce prototype se décompose en deux parties, la première concerne le nez électronique en lui même, c'est-à-dire, la **matrice de capteurs, l'interface d'acquisition et la partie traitement de données**. La seconde partie concerne la **partie prélèvement et analyse des échantillons en centre hospitalier**. Les résultats sont ensuite présentés. Ces premières mesures servent de preuve de concept car les patients et les cas d'utilisation sont trop peu nombreux mais cela est suffisant pour démontrer la faisabilité d'utiliser un nez électronique pour le diagnostic de pathologies.

ID	1	2	3	4	5	6	7
Composite	CNT	TiO ₂	TiO ₂	CNT	PU	PS	PS

Tableau 5.1 – Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite du document. PS : Polysuflone et PU : polyuréthane.

ID	8	9	10	11	12	13
Composite	Pur	Chit	Chit	Chit	CNT	PU

Tableau 5.2 – Liste des différentes synthèses de nanocomposites. L'identifiant ID se retrouve dans la suite du document. PS : Polysuflone et PU : polyuréthane.

5.2 Conception du prototype de nez électronique portable

5.2.1 Architecture du nez électronique portable

Pour réduire les coûts du système de mesure, les composants sélectionnés dans la conception du nez électronique portable sont des composants sur étagère, disponibles dans le commerce. La Figure 5.1 décrit l'architecture globale du nez électronique et montre également une photo du prototype.

Le nez électronique se base sur un nano-ordinateur, une carte Raspberry Pi, qui à la fois traite les mesures et contrôle l'interface d'acquisition. Cette dernière repose sur un circuit de mesure d'impédance. Comme ce circuit ne peut mesurer qu'une seule impédance, un système de multiplexage/démultiplexage est mis en place pour pouvoir mesurer plusieurs capteurs à la fois. Les différentes parties qui le composent, la matrice de capteurs, l'interface d'acquisition, ainsi que la partie contrôle et traitement des données sont décrites plus en détail dans les parties suivantes.

5.2.1.1 La matrice de capteurs

Le but de ce premier prototype de nez électronique portable est de diagnostiquer grâce à l'air exhalé de patients, l'insuffisance rénale chronique. La molécule visée est l'ammoniac. De précédentes études ont montré que la concentration d'ammoniac variait au cours de la dialyse ce que montre la Figure 1.9 dans le chapitre 1. Les capteurs développés au département SAGE permettent de détecter l'ammoniac dans les gammes de concentration visées (de l'ordre de la centaine de ppb à quelques ppms), ce qui a été montré dans le chapitre 3 (3.4 et 3.5). Même si l'ammoniac est à lui seul insuffisant pour faire du diagnostic d'insuffisance rénale à un stade précoce, il permet de valider ou non le protocole de mesure utilisé. D'autres capteurs seront par la suite réalisés lorsque les composés cibles seront connus. Une thèse a démarré en 2019 pour répondre à ces objectifs au département SAGE à l'IMT Lille Douai.

La matrice de capteurs utilisée est composée de treize capteurs. La polyaniline est toujours la base de chaque formulation, puisque non seulement elle est sensible à

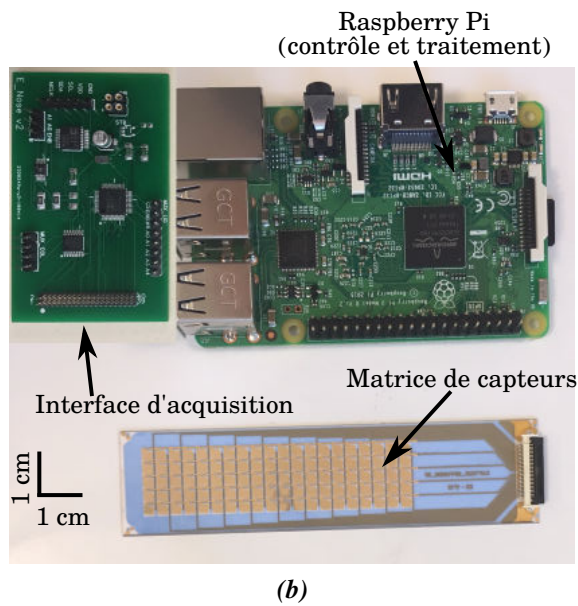
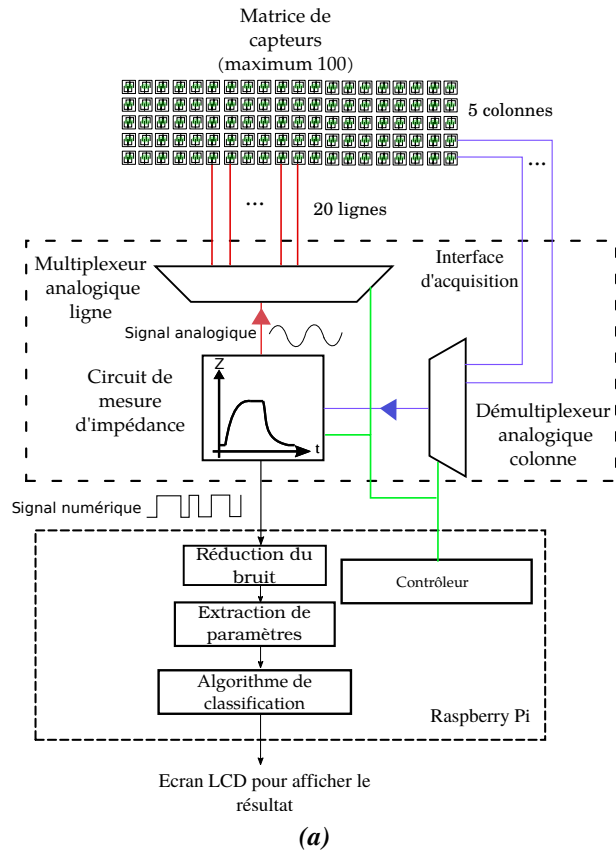


FIGURE 5.1 – (a) Architecture du nez électronique. Le circuit de mesure d'impédance associé à deux multiplexeurs analogiques permet de balayer au maximum cent capteurs. Les signaux sont ensuite filtrés, les paramètres extraits et classifiés sur une Raspberry Pi. Cette dernière gère également le contrôle de l'interface d'acquisition.(b) Photo des différents des trois éléments de l'ensemble.

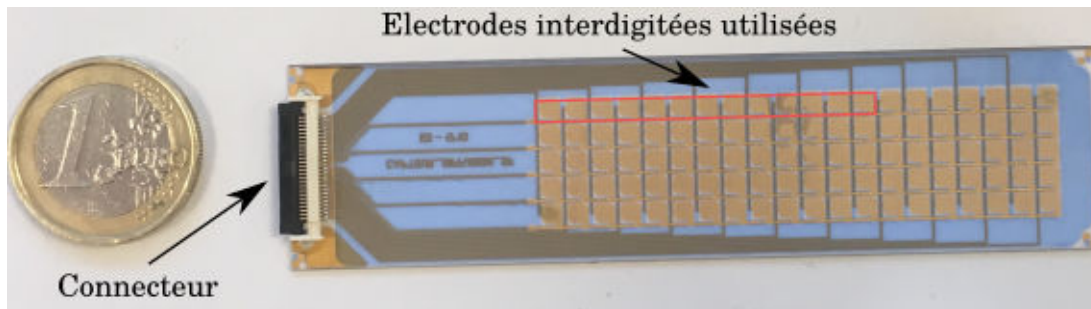


FIGURE 5.2 – Photo de la matrice de capteurs sur substrat céramique. Cent électrodes interdigitées sont disponibles mais seulement treize sont utilisées.

l'ammoniac, mais elle est aussi très peu onéreuse à produire. Des nanocomposites de nanotubes de carbone, dioxyde de titane, de polyuréthane, de chitosane, et de polysulfone sont synthétisés. Polysulfone et polyuréthane sont deux polymères qui forment avec la polyaniline des nanocomposites semblables à ceux obtenus avec le chitosane. Neuf formulations différentes, sont fabriquées, permettant d'avoir des sensibilités et des réponses différentes. Les formulations sont résumées dans les Tableaux 5.1 et 5.2.

Chaque formulation est déposée sur des électrodes interdigitées en or dont le substrat est en céramique. Contrairement au verre, la céramique permet une meilleure absorption du matériau sensible dans le substrat, et n'est pas attaquée par le solvant acide comme c'est le cas de l'époxy. La Figure 5.1(b) montre la matrice de capteurs utilisée. Cette matrice possède cent paires d'électrodes interdigitées. Même si, seulement une petite fraction de cette carte est utilisée, elle a été conçue pour pouvoir disposer d'autres formulations qui pourront par la suite être utilisées pour détecter d'autres composés que l'ammoniac. Chaque paire d'électrodes est électriquement accessible via une adresse ligne-colonne (une ligne parmi vingt et une colonne parmi cinq).

5.2.1.2 L'interface d'acquisition

Il y a plusieurs façons de mesurer les variations de conductivité des capteurs. La méthode la plus simple consisterait à mesurer la variation de la résistance, par une méthode de courant tension. C'est-à-dire, faire passer un courant connu dans le capteur, et mesurer la tension à ses bornes. Grâce à la loi d'Ohm, il est possible de calculer la valeur de la résistance. Cependant cela limiterait l'utilisation de ce dispositif de mesure aux capteurs résistifs. Dans l'optique d'utiliser d'autres capteurs, il faut être capable de mesurer les variations d'impédance complexe, et donc, de se donner la possibilité de mesurer la partie capacitive. La plupart des capteurs utilisés (MOX, polyaniline, QMB) sont modélisables électriquement comme un ensemble de résistances, de condensateurs ou de bobines. De cette façon, l'impédance est donnée par une partie imaginaire et une partie réelle :

$$Z = Re + jIm \quad (5.1)$$

Z étant l'impédance, Re et Im sont respectivement la partie réelle et imaginaire. Pour

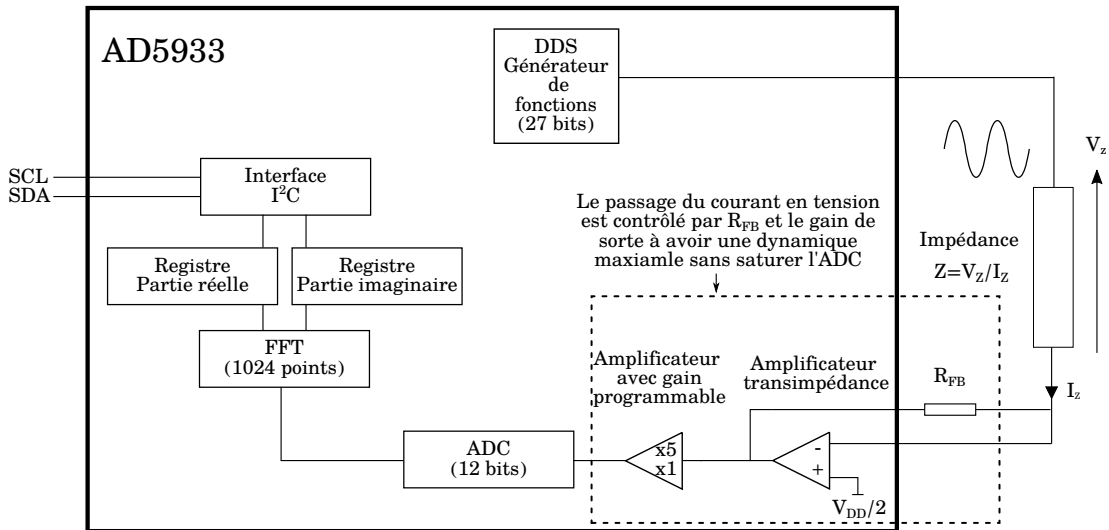


FIGURE 5.3 – Principe de la mesure de l'AD5933, le circuit de mesure d'impédance utilisé. Un courant sinusoïdale traverse l'impédance inconnue et est convertie en tension via un amplificateur avec un gain réglable par la résistance R_{FB} et un second amplificateur. Une transformée de Fourier discrète est ensuite réalisée pour récupérer la partie réelle et imaginaire.

mesurer les parties réelles et imaginaires, un circuit de mesure d'impédance est utilisé, l'AD5933. Il est choisi car l'AD5933 permet de mesurer des impédances de $1\text{ k}\Omega$ à $1\text{ M}\Omega$ avec une précision de 0,5 %, et ne coûte qu'une vingtaine d'euros.

Le principe est d'appliquer une tension sinusoïdale V_z sur l'impédance inconnue Z . Le courant i_z qui la traverse est ensuite convertie en tension via un premier amplificateur, dont le gain est fonction d'une résistance de feedback R_{FB} . Un second amplificateur à gain programmable est utilisé. Cette résistance R_{FB} tout comme l'amplificateur à gain programmable, permettent d'ajuster la valeur de la tension dans le convertisseur analogique numérique (ADC). L'objectif est d'obtenir une tension avec une dynamique maximale, sans saturer l'ADC. La valeur de la résistance doit être proche de celle de l'impédance mesurée, plus ou moins 20 %. Le choix de la valeur est donc important pour le dispositif de mesure. Il y a donc un multiplexeur analogique pour avoir la possibilité d'utiliser plusieurs résistances de feedback, Figure 5.4. Ce multiplexeur de feedback permet donc de mesurer des impédances avec des plages de valeurs plus importantes que si il n'y avait que une seule résistance possible. Dans ce cas, un compromis devrait être trouvé entre les valeurs des impédances et la précision. Dans l'AD5933, la tension est donc numérisée sur douze bits puis une transformée de Fourier discrète est effectuée sur 1024 points, Figure 5.3. Ces opérations permettent d'obtenir une partie réelle et une partie imaginaire stockées dans deux registres de seize bits.

La Figure 5.1 détaille le dispositif complet. L'interface d'acquisition comprend donc le circuit de mesure d'impédance, l'AD5933, et également un multiplexeur et un démultiplexeur analogiques, l'ADG708 (multiplexeur 8 vers 1), et l'ADG732 (dé-

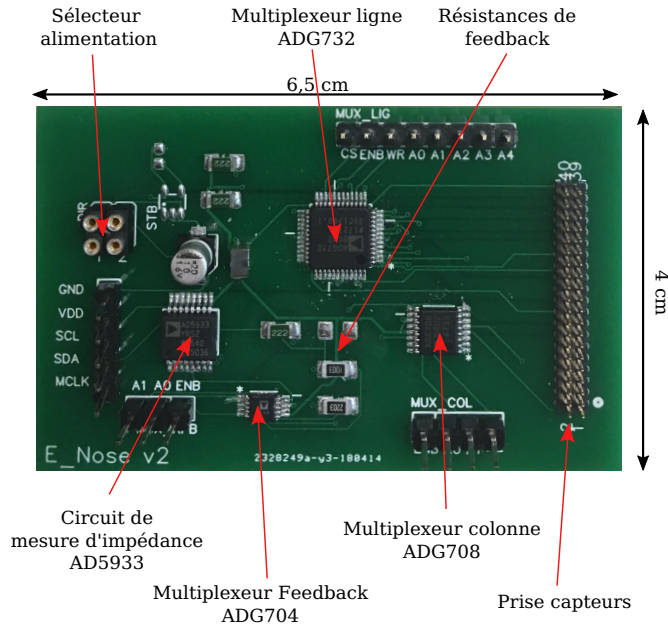


FIGURE 5.4 – Photo de l'interface d'acquisition comprenant un multiplexeur pour les résistances de feedback et deux multiplexeurs colonne et ligne pour pouvoir balayer cents capteurs différents.

multiplexeur 1 vers 32) permettant d'adresser chaque capteur de la matrice, ainsi que divers sélecteurs et résistances. L'AD5933 communique via le protocole I2C.

5.2.1.3 La partie contrôle et traitement des mesures

La partie contrôle, et traitement des données est effectuée sur une Raspberry Pi. Ce micro ordinateur coûte une vingtaine d'euros et dispose d'une puissance de calcul et d'un encombrement comparable à ceux d'un smartphone. De plus, cette carte comprend de nombreuses interfaces de communication : USB, GPIO, SPI et I2C. C'est ce dernier protocole qui est utilisé pour communiquer avec l'AD5933. Les GPIO servent à commander les différents multiplexeurs de l'interface d'acquisition.

La valeur de la résistance est donc calculée par la Raspberry PI à partir des parties réelles et imaginaires renvoyées par le circuit de mesure d'impédance. Dans le cas des capteurs polyaniline, le modèle électrique est un modèle avec une résistance R et une capacité C en parallèle [VKH⁺16][CISY⁺10]. L'impédance équivalente d'un circuit RC est :

$$Z_{eq} = \frac{R}{RCp + 1} \quad (5.2)$$

avec $p = j\omega$ et $\omega = 2\pi f$, f étant la fréquence de mesure. Cela donne en notation partie réelle, partie imaginaire :

$$Z_{eq} = \frac{R}{R^2C^2\omega^2 + 1} - j \frac{R^2C\omega}{R^2C^2\omega^2 + 1} \quad (5.3)$$

Pour récupérer les valeurs de la résistance R et de la capacité C , on mesure la partie

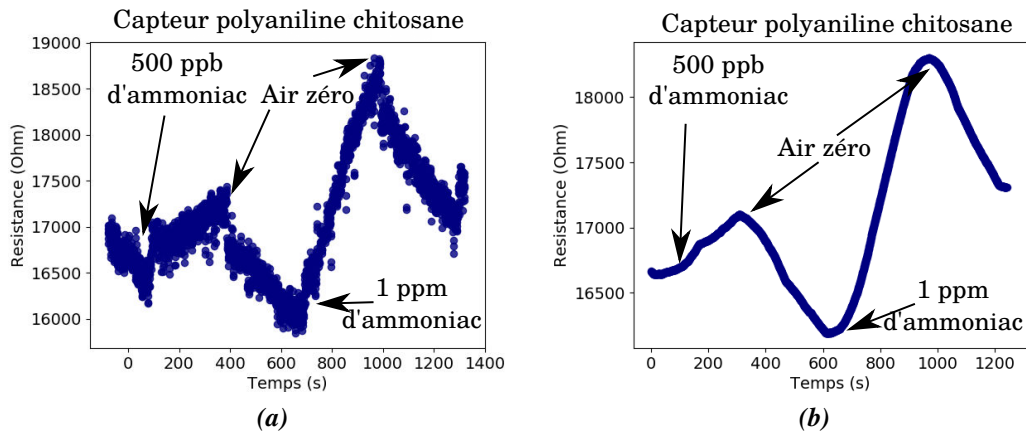


FIGURE 5.5 – Exemple de réponse d'un capteur nanocomposite polyaniline chitosane à deux concentrations d'ammoniac différentes mesurée par l'AD5933, (a) brute, et (b) filtrée.

réelle et imaginaire. Pour un circuit parallèle RC, on trouve à partir de l'équation 5.3, les relations suivantes :

$$R = \frac{Im^2 + Re^2}{Re} \quad (5.4)$$

$$C = \frac{Im}{(Im^2 + Re^2)\omega} \quad (5.5)$$

Ce calcul est uniquement valable si l'on considère le capteur comme étant une résistance et une capacité en parallèle.

Une fois les valeurs des résistances récupérées, les courbes sont filtrées avec un opérateur de moyenne mobile (filtre passe bas) pour réduire le bruit et les paramètres sont extraits des courbes puis classés. La Figure 5.5 donne un exemple de courbe de réponse d'un capteur polyaniline chitosane à deux concentrations d'ammoniac différentes (500 ppb et 1 ppm), mesurée avec le prototype de nez électronique. Cela permet de constater que bien que les mesures renvoyées par l'AD5933 sont relativement bruitées, Figure 5.5 (a), l'étape de filtrage opérée par la Raspberry Pi se révèle efficace, Figure 5.5 (b). Ces courbes montrent également que le dispositif de mesure permet de bien distinguer les deux concentrations d'ammoniac du mélange.

Enfin les dernières étapes de traitement concerne l'extraction des paramètres des courbes de réponse puis l'application de l'algorithme de classification. Pour ce faire, les bibliothèques Python numpy et scipy sont utilisées. Ces dernières étapes sont réalisées sur la Raspberry Pi, et permettent de donner un résultat sur le niveau de concentration d'ammoniac et donc un diagnostic.

5.2.2 Déroulement des mesures du nez électronique portable

Les étapes de l'utilisation en phase de mesure du nez électronique sont décrites dans la Figure 5.6 (a). La première opération est l'étalonnage. Elle consiste à faire une mesure sur une résistance connue pour mesurer le déphasage interne induit par l'AD5933. Les capteurs sont ensuite balayés un par un, avec un temps entre chaque capteur de 50 ms pour une fréquence d'excitation de 50 kHz. Cette fréquence de mesure est le meilleur compromis en terme de performance de l'AD5933 et vitesse de mesure. Ensuite le système de double multiplexages, colonne et ligne, permet d'utiliser cent capteurs. La Figure 5.6 (b) illustre sous la forme d'un algorithme la façon dont est balayée la matrice de capteurs. Cela commence par mesurer l'ensemble des

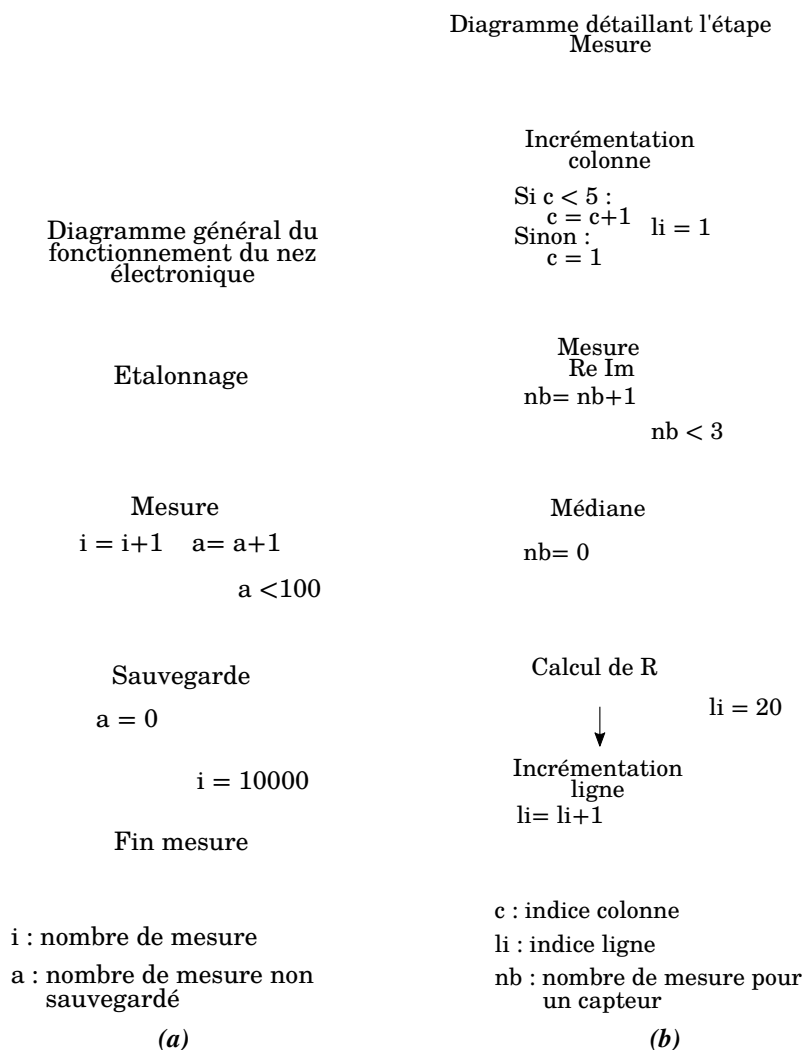


FIGURE 5.6 – Diagramme décrivant les étapes de l'utilisation en mesure du nez électronique. (a) Le diagramme général et (b) le diagramme de balayage de la matrice de capteurs. La matrice de capteurs peut contenir 20×5 capteurs. Les points sont sauvegardés toutes les cent mesures. Il y a trois mesures par capteur à chaque balayage. Dans cet exemple, 10 000 points de mesures sont réalisés.

capteurs d'une même colonne puis, on change de colonne.

Pour écarter les valeurs aberrantes, trois mesures sont effectuées pour un même capteur, et la valeur médiane est récupérée. Dans la première matrice de capteurs, seuls treize capteurs sont utilisés, une seule colonne de la matrice est donc utilisée.

Ce prototype de nez électronique portable a été testé en laboratoire avec plusieurs mélanges dont des mélanges haleine saine et ammoniac pour valider le bon fonctionnement. Il a fait l'objet d'une publication en conférence internationale [MWR⁺18].

5.2.3 Autonomie et encombrement du nez électronique portable

Partie du nez électronique	Puissance (W)	Tension (V)	Taille (cm × cm)	Poids (g)	Prix (euro)
Matrice de capteurs	0	0	9,5 × 2,5	10	
Interface d'acquisition	0,1	3,3	6,5 × 4	35	40
Partie contrôle	2	5	8,5 × 5,6	50	37
Affichage (optionnel)	1,25	5	8,5 × 5,6	75	25
Total	2,2 +(1,25)	5	< 10 × 10 × 5	170	77(+25)

Tableau 5.3 – Caractéristiques des différentes parties du nez électronique. Pour la matrice de capteurs, le coût est difficile à obtenir puisqu'elle est réalisée en laboratoire.

La puissance électrique nécessaire du système (interface d'acquisition et de contrôle) est de 1,5 W pendant la phase de mesure, et 2,1 W pendant la phase de classification. La consommation typique de la Raspberry Pi alimentée en 5 V est de 330 mA. L'utilisation du nez électronique fait qu'il est principalement utilisé en mesure, donc la consommation moyenne est plus faible que l'utilisation typique (la Raspberry Pi ne fait que récupérer les parties réelles et imaginaires et calculer la résistance). L'interface d'acquisition est alimentée en 3,3 V et ne requiert que 0,1 W. L'ajout d'un écran tactile permettant de démarrer les mesures et d'afficher les résultats augmente de façon significative la puissance. Par exemple un écran de 3,5 pouces avec une résolution de 480 × 320 consomme environ 1,25 W sans le rétro-éclairage. Un écran n'est cependant pas nécessaire puisqu'il est possible de recourir à un simple bouton poussoir et des témoins lumineux pour l'utiliser.

Ainsi avec une batterie 5 V de 5000 mAh, correspondant à une batterie de smartphone, le nez électronique peut être alimenté pendant environ douze heures (en prenant le pire des cas, c'est à dire, en phase de classification). Cette durée est largement suffisante pour une utilisation fréquente, comme pourrait le faire un médecin ou un néphrologue dans une journée. Pour augmenter l'autonomie, il est possible de réduire la consommation de la partie contrôle et classification à l'aide d'un circuit dédié puisqu'une Raspberry Pi peut être surdimensionnée en terme de puissance de calcul pour les besoins réels. Les caractéristiques du nez électronique sont détaillées dans le Tableau 5.3.

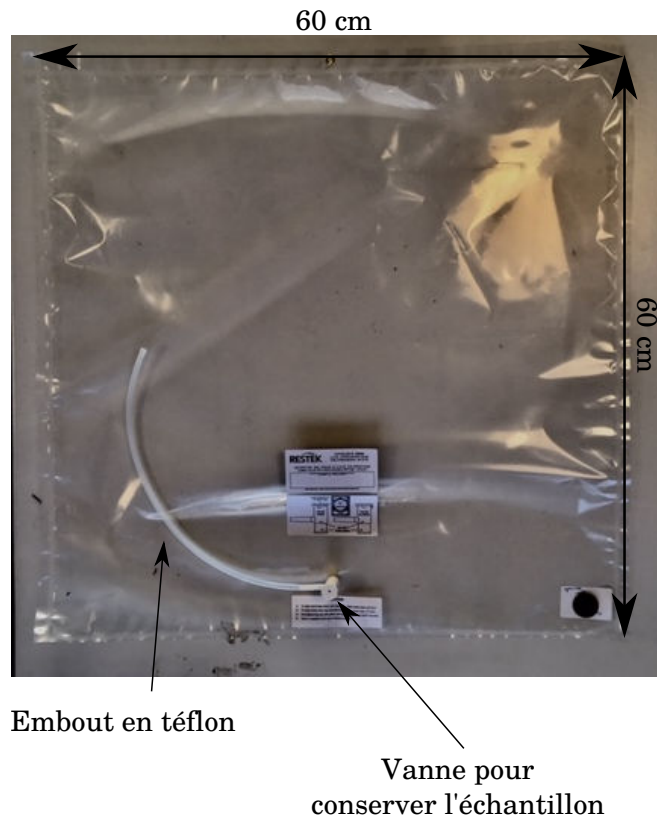


FIGURE 5.7 – Photo d'un sac Tedlar utilisé ainsi que de son embout en teflon.

L'ensemble du dispositif, capteurs, interface d'acquisition et partie contrôle, coûte 102 euros, pèse environ 170 g et tient dans une seule main ($10 \times 10 \times 5 \text{ cm}^3$). Le coût ne tient évidemment compte que du matériel utilisé, et pas du temps de recherche et développement associé qui est une part importante de tout produit technologique commercialisé.

5.3 Mesures en situation réelle sur patients

Les mesures se sont déroulées en plusieurs étapes. D'abord les phases de prélèvements se sont déroulées sur deux jours, puis les échantillons récoltés ont été analysés en laboratoire à posteriori. Les prélèvements ont été faits au service d'hémodialyse du CHU de Lille chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Le service d'hémodialyse regroupe les patients les plus fragiles. Ceux-ci nécessitent soit une hospitalisation, ou au minimum une ambulance pour les transporter. La plupart sont polyopathologiques, et souffrent de diabète, d'insuffisance cardiaque ou de cancer. Les six patients volontaires retenus par le néphrologue pour cette étude sont les moins affaiblis.

Date	Nb de patients	Nb de prélèvements	ID patient
10/09/2018	3	5	A, B, C
12/09/2018	4	8	D, E, F et B

Tableau 5.4 – Récapitulatif des prélèvements effectués au CHU. L'air exhalé du patient B a été recueilli lors des deux journées.

5.3.1 Protocole de mesure

5.3.1.1 Les phases de prélèvements

L'objectif était de recueillir des échantillons d'air exhalé en début et en fin de dialyse pour pouvoir comparer les concentrations d'ammoniac. Le patient devait souffler dans un tube en téflon pour gonfler un sac tedlar de 40 litres, Figure 5.7. Il était demandé au patient de prendre son temps mais de faire des expirations profondes afin de recueillir un maximum d'air alvéolaire. En effet, si le patient soufflait de manière saccadée avec de petites expirations, la proportion espace mort/air alvéolaire aurait été moins bonne voir chapitre 1 1.3). Les volumes recueillis oscillaient entre 15 et 20 litres. Des travaux sont actuellement en cours pour obtenir un système de prélèvement moins contraignant. Le second prélèvement, en fin de dialyse, était généralement moins volumineux, entre 10 et 15 litres, à cause de la fatigue engendrée par la dialyse. Le temps de remplissage était de l'ordre d'une vingtaine de minutes alors qu'il faut moins de la moitié de ce temps pour un individu en bonne santé.

Les échantillons ont été prélevés sur deux journées, et récapitulés dans le Tableau 5.4. Pour la journée du 10/09/2018, après le début de la séance de dialyse, un premier prélèvement est effectué au bout de trois heures après le début de la séance de dialyse puis un second prélèvement une heure après. Le délai entre ces deux prélèvements est donc relativement court. Un des trois patients n'a pu souffler qu'une fois car il était trop faible pour effectuer un second remplissage de sac.

La seconde journée de prélèvements s'est déroulée deux jours plus tard, le 12/09/2018. Quatre patients ont soufflé à environ trente minutes après le début de la dialyse puis quatre heures après, juste à la fin de la dialyse. Il y a donc au total treize prélèvements provenant de six patients différents. Bien que le nombre soit insuffisant pour faire une quelconque étude statistique, ces premières mesures réelles permettent d'avoir une preuve de concept. L'autre intérêt est de réaliser la difficulté liée au mode de prélèvement, notamment sur des personnes aussi faibles et quelles améliorations apportées par la suite.

5.3.1.2 La phase de mesure

Le contenu des sacs a été analysé le jeudi suivant (21/09/2018). Une pompe et un régulateur de débit (RDM) aspirait le contenu du sac avec un débit de 1 L/min, Figure 5.8. Des cycles de cinq minutes d'air exhalé puis cinq d'air zéro humide (60 % d'humidité relative) ont été injectés dans une chambre d'exposition contenant les treize capteurs à base de polyaniline. Avec les volumes recueillis, entre deux et trois

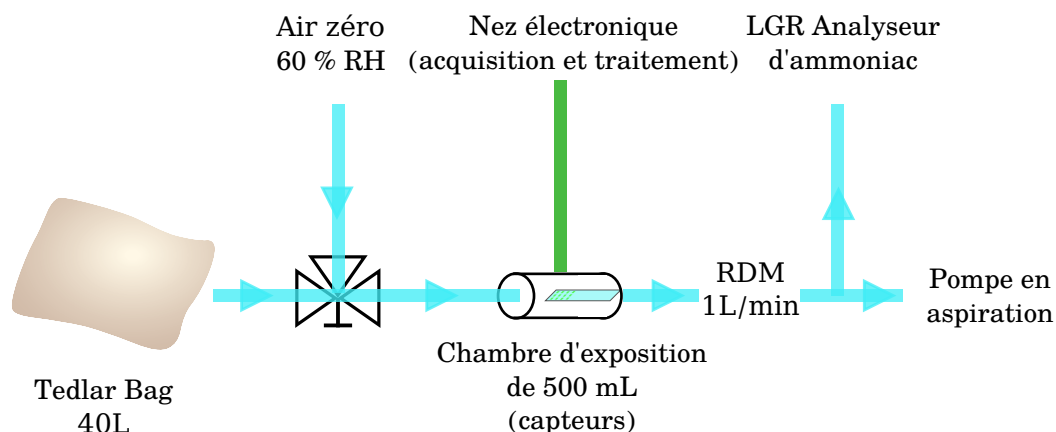


FIGURE 5.8 – Banc de test pour la vidange des sacs Tedlar. Un régulateur de débit (RDM) assure une aspiration contrôlée du sac à 1 L/min à l'intérieur de la chambre d'exposition contenant la matrice de capteurs. Un analyseur d'ammoniac est branché en parallèle pour mesurer les concentrations réelles.

cycles d'absorption/désorption ont pu être réalisés par sac. Pour chaque patient, on vide d'abord le sac correspondant au premier prélèvement (début de dialyse), puis le second (fin de dialyse).

Entre chaque vidange de sac, un cycle de nettoyage est effectué : cinq minutes d'air humide à un débit de 8 L/min. L'ammoniac est une molécule qui « colle » aux parois de la chambre d'exposition et des tubes en téflon, il peut donc rester de l'ammoniac entre deux sacs. Un analyseur d'ammoniac (LGR), placé à la sortie de la chambre d'exposition permet de mesurer des concentrations d'ammoniac de quelques ppb à plusieurs dizaines ppms ainsi que de relever l'humidité. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de tenir compte des dérives des capteurs puisque ceux ci ont été fabriqués en même temps et les mesures sont faites le même jour. En revanche, les algorithmes étudiés dans le chapitre 4 (4.2) pourront servir si la matrice de capteurs est réutilisée.

5.3.2 Résultats

Les concentrations mesurées par l'analyseur d'ammoniac sont d'abord présentées, puis les réponses du nez électronique.

5.3.2.1 Les concentrations mesurées

Les concentrations mesurées par l'analyseur d'ammoniac sont présentées dans les Tableaux 5.5 et 5.6. Plusieurs points sont à relever :

- certaines concentrations d'ammoniac mesurées sont très basses (inférieure à 100 ppb) même lors du premier prélèvement (patients E, F et C).
- La concentration d'ammoniac lors du second prélèvement est toujours plus faible que lors du premier. Entre -8 % et -88 % de variation.
- Certains résultats peuvent être faussés, notamment ceux où la concentration lors du premier prélèvement étaient élevée (patients B et D). La mesure du

Patient	A	B	C
Concentration (ppb) premier prélèvement (+180 min)	30	213	87
Concentration (ppb) second prélèvement (+240 min)	∅	100	80
Variation	∅	-53 %	-8 %

Tableau 5.5 – Concentrations d’ammoniac mesurées dans les prélèvements pour la journée du 10/09. Un premier prélèvement est réalisé après trois heures de dialyse, plus un second une heure plus tard. Le patient A était trop faible pour remplir un sac en fin de dialyse.

Patient	D	E	F	B
Concentration (ppb) premier prélèvement (+30 min)	2633	43	70	8667
Concentration (ppb) second prélèvement (+240 min)	800	40	60	1000
Variation	-70 %	-8 %	-14 %	-88 %

Tableau 5.6 – Concentrations d’ammoniac mesurées dans les prélèvements pour la journée du 12/09. Un premier prélèvement est réalisé après trente minutes de dialyse, plus un second trois heures plus tard.

second prélèvement étant faite juste après le premier, la chambre d’exposition a pu être contaminée et le nettoyage insuffisant pour ces taux de concentrations (plusieurs ppm). Cette contamination a pu être observée grâce au LGR, puisque la concentration mesurée n’est pas retombée à zéro après la phase de nettoyage.

- Le patient B qui présentait déjà la concentration la plus élevée lors du premier prélèvement de lundi, a la concentration la plus élevée des prélèvements du mercredi.

Tout d’abord le fait que la concentration d’ammoniac soit systématiquement inférieure à la fin de la dialyse est en accord avec ce qui est relevé dans la littérature. Plus les concentrations au départ sont élevées, plus la variation est importante. La dialyse joue son rôle de purificateur de sang et les différents composés dont l’ammoniac et l’urée voient leurs concentrations diminuer jusqu’à un certain point.

Différents prélèvements témoins de personnes saines ont donné des concentrations d’ammoniac inférieures à 100 ppb, entre 50 et 100 ppb. Ces concentrations sont donc inférieures à ce que l’on trouve dans la littérature, dont la moyenne est d’environ 800 ppb. Le fait que l’on prélève non seulement l’air alvéolaire mais aussi l’air de l’espace mort (donc effet de dilution) ne peut expliquer cette différence. Une autre explication probable de ces plus faibles concentrations obtenues est la fuite d’ammoniac à travers les sacs Tedlar. Plusieurs études ont en effet montré que selon la nature des sacs d’échantillons, selon les conditions de stockage et notamment la température, et selon la nature des composés, ces derniers pouvaient s’échapper plus ou moins rapidement [AJJH11] [BHGH08]. Ainsi Akdeniz et al. ont étudié la vitesse de fuite de plusieurs composés dont l’ammoniac à travers les sacs Tedlar [AJJH11]. Cette vitesse dépend également de la concentration, mais la baisse de la concentration est de l’ordre de 40 à 60 % par rapport à la concentration initiale après 48 heures de stockage. Les mesures

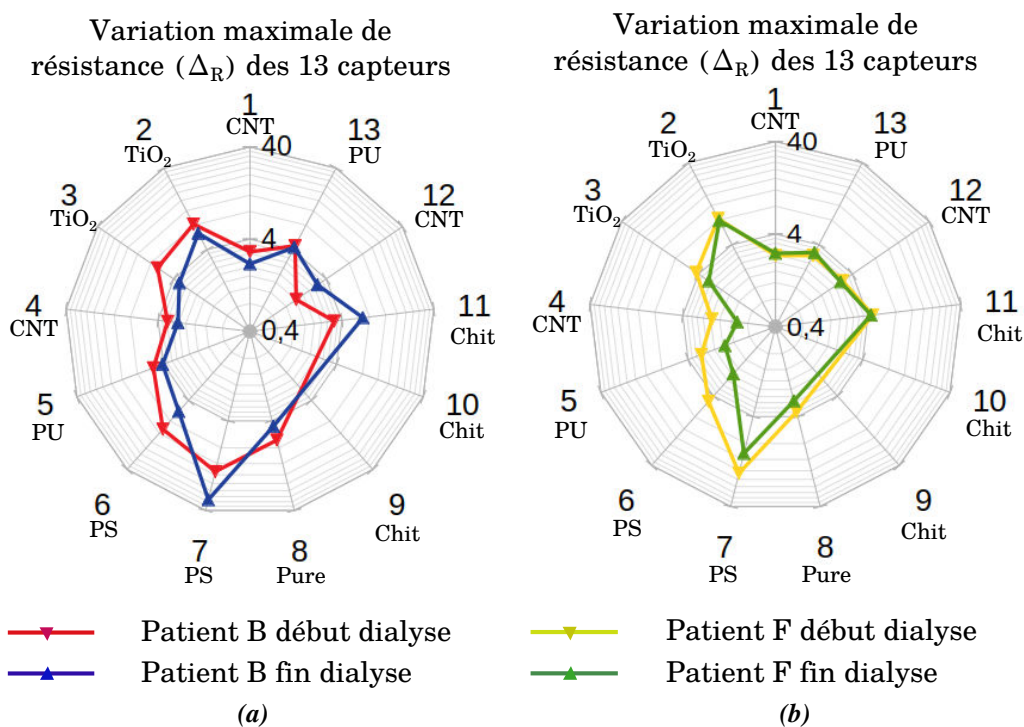


FIGURE 5.9 – Projection des variations maximales de résistance des treize capteurs exposés aux prélèvements des patients B et F en début et fin de dialyse. La notion d’empreinte est également visible puisque les réponses avant/après sont similaires pour un même patient mais apparaissent réduites. Certains capteurs réagissent beaucoup aux deux (capteur 7), et d’autres plus à l’un qu’à l’autre (capteur 12).

ne sont pas prolongées mais les courbes d’évolution ne semblent pas atteindre de palier, on peut donc admettre que la concentration continue à baisser après cette durée. Or les sacs ont été stockés 78 heures pour les premiers sacs prélevés, et 30 heures pour les seconds. Cela explique pourquoi les concentrations sont plus faibles pour les prélèvements du lundi auxquelles s’ajoutent les trois heures de dialyse du premier prélèvement.

Bien qu’un doute subsiste sur les valeurs réelles au moment du prélèvement, les variations de concentration montrent bien que l’ammoniac peut être un marqueur intéressant pour les insuffisances rénales chroniques. Il faut donc désormais s’assurer que le nez électronique puisse détecter ces variations de concentrations.

5.3.2.2 Les réponses du nez électronique

La Figure 5.9 donne les réponses des treize capteurs du nez électronique aux prélèvements des patients B et F en début de dialyse. Les réponses correspondent aux variations maximales de résistance (Δ_R), données en pourcent. Les réponses organisées en graphique radar permettent de visualiser la notion d’empreinte. En effet, les deux empreintes sont loin d’être identiques, et certains capteurs réagissent plus ou moins fortement à l’échantillon. Ainsi, le capteur 12 réagit plus fortement pour le pa-

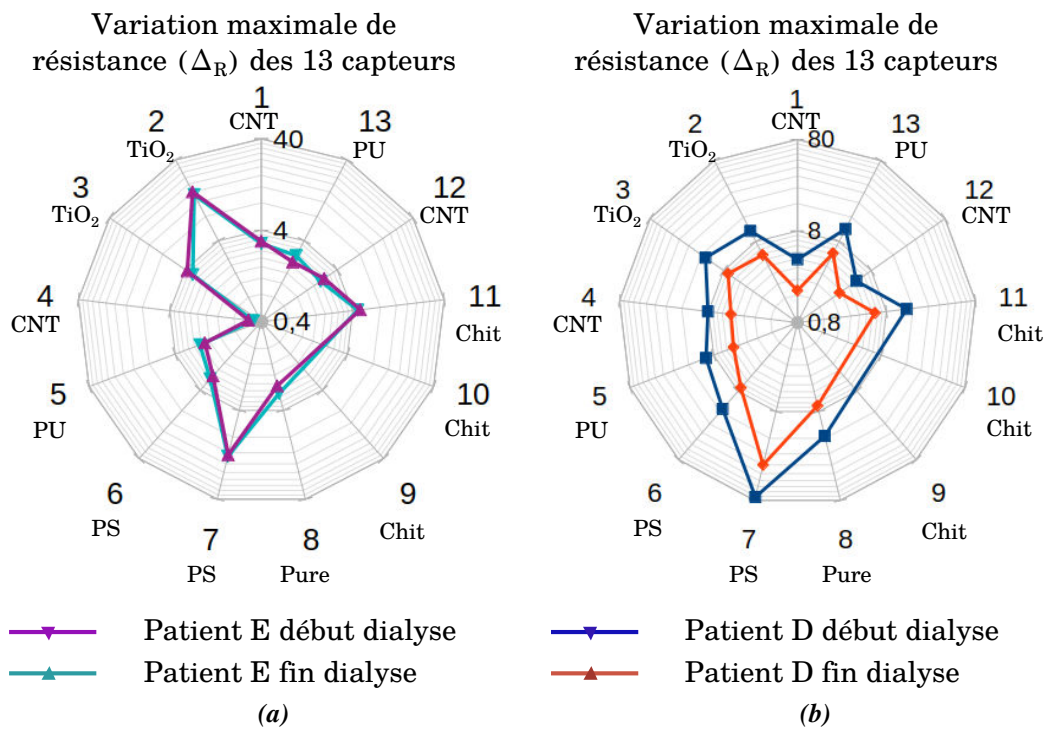


FIGURE 5.10 – Projection des variations maximales de résistance des treize capteurs exposés aux prélèvements des patients E et D en début et fin de dialyse. La notion d’empreinte est également visible puisque les réponses avant/après sont similaires pour un même patient mais apparaissent réduites. Le patient E avait peu d’ammoniac, avant ou après la dialyse d’où des empreintes qui se superposent presque. Au contraire, la différence est importante pour le patient D.

tient F par rapport au patient B alors que le contraire se passe pour la plupart des autres capteurs. Ce qui est logique au vu des concentrations mesurées par le LGR puisque le patient B obtenaient les plus hautes concentrations d’ammoniac, les capteurs à base de polyaniline ont donc des réponses plus fortes.

Les Figures 5.9 et 5.10 permettent de visualiser les réponses des capteurs aux prélèvements des patients B, F, E et D en début et fin de dialyse. Cela permet déjà d’observer que les réponses sont plus faibles après la dialyse qu’en début de dialyse. Pour le patient B, dix capteurs sur treize donnent des réponses plus importantes exposés aux prélèvements du début de dialyse qu’à la fin. Là encore, ces résultats sont logiques puisque la concentration d’ammoniac baisse au cours de la dialyse. Trois capteurs donnent en revanche, des réponses plus fortes après la dialyse. Cela peut s’expliquer par la présence d’autres composés ou d’une humidité différente entre les deux échantillons.

Cette figure expose également le phénomène d’empreinte propre à chaque patient. En effet, l’empreinte radar avant/après sont similaires mais celle "après" semble une version réduite de l’empreinte "avant". Cela est surtout visible pour les prélèvements du patient F, Figure 5.9 (b) et D, Figure 5.10 (b). Pour le patient E, Figure [?](a) les empreintes se superposent quasiment. Cela s’explique par les concentrations d’ammoniac

qui sont très proches entre avant et après dialyse (43 ppb contre 40 ppb).

Le réseau de capteurs est fait pour la détection d'ammoniac, et bien que sensible à l'humidité, il permet de distinguer clairement si l'échantillon vient d'un début ou d'une fin de dialyse. Le nombre d'échantillons est en revanche trop faible pour faire une quelconque forme d'apprentissage. Ces résultats sont encourageants puisqu'ils démontrent qu'en utilisant des capteurs sensibles à d'autres composés que l'ammoniac, il sera possible de détecter des empreintes types ainsi que l'effet de la dialyse.

5.4 Discussion

Ce premier prototype et ces premières mesures permettent de tirer plusieurs enseignements. Tout d'abord, l'utilisation d'un nez électronique est possible pour faire du diagnostic d'insuffisances rénales. Les résultats ont montré que les réponses du nez électronique étaient en accord avec ceux obtenus par l'analyseur d'ammoniac et font apparaître la notion d'empreinte permettant d'identifier chaque patient. Le nez électronique peut donc être une bonne alternative face aux systèmes de mesure plus complexe d'utilisation, notamment les spectromètres. Les patients testés étaient en revanche au dernier stade de l'insuffisance rénale. La prochaine étape consiste donc à faire des tests sur des patients atteints de cette maladie mais à des stades moins avancés, et de pouvoir comparer ces résultats avec ceux obtenus par prise de sang et bandelette urinaire. Il faut aussi réaliser des tests sur un plus grand nombre de patients pour avoir des résultats sur la nature des composés ciblés et les gammes de concentrations statistiquement significatifs. Ces premières mesures permettent de cibler plusieurs améliorations possible, tant au niveau matériel, que du protocole de mesure pour les futures campagnes de mesures.

5.4.1 Amélioration du matériel

Différentes améliorations sont possibles pour chaque partie du nez électronique.

Pour la matrice de capteurs, des recherches sont menées pour trouver d'autres formulations sensibles à d'autres composés présents dans l'haleine. La polyaniline reste un matériau de choix puisque très sensible à l'ammoniac et peu onéreux mais d'autres pistes sont envisagées (voir Chapitre 2 : 2.4.8 et 2.4.9). Un substrat souple à base de kapton est également testé pour la matrice de capteur. Le kapton est un autre polymère, très stable chimiquement. L'avantage serait de pouvoir placer la matrice de manière à tapisser le conduit par où circule l'air exhalé de capteurs, et donc de diminuer (voire supprimer) le volume de la chambre d'exposition.

Pour la partie interface d'acquisition, des améliorations sont possible à la marge puisque le circuit de mesure d'impédance permet de mesurer avec une précision de 0,5 % tout en consommant peu (30 mW). Les multiplexeurs analogiques étaient surdimensionnés puisqu'il n'y avait que 13 capteurs mais ils peuvent mesurer 8×32 capteurs avec la carte de capteurs dédiée.

Concernant la partie contrôle, il faut développer un système plus spécifique à l'application. La Raspberry Pi est très intéressante pour du prototypage mais est surdimensionnée en terme de puissance de calcul et de périphériques disponibles. Cela permettrait d'avoir des gains non négligeable en terme d'autonomie du système de mesure. Par exemple, la Teensy 4, est un microcontrôleur basé sur un ARM cortex M7 cadencé à 600 MHz (comparé aux 1,4 GHz de la Raspberry Pi utilisée) qui ne consomme qu'au maximum 330 mW, cela diviserait par six la consommation du nez électronique, et augmenterait d'autant l'autonomie du nez électronique. Cette carte dispose également de ports I2C et de GPIO. En revanche il faudrait réécrire les algorithmes de classification utilisés, qui sont simple à utiliser sur Raspberry Pi.

Enfin, des études doivent être menées sur la manière de mesurer en temps réel l'air exhalé sans passer par l'intermédiaire de sacs puis de pompe aspirant le contenu. Il faut pour cela contrôler le débit entrant sur les capteurs pour ne pas fausser les résultats. Un prototype est actuellement en cours de développement pour atteindre cet objectif.

5.4.2 Amélioration du protocole de mesure

Concernant le protocole de mesure, le travail concerne principalement le développement d'un système de prélèvement moins contraignant en difficulté pour le patient et en temps d'échantillonnage. Ce travail doit également se pencher sur la manière de procéder pour ne prélever que de l'air alvéolaire et donc filtrer l'air « mort », ce que fait par exemple le système Reciva d'owlstone. En effet, le prélèvement par sac Tedlar peut être compliqué pour des personnes affaiblis, et des biais liés la fuite ou même à l'émission de composés peuvent être possible. Les résultats ont mis en évidence que la concentration en ammoniac baissait au cours de la dialyse. En revanche la plupart des concentrations paraissent basses comparées à celles relevées dans la littérature (moins de 100 ppb comparé à 800 ppb). Une explication serait que l'ammoniac serait filtré très vite après le début de la dialyse. Mais des concentrations plus élevées sont relevées même après plusieurs heures de dialyse (pour le patient B le lundi par exemple). Entre les prélèvements et la mesure, il y a un certain temps, les mesures ne sont pas temps réel, or il est fort probable que des fuites d'ammoniac se soient produites pendant le stockage. Il faut donc, à défaut d'avoir une mesure temps réel, un temps entre le prélèvement et la mesure qui soit le plus court possible (quelques heures).

5.5 Conclusion

Ce chapitre vient **démontrer la possibilité de développer un outil d'aide au diagnostic des insuffisances rénales à l'aide d'un nez électronique portable. La méthode de prélèvement** est importante, non seulement pour le confort du patient mais aussi parce que cela a une grande influence sur les réponses du nez électronique, et des efforts doivent être fait en ce sens. Un prototype de nez électronique portable a été conçu, de la matrice de capteur, à l'interface de mesure et la partie classification, avec des composants bas coûts (l'ensemble coûte 77 euros) **consommant 2,1 W et permet-**

tant de le faire fonctionner pendant 14 heures avec une batterie de téléphone. Ce prototype a été testé sur des échantillons réels de patients atteints d'insuffisances rénales chroniques et **démontre la faisabilité d'un dispositif d'aide au diagnostic.** Le système de prélèvement doit encore être amélioré pour pouvoir le simplifier et améliorer la qualité des échantillons, notamment en ne récupérant que la fraction alvéolaire. Les réponses du nez électroniques ont permis d'identifier clairement les différences entre avant et après dialyse.

Conclusion et perspectives

Bien que moins connues et médiatisées que d'autres maladies tels que les cancers, les **insuffisances rénales chroniques** font des ravages. En France, **trois millions de personnes sont touchées, et 70 000 le sont à un stade terminal**. Dans ce dernier cas, la vie du patient est profondément bouleversée puisque seule une **greffe de rein peut arrêter les séances d'hémodialyses**. Celles-ci durent trois à quatre heures et se déroulent trois à quatre fois par semaine, rendant la vie du patient très compliquée. Comme la plupart des pathologies, un traitement adéquat ainsi qu'une amélioration du mode de vie permettent de ralentir la progression des IRC. Cependant la **prise en charge doit être fait le plus tôt possible** et malheureusement, cette pathologie est **asymptomatique jusqu'à un stade très avancé**. Des tests sanguins ou urinaires peuvent alerter sur l'état des reins mais les néphrologues cherchent **d'autres méthodes de diagnostic qui soient à la fois fiable et non invasif**. Cette thèse s'intéresse donc à une méthode de diagnostic prometteuse qui consiste à **analyser et mesurer les marqueurs cibles dans l'air exhalé**.

5.5.1 Contributions

Après avoir présenté les causes et conséquences des insuffisances rénales, le **chapitre 1** décrit les mécanismes expliquant la composition de l'air exhalé. C'est un **mélange complexe possédant plusieurs centaines de composés** avec des concentrations allant de la partie par billion à plusieurs milliers de ppm. En fonction de la capacité d'un composé à traverser les barrières cellule/sang et sang/alvéole pulmonaire, il sera présent en plus ou moins grande concentration dans l'air exhalé. Une maladie se définit par une altération des fonctions ou de la santé d'un organisme. Que ce soit une cause génétique, bactérienne, virale ou environnementale, diverses modifications vont apparaître, et le sang peut transporter ces changements, via un certain nombre de biomarqueurs. En sa qualité de filtre sanguin, le rein joue un rôle très important dans la composition du sang et donc de l'air exhalé. Un composé en particulier est intéressant, **l'ammoniac**. C'est un composé produit par les muscles et dans les intestins, mais toxique, il est donc normalement transformé en urée dans le foie puis évacué par les reins. En cas de défaillance des reins, l'urée est moins bien exfiltrée, et s'accumule dans le sang. Une partie de cet urée passe dans la salive, et se redécompose en ammoniac dans la bouche. Ainsi la **concentration en ammoniac augmente**, de quelques cen-

taines de ppbs à plusieurs ppms. Mesurer cette concentration est donc **l'objectif fixé** pour pouvoir faire de l'aide au diagnostic d'insuffisance rénale. Il faut cependant garder la possibilité de détecter d'autres composés que l'ammoniac, puisque la recherche continue concernant de nouveaux marqueurs à cibler pour l'insuffisance rénale chronique.

Le but du **chapitre 2** est donc de trouver une méthode d'analyse de composés qui puisse **associer précision de mesure, portabilité et accessibilité**. Les premières études qui s'intéressaient à la composition de l'air exhalé utilisaient uniquement des méthodes spectrométriques, typiquement le combo chromatographie en phase gazeuse et spectromètre de masse. Certains ont même conçu des outils spécifiques dans le but précis d'analyser l'air exhalé, tel que le SIFT-MS. En effet, **ces méthodes sont les plus précises et permettent de détecter un grand spectre de composés à des concentrations inférieures au ppb**. Cependant ce sont des **appareils encombrants, qui coûtent des dizaines voir des centaines de milliers d'euros**, et qui demandent une formation importante pour l'utiliser. Ces appareils sont donc toujours utilisés dans le cadre de la recherche pour détecter de nouveaux marqueurs de maladies mais leur utilisation en tant qu'outil de diagnostic portable et accessible n'est pour l'instant pas possible. Il faut **se tourner vers d'autres méthodes d'analyse et de quantification de composés**. Les systèmes de mesure par capteur de gaz ont l'avantage d'être compact et peu cher. Selon la technologie, ils sont plus ou moins sensible à un ou des composés. Ils ont également des défauts liés à une **mauvaise sélectivité, ainsi qu'un manque de stabilité dans les réponses**. Pour pouvoir palier à ces défauts, le principe du nez électronique peut être utilisé. Le **nez électronique** consiste à associer les réponses d'une matrice de capteurs avec le mélange de gaz auquel il est soumis. L'idée n'est donc plus de dissocier et de mesurer la concentration de chaque composé mais d'identifier **une empreinte correspondant à un mélange**. Le nez électronique repose sur sa matrice de capteur et une technologie de capteur en particulier est intéressante, la **polyaniline**. Ce polymère conducteur bon marché est très sensible à l'ammoniac. Mais il présente aussi des inconvénients, notamment **une sensibilité à l'humidité, une tendance à dériver**, qui sont abordés et réglés dans les chapitres suivants.

Le **chapitre 3** prouve qu'il est possible d'utiliser un nez électronique pour l'aide au diagnostic d'insuffisances rénales et les différentes étapes de conception du nez électronique sont présentées. Tout commence avec la matrice de capteurs. Le choix du support, du nombre de capteurs et des formulations sont à prendre en compte. La polyaniline bien que permettant de détecter des concentrations d'ammoniac de quelques dizaines de ppb a également des **faiblesses notamment liées à la répétabilité de réponses**. En effet, pour deux expositions à une même concentration, les réponses peuvent être suffisamment différentes pour donner un diagnostic contradictoire. Le principe du nez électronique est de justement **croiser des réponses de différents capteurs pour améliorer la précision de la mesure**. Le choix de l'algorithme de classification, ainsi que des paramètres extraits des courbes de réponses des

capteurs sont à étudier avec soin. Une des **contributions de cette thèse est donc de montrer les étapes qu'il faut mettre en oeuvre pour maximiser les performances du nez électronique**. En effet, la précision passe de 91 % avec l'algorithme SVM après avoir appliqué une sélection récursive de paramètres, comparée aux 64 % obtenus avec le LDA en utilisant seulement la variation maximale de résistances des capteurs. Les mélanges simulant l'air exhalé, d'abord simples avec seulement de l'humidité et de l'ammoniac, puis avec l'ajout de plusieurs interférents permettent de montrer qu'il est possible en laboratoire de discriminer des plages de concentrations d'ammoniac correspondant à un stade insuffisances rénales avec **une précision supérieure à 90 %**. Ces résultats ont fait l'objet de publications en revue [LMWR⁺18] et en conférence internationale [MLL⁺18]. Les étapes suivantes consistent donc, d'abord, à s'assurer de la bonne tenue dans le temps de la précision des résultats du nez électronique puis à réaliser un prototype de nez électronique portable pour enfin valider ces résultats avec de vrais patients.

Le but du **chapitre 4** est **d'étudier la fiabilité du nez électronique au cours du temps**. Les capteurs qui composent la matrice **subissent inévitablement des dérives** de leurs réponses. La cause des dérives dépend de la technologie des capteurs mais aucune n'est épargnée par le vieillissement. En utilisant une base de données disponible de capteurs MOX et une base de données réalisée pendant cette thèse, de capteurs polyaniline, l'impact du vieillissement sur le nez électronique a été étudié. Cela a permis de confirmer que, **sans méthodes pour contrer les dérives, la précision de classification du nez électronique chute très rapidement**, moins de 50 % de précision pour mesurer une concentration d'ammoniac, **après seulement deux mois** d'utilisation. Il existe différentes méthodes pour ralentir ces dérives mais un **compromis entre efficacité de la méthode et facilité de mise en oeuvre doit être trouvé**. Le but n'est pas de devoir changer ou recalibrer la matrice de capteurs tous les mois. Ainsi, une **méthode dite, adaptative, a été développée dans le cadre de cette thèse**. Elle repose sur, d'un côté, **un réservoir de données qui évolue avec les capteurs au cours du temps, et de l'autre une sélection dynamique de paramètres qui permet de sélectionner ou d'éliminer les capteurs qui dérivent trop vite ou même qui ne répondent plus**. La **contribution principale de ce chapitre** est donc de prouver qu'il est possible d'utiliser **une même matrice de capteurs sur plusieurs mois, au minimum quatre**, tout en **garantissant une précision de classification élevée** pour mesurer des concentrations d'ammoniac, **supérieure à 85 %**.

Enfin, dans le **chapitre 5** un prototype de **nez électronique portable** a été conçu, de la matrice de capteur, à l'interface de mesure et la partie classification, avec des composants bas coûts, **l'ensemble coûte environ 100 euros, consomme 2,1 W** ce qui permet de le faire fonctionner pendant **14 heures avec une batterie de téléphone**. La **conception et le test de ce prototype a été présenté en conférence internationale [MWR⁺18]**. Ce prototype a été testé sur des échantillons réels de patients atteints d'insuffisances rénales chroniques terminal et démontre la faisabilité d'un dispo-

sitif d'aide au diagnostic. Les mesures n'ont cependant pas été faites en temps réel, les échantillons d'air étaient prélevés dans des sacs puis vidés quelques jours plus tard entraînant des pertes d'ammoniac. Ainsi, **un système de prélèvement plus fiable**, et confortable pour les patients doit être conçu. **Ce travail prouve cependant qu'il est tout à fait envisageable de développer à grande échelle un outil de diagnostic bas coût pour détecter l'insuffisance rénale chronique.**

5.5.2 Perspectives

Ces travaux de thèse ont permis à la fois de cerner les enjeux et les avantages du diagnostic par analyse d'air exhalé mais laisse également entrevoir de nombreuses voies de progression. En effet, le jour est encore loin où chaque personne pourra souffler tous les matins dans un petit appareil pour contrôler son état de santé : "soufflez, vous saurez". Des efforts sont à réaliser dans chaque partie du dispositif, et certains sont plus compliqués que d'autres.

Tout d'abord, un système permettant de contrôler le flux d'air exhalé sur les capteurs doit être développé. Il faut que celui-ci devienne **aussi simple d'utilisation qu'un éthylomètre électronique.** Ce système devra également permettre de ne **prélever que la fraction alvéolaire** de l'air, qui concentre tous les composés intéressants. Des travaux sont actuellement en cours à l'IMT Lille Douai pour développer ce système de prélèvement.

Concernant le dispositif de mesure en lui même, une intégration plus forte doit être effectuée, notamment sur le circuit de contrôle et de traitement des données. La Raspberry Pi est un micro ordinateur, pratique pour faire du prototypage mais est surdimensionnée en terme de puissance et donc consomme plus qu'il ne devrait. **L'utilisation d'un microcontrôleur moins puissant ou même la conception d'un ASIC permettrait de diminuer la consommation** et donc d'augmenter encore l'autonomie du nez électronique. On peut également envisager un système réduit à une simple matrice de capteurs et son interface d'acquisition, et où toute la **partie traitement de données et classification serait déportée sur un smartphone.**

D'autres formulations doivent être développées en lien avec les composés ciblés. En effet, les différentes formulations de polyaniline permettent de mesurer les concentrations d'ammoniac visées, mais **d'autres composés impliquent d'autres formulations.**

Enfin, et surtout, **l'étude sur la composition de l'influence des maladies sur l'air exhalé doit se poursuivre pour identifier des nouveaux marqueurs cibles.** Et ainsi développer les capteurs sensibles à ces marqueurs pour avoir sur une même matrice de capteurs, un ensemble complet permettant de détecter un grand nombre de maladies. Des études sont également menées sur **des marqueurs présents dans les urines, les larmes ou même la peau mais aucun n'est aussi pratique que l'air exhalé.** Des études sont menées un peu partout dans le monde, notamment à l'IMT Lille Douai pour trouver des nouveaux marqueurs liés à l'insuffisance rénale chronique ainsi qu'aux cancers du poumon.

Annexe : matériaux des capteurs

Tous les capteurs étudiés dans ce manuscrit sont basés sur la polyaniline. Comme cela a été vu dans le 3.2, différents nanocomposites peuvent être synthétisés pour avoir différentes réponses de capteur. Le but étant d'appliquer le principe du nez électronique, c'est-à-dire, associer une empreinte de réponse à un mélange de gaz, ou une concentration.

Pour obtenir ces différentes réponses, il est possible de jouer sur différents paramètres. Le choix des matériaux associés à la polyaniline, le dopage ainsi que les conditions de synthèses sont autant de paramètres qui vont influencer les réponses de ces capteurs. Bien que ces capteurs peuvent servir à détecter différents composés, tels que le benzène, le dioxyde d'azote, le dihydrogène sulfuré, l'éthanol, le chloroforme, l'acétone et bien d'autres encore, cette annexe se focalisera uniquement sur les synthèses permettant de mesurer des concentrations d'ammoniac [FVCR15]. D'autres caractéristiques peuvent être recherchés lors de la conception de ces différentes synthèses, notamment celles qui permettent d'ajouter une plus grande stabilité des réponses, une plus grande durée de vie, ou encore une meilleure tenue mécanique.

5.5.3 Influence des matériaux associés

Il existe un grand nombre de matériaux qui ont été associés à la polyaniline pour en faire des capteurs de gaz. Le Tableau 5.7 permet de lister quelques exemples de ces matériaux utilisés.

Certains matériaux associés permettent d'obtenir une porosité importante. Cette caractéristique est recherchée puisque cela permet au gaz de mieux pénétrer dans le matériau et ainsi d'avoir des réponses plus importantes. C'est le cas par exemple du polystyrène, du dioxyde de titane et du polyuréthane [LHT12] [MRZ⁺14][WBC⁺11]. Les morphologies poreuses peuvent être soit de type coeur-écorce soit nanofibres. Les nanotubes de carbone et les nanoparticules d'or ont également été étudiés. Ils forment une autre famille de capteurs de gaz, appelé chemiresistor puisqu'ils ont une conductivité importante et peuvent interagir avec différents gaz. Ils sont généralement associés à différents polymères dont la polyaniline pour faire varier la sensibilité et la spécificité. Lim et al. ont ainsi développé un capteur polyaniline CNT avec une limite de détection de 100 ppb [LPM⁺10].

D'autres matériaux ont des caractéristiques d'autant plus intéressantes lorsqu'ils sont associés à la polyaniline. C'est notamment le cas avec le dioxyde de titane et la

Matériau Matériau	Type de composite	Limite de détection (ppm)	Référence Référence
PANI- TiO_2	coeur-écorce	0,100	[WBC ⁺ 11]
PANI-SWCNT	coeur-écorce	0,100	[LPM ⁺ 10]
PANI-PS	Nanofibre		[LHT12]
PANI-PU	Nanofibre	0,05	[MRZ ⁺ 14]
PANI-chit	Matrice	0,1	[WRP ⁺ 17]
PANI-gomme	Matrice	1	[VKH ⁺ 16]
PANI- SnO_2	coeur-écorce	-	[GZH ⁺ 07]
PANI-nanotubes	coeur-écorce	-	[WTC17]
PANI-HCSA	Pure	-	[ZKC ⁺ 14]
PANI-Acide borique	Pure	-	[CPA01]

Tableau 5.7 – Différents nanocomposites de polyaniline. PS : polystyrène. PU : polyuréthane. Chit : chitosan. SWCNT : nanotube de carbone simple paroi. HCSA : acide camphorsulfonique.

proximité des bandes d'énergie entre celui-ci et la polyaniline. La Figure 5.11 illustre les niveaux d'énergies de bande, correspondant à la polyaniline et au dioxyde de titane. Des zones de déplétions peuvent apparaître à l'interface PANI/ TiO_2 . Lorsque la polyaniline est déprotonée par l'ammoniac, cela augmente cette zone de déplétion. Cette augmentation entraîne un effet amplificateur, et une variation importante de la conductivité et donc une augmentation de la réponse d'un tel capteur. Cet effet amplificateur s'observe dans l'étude de Mikhaylov et al. [MON⁺15], où les formulations à base de TiO_2 obtiennent des réponses plus importantes, de 7 à 90 fois selon le dopant utilisé. Outre l'effet amplificateur apporté par le dioxyde de titane, la structure coeur-écorce amène un haut ratio surface volume ainsi qu'une surface poreuse apportant un grand nombre de site disponible. C'est pour toutes ces raisons que cette synthèse est

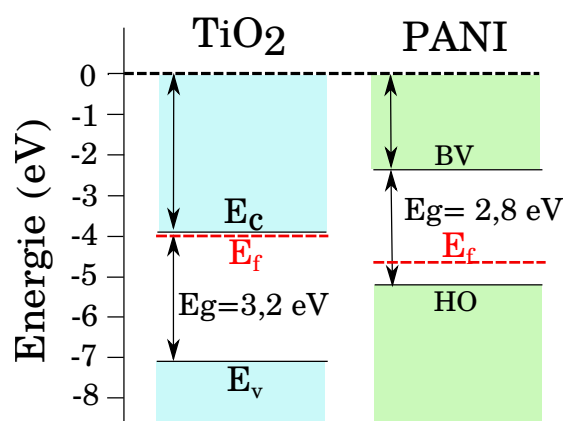


FIGURE 5.11 – Structure électronique de la polyaniline et du dioxyde de titane. On remarque les bandes proches. HO : haute occupée, BV : basse vacante, E_f : énergie de Fermi, E_g : bande gap.

un excellent candidat pour un capteur d'ammoniac.

Enfin, une autre morphologie est étudiée. C'est lorsqu'un polymère forme une matrice dans laquelle la polyaniline est dispersée. Cette morphologie implique une meilleure stabilité et une meilleure tenue mécanique. C'est le cas par exemple du chitosan et de la gomme de guar [VKH⁺16][WRP⁺17]. Le premier est un biopolymère issu des carapaces de crustacés et le second tiré de graines de haricots. Ces polymères ont en plus l'avantage d'être non-toxiques.

5.5.4 Influence du dopant et des conditions de synthèse.

Le dopage consiste à augmenter le nombre de porteurs de charge dans le matériau pour augmenter sa conductivité. Pour la polyaniline, il est possible de réaliser un dopage par oxydation, ou un dopage acide. Ce dernier est cependant le plus utilisé, car mieux maîtrisé [FVCR15]. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour le dopage : d'abord la nature chimique du dopant, ensuite la part de polyaniline que l'on souhaite doper.

Des acides forts comme l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique sont utilisés et

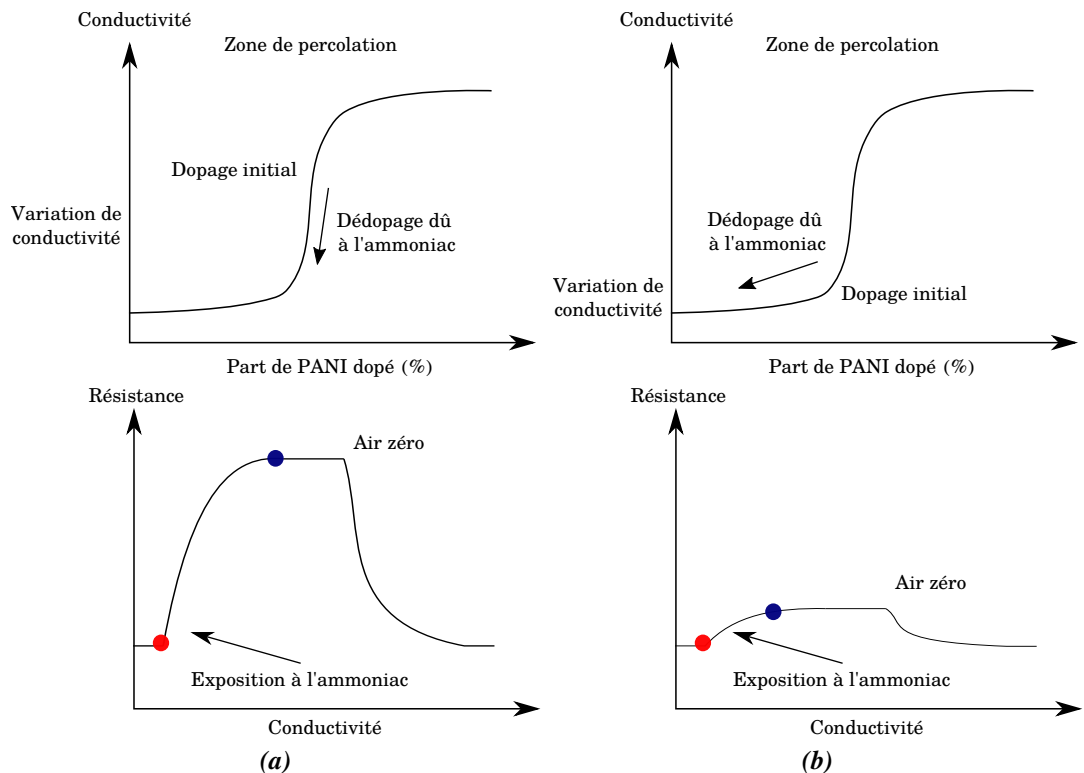


FIGURE 5.12 – Illustration de l'influence du dopage sur la réponse d'un capteur à base de polyaniline. Si le dopage initial se trouve dans la zone de percolation (a) la réponse du capteur sera importante. Au contraire, (b) la variation de conductivité sera moins importante dans une zone éloignée de la zone de percolation.

permettent d'obtenir les conductivités les plus élevées. D'autres acides comme l'acide camphor sulfonique, l'acide lactique, ou encore l'acide polyacrilique ont permis d'obtenir des polymères conducteurs plus stables et plus solubles [KDC01][AKC02][HSB99].

La Figure 5.12 permet de comprendre pourquoi trouver la bonne part de polyaniline dopé est important pour la sensibilité du capteur. Ainsi, la Figure 5.12 (a) correspond à une synthèse de polyaniline où celle-ci est dopée au niveau de sa zone de percolation. L'effet dédopant de l'ammoniac sur la polyaniline entraîne donc une grande variation de conductivité et donc une réponse importante du capteur. Au contraire la Figure 5.12 (b) correspond à une part de polyaniline peu dopée. Les variations de conductivité sont alors moins grandes. Le niveau de percolation est en revanche très compliqué à prévoir, puisqu'il dépend de différents facteurs (méthode de synthèse, morphologie...), c'est pourquoi il est généralement établi empiriquement.

Enfin, il y a également des considérations plus pratiques à prendre en compte. Puisqu'il est préférable d'un point de vue environnemental, et applicatif, d'obtenir des solutions qui ne soient pas trop acides, de sorte à ne pas dégrader le support des capteurs. L'époxy, par exemple, est dissous par certaines solutions trop acides.

Un dernier point concerne la température à laquelle se déroule la synthèse des solutions. Une température inférieure à 5 °C permet d'obtenir des masses molaires plus importantes et moins de défauts structuraux que si la synthèse était réalisée à température ambiante [KFA⁺92].

Publications associées

Publication en journal

- P. Le Maout, J-L Wojkiewicz, N. Redon, C. Lahuec, F. Seguin, L. Dupont, S. Mikhaylov, Y. Noskov, N. Ogurtsov, and A. Pud. Polyaniline nanocomposites based sensor array for breath ammonia analysis. Portable e-nose approach to non invasive diagnosis of chronic kidney disease. *Sensors and Actuators B*, 274, 616-626, 2018.

Publications en conférence

- P. Le Maout, et al. A low cost, handheld E-nose for renal diseases early diagnosis. *EMBC 2018*, Honolulu.
- P. Le Maout, et al. From drifting polyaniline sensor to accurate sensor array for breath analysis. *IEEE Sensors 2018*, New Delhi.
- J.L. Wojkiewicz, N. Redon, P. Le Maout et al, Tailoring hybrid nanocomposites for a wide range applications : electronic gas sensors, flexible antennas and microwave absorbing materials. *EMN Greece Meeting*, 14-18 May 2018
- J.L. Wojkiewicz, Nathalie Redon, Paul Le Maout, et al. From nanostructured conducting polymers to electronic gas sensors and electronic nose for environment monitoring and medical diagnosis. Forum nanoscience and technology ; Nanomedicine ; book abstract p 156, *World Chemistry Forum 2019*, Barcelona, Spain

Glossaire

- DBSA** acide dodécylbenzènesulfonique. 55, 56
- DFG** Débit de Filtration Glomérulaire. 9, 10, 14
- GC** Chromatographie en phase Gazeuse. VI, 29
- ICP** Polymère conducteur intrinsèque. 37, 44
- IRC** Insuffisances Rénales Chroniques. 3, 10, 13, 21, 22
- IRCT** Insuffisances Rénales Chroniques Terminales. 12, 22
- LDA** Analyse Discriminante Linéaire. VIII, 66, 67, 70, 71, 73, 86
- MLP** Perceptron Multi Couches. 66, 68, 70, 73
- MOX** Oxyde métallique. VI, 34, 39, 40, 44–47
- MS** Spectromètre de masse. I, VI, 29–31
- MWCNT** nanotubes de carbone multi-parois. 55, 56
- PTR** Réaction par transfert de proton. 29, 30
- QMB** Microbalance à quartz. I, 35, 36, 39, 40, 44, 45, 85
- RF** Forêt aléatoire. 66, 68, 70
- SAW** Onde acoustique de surface. II, 36, 39, 40, 44, 85
- SEM** Microscope Électronique à Balayage. 53
- SIFT** Flux d'ions sélectionnés. I, VI, 30, 31
- SVM** Machine à Vecteurs de Support ou Machine à Vastes Marges. IX, 66, 67, 70, 73, 75
- TEM** Microscope Électronique en Transmission. 53, 54

Bibliographie

- [ADLP⁺13] D. F. Altomare, M. Di Lena, F. Porcelli, L. Trizio, E. Travaglio, M. Tutino, S. Dragonieri, V. Memeo, and G. de Gennaro. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 100(1) :144–150, January 2013.
- [AEL⁺00] Tom Artursson, Tomas Eklov, Ingemar Lundstrom, Per Mortensson, Michael Sjostrom, and Martin Holmberg. Drift correction for gas sensors using multivariate methods. *Journal of Chemometrics*, 14(5-6) :711–723, September 2000.
- [AJJH11] N Akdeniz, K A Janni, L D Jacobson, and B P Hetchler. COMPARISON OF GAS SAMPLING BAGS TO TEMPORARILY STORE HYDROGEN SULFIDE, AMMONIA, AND GREENHOUSE GASES. *TRANSACTIONS OF THE ASABE*, 54 :10, 2011.
- [AKC02] Anjali A. Athawale, Milind V. Kulkarni, and Vasant V. Chabukswar. Studies on chemically synthesized soluble acrylic acid doped polyaniline. *Materials Chemistry and Physics*, 73(1) :106–110, January 2002.
- [BAP⁺09] Amel Bajtarevic, Clemens Ager, Martin Pienz, Martin Klieber, Konrad Schwarz, Magdalena Ligor, Tomasz Ligor, Wojciech Filipiak, Hubert Denz, Michael Fiegl, Wolfgang Hilbe, Wolfgang Weiss, Peter Lukas, Herbert Jamnig, Martin Hackl, Alfred Haidenberger, Bogusław Buszewski, Wolfram Miekisch, Jochen Schubert, and Anton Amann. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC cancer*, 9 :348, September 2009.
- [BCTS97] Gino Bontempelli, Nicola Comisso, Rosanna Toniolo, and Gilberto Schiavon. Electroanalytical sensors for nonconducting media based on electrodes supported on perfluorinated ion-exchange membranes. *Electroanalysis*, 9(6) :433–443, 1997.
- [BG07] V Bourquin and M Giovannini. Protéinurie, 1re partie. Physiopathologie, détection et quantification. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 7(35), August 2007.
- [BHGH08] Jonathan Beauchamp, Jens Herbig, Rene Gutmann, and Armin Hansel. On the use of Tedlar® bags for breath-gas sampling and analysis. *Journal of Breath Research*, 2(4) :046001, 2008.

- [BHSK16] N. T. Brannelly, J. P. Hamilton-Shield, and A. J. Killard. The Measurement of Ammonia in Human Breath and its Potential in Clinical Diagnostics. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 46(6) :490–501, November 2016.
- [BKT⁺13] Yoav Y. Broza, Ran Kremer, Ulrike Tisch, Arsen Gevorkyan, Ala Shiban, Lael Anson Best, and Hossam Haick. A nanomaterial-based breath test for short-term follow-up after lung tumor resection. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 9(1) :15–21, January 2013.
- [BMC⁺09] Rossini Botev, Jean-Pierre Mallié, Cecilé Couchoud, Otto Schüick, Jean-Pierre Fauvel, Jack F.M. Wetzels, Nelson Lee, Natale G. De Santo, and Massimo Cirillo. Estimating Glomerular Filtration Rate : Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease Formulas Compared to Renal Inulin Clearance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(5) :899–906, May 2009.
- [Bre01] Leo Breiman. Random Forests. *Machine Learning*, 45(1) :5–32, October 2001.
- [CBS92] Zhuang Cao, William J. Buttner, and Joseph R. Stetter. The properties and applications of amperometric gas sensors. *Electroanalysis*, 4(3) :253–266, 1992.
- [CCF13] S. Chatterjee, M. Castro, and J. F. Feller. An e-nose made of carbon nanotube based quantum resistive sensors for the detection of eighteen polar/nonpolar VOC biomarkers of lung cancer. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(36) :4563, 2013.
- [cdc15] cour des comptes. La sécurité sociale. Chapitre X. L’insuffisance rénale chronique terminale : favoriser des prises en charge plus efficientes. Technical report, Cours des comptes, 2015.
- [CEF⁺06] Simonetta Capone, Mauro Epifani, Luca Francioso, Saulius Kaciulis, Alessio Mezzi, Pietro Siciliano, and Antonella M. Taurino. Influence of electrodes ageing on the properties of the gas sensors based on SnO₂. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 115(1) :396–402, May 2006.
- [CG76] Donald W. Cockcroft and Henry Gault. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*, 16(1) :31–41, 1976.
- [CGH⁺18] M. Chiad, B. Guerd, S. Hatri, G. Kassimi, and D. Iftene. Évaluation de l’efficacité de la bandelette urinaire comme outil de dépistage de la protéinurie chez le sujet âgé. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14(5) :383, September 2018.
- [CKK⁺15] Seon-Jin Choi, Sang-Joon Kim, Won-Tae Koo, Hee-Jin Cho, and Il-Doo Kim. Catalyst-loaded porous WO₃ nanofibers using catalyst-decorated polystyrene colloid templates for detection of biomarker molecules. 51(13) :2609–2612, January 2015.

- [CISY⁺10] P. Chithra lekha, S. Subramanian, Junsin Yi, S. Dhanuskodi, and D. Pathinettam Padiyan. Intercalation of polyoxomolybdate in polyaniline matrix : Enhancement in AC impedance and gas sensing properties. *Materials Chemistry and Physics*, 122(2–3) :431–438, August 2010.
- [Com94] Pierre Comon. Independent component analysis, A new concept? *Signal Processing*, 36(3) :287–314, April 1994.
- [CPA01] V. V Chabukswar, Sushama Pethkar, and Anjali A Athawale. Acrylic acid doped polyaniline as an ammonia sensor. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 77(3) :657–663, July 2001.
- [CSP⁺15] Rosamaria Capuano, Marco Santonico, Giorgio Pennazza, Silvia Ghezzi, Eugenio Martinelli, Claudio Roscioni, Gabriele Lucantoni, Giovanni Galluccio, Roberto Paolesse, Corrado Di Natale, and Arnaldo D’Amico. The lung cancer breath signature : a comparative analysis of exhaled breath and air sampled from inside the lungs. *Scientific Reports*, 5 :16491, November 2015.
- [CV95] Corinna Cortes and Vladimir Vapnik. Support-vector networks. *Machine Learning*, 20(3) :273–297, September 1995.
- [DAS⁺09] Silvano Dragonieri, Jouke T. Annema, Robert Schot, Marc P.C. van der Schee, Antonio Spanevello, Pierluigi Carratú, Onofrio Resta, Klaus F. Rabe, and Peter J. Sterk. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer*, 64(2) :166–170, May 2009.
- [DCX⁺16] Yue Deng, Cheng Chen, Xiaojun Xian, Francis Tsow, Gaurav Verma, Rob McConnell, Scott Fruin, Nongjian Tao, and Erica S. Forzani. A Novel Wireless Wearable Volatile Organic Compound (VOC) Monitoring Device with Disposable Sensors. *Sensors*, 16(12) :2060, December 2016.
- [DF12] S. Di and M. Falasconi. Drift Correction Methods for Gas Chemical Sensors in Artificial Olfaction Systems : Techniques and Challenges. *Advances in Chemical Sensors*, January 2012.
- [DIS03] Ann M. Diskin, Patrik pan l, and David Smith. Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath : a quantitative SIFT-MS study over 30 days. *Physiological Measurement*, 24(1) :107–119, January 2003.
- [DNMM⁺03] Corrado Di Natale, Antonella Macagnano, Eugenio Martinelli, Roberto Paolesse, Giuseppe D’Arcangelo, Claudio Roscioni, Alessandro Finazzi-Agrò, and Arnaldo D’Amico. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. *Biosensors & Bioelectronics*, 18(10) :1209–1218, September 2003.
- [DNPM⁺00] Corrado Di Natale, Roberto Paolesse, Antonella Macagnano, Alessandro Mantini, Patrizia Mari, and Arnaldo D’Amico. Qualitative struc-

- ture–sensitivity relationship in porphyrins based QMB chemical sensors. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 68(1) :319–323, August 2000.
- [DSS97] S. Davies, P. Spanel, and D. Smith. Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney International*, 52(1) :223–228, July 1997.
- [EML99] Tomas Eklöv, Per Mårtensson, and Ingemar Lundström. Selection of variables for interpreting multivariate gas sensor data. *Analytica Chimica Acta*, 381(2) :221–232, February 1999.
- [EML⁺12] Amy Earley, Dana Miskulin, Edmund J. Lamb, Andrew S. Levey, and Katrin Uhlig. Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization : A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, 156(11) :785, June 2012.
- [EPS⁺11] Z. H. Endre, J. W. Pickering, M. K. Storer, W.-P. Hu, K. T. Moorhead, R. Allardyce, D. O. McGregor, and J. M. Scotter. Breath ammonia and trimethylamine allow real-time monitoring of haemodialysis efficacy. *Physiological Measurement*, 32(1) :115, 2011.
- [FFGG⁺16] J. Fonollosa, L. Fernández, A. Gutiérrez-Gálvez, R. Huerta, and S. Marco. Calibration transfer and drift counteraction in chemical sensor arrays using Direct Standardization. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 236 :1044–1053, November 2016.
- [FGL⁺10] Caroline S. Fox, Philimon Gona, Martin G. Larson, Jacob Selhub, Geoffrey Tofler, Shih-Jen Hwang, James B. Meigs, Daniel Levy, Thomas J. Wang, Paul F. Jacques, Emelia J. Benjamin, and Ramachandran S. Vasan. A Multi-Marker Approach to Predict Incident CKD and Microalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(12) :2143–2149, December 2010.
- [FLSM10] Patricia Fuchs, Christian Loeseken, Jochen K. Schubert, and Wolfram Miekisch. Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. *International Journal of Cancer*, 126(11) :2663–2670, June 2010.
- [FSM⁺08] Wojciech Filipiak, Andreas Sponring, Tomas Mikoviny, Clemens Ager, Jochen Schubert, Wolfram Miekisch, Anton Amann, and Jakob Troppmair. Release of volatile organic compounds (VOCs) from the lung cancer cell line CALU-1 in vitro. *Cancer Cell International*, 8(1) :17, December 2008.
- [FVCR15] Ilaria Fratoddi, Iole Venditti, Cesare Cametti, and Maria Vittoria Russo. Chemiresistive polyaniline-based gas sensors : A mini review. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 220 :534–548, December 2015.
- [GB94] Julian W. Gardner and Philip N. Bartlett. A brief history of electronic noses. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 18(1) :210–211, March 1994.

- [GKC⁺16] Andreas T. Güntner, Vitaly Koren, Kiran Chikkadi, Marco Righettoni, and Sotiris E. Pratsinis. E-Nose Sensing of Low-ppb Formaldehyde in Gas Mixtures at High Relative Humidity for Breath Screening of Lung Cancer? *ACS Sensors*, 1(5) :528–535, May 2016.
- [GKY⁺10] P. Gouma, K. Kalyanasundaram, X. Yun, M. Stanacevic, and L. Wang. Nanosensor and Breath Analyzer for Ammonia Detection in Exhaled Human Breath. *IEEE Sensors Journal*, 10(1) :49–53, January 2010.
- [GPFS⁺13] Beata Grabowska-Polanowska, Jacek Faber, Monika Skowron, Przemysław Miarka, Agata Pietrzycka, Ireneusz Sliwka, and Anton Amann. Detection of potential chronic kidney disease markers in breath using gas chromatography with mass-spectral detection coupled with thermal desorption method. *Journal of Chromatography. A*, 1301 :179–189, August 2013.
- [GRPG11] E. Gallego, F. J. Roca, J. F. Perales, and X. Guardino. Comparative study of the adsorption performance of an active multi-sorbent bed tube (Carbotrap, Carboxen 569) and a Radiello® diffusive sampler for the analysis of VOCs. *Talanta*, 85(1) :662–672, July 2011.
- [GWH93] David M. Gryte, Michael D. Ward, and Wei Shou Hu. Real-time measurement of anchorage-dependent cell adhesion using a quartz crystal microbalance. *Biotechnology Progress*, 9(1) :105–108, January 1993.
- [GZH⁺07] Lina Geng, Yingqiang Zhao, Xueliang Huang, Shurong Wang, Shoumin Zhang, and Shihua Wu. Characterization and gas sensitivity study of polyaniline/SnO₂ hybrid material prepared by hydrothermal route. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 120(2) :568–572, January 2007.
- [HBM⁺14] Hossam Haick, Yoav Y. Broza, Pawel Mochalski, Vera Ruzsanyi, and Anton Amann. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem. Soc. Rev.*, 43(5) :1423–1449, 2014.
- [HCK13] Troy Hibbard, Karl Crowley, and Anthony J. Killard. Direct measurement of ammonia in simulated human breath using an inkjet-printed polyaniline nanoparticle sensor. *Analytica Chimica Acta*, 779 :56–63, May 2013.
- [HGH⁺98] Martin Holmberg, Fredrik Gustafsson, E. Gunnar Hörnsten, Fredrik Winqvist, Lennart E. Nilsson, Lennart Ljung, and Ingemar Lundström. Bacteria classification based on feature extraction from sensor data. *Biotechnology Techniques*, 12(4) :319–324, April 1998.
- [HM13] Hossam Haick and Ophir Marom. Detection Of Chronic Kidney Disease And Disease Progression, September 2013.
- [HMP95] P. J. Hobbs, T. H. Misselbrook, and B. F. Pain. Assessment of Odours from Livestock Wastes by a Photoionization Detector, an Electronic Nose, Olfactometry and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural Engineering Research*, 60(2) :137–144, February 1995.

- [HSB99] Hailin Hu, José M. Saniger, and José G. Bañuelos. Thin films of polyaniline–polyacrylic acid composite by chemical bath deposition. *Thin Solid Films*, 347(1) :241–247, June 1999.
- [HSBL⁺18] Or Herman-Saffar, Zvi Boger, Shai Libson, David Lieberman, Raphael Gonen, and Yehuda Zeiri. Early non-invasive detection of breast cancer using exhaled breath and urine analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 96 :227–232, May 2018.
- [HZC⁺14] Ibrahim A. Hanouneh, Nizar N. Zein, Frank Cikach, Luma Dababneh, David Grove, Naim Alkhouri, Rocio Lopez, and Raed A. Dweik. The Breathprints in Patients with Liver Disease Identify Novel Breath Biomarkers in Alcoholic Hepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 12(3) :516–523, March 2014.
- [IMT⁺16] Toshio Itoh, Toshio Miwa, Akihiro Tsuruta, Takafumi Akamatsu, Noriya Izu, Woosuck Shin, Jangchul Park, Toyoaki Hida, Takeshi Eda, and Yasuhiro Setoguchi. Development of an Exhaled Breath Monitoring System with Semiconductive Gas Sensors, a Gas Condenser Unit, and Gas Chromatograph Columns. *Sensors*, 16(11) :1891, November 2016.
- [KDC01] Sarswati Koul, S. K. Dhawan, and R. Chandra. Compensated sulphonated polyaniline — correlation of processibility and crystalline structure. *Synthetic Metals*, 124(2) :295–299, October 2001.
- [KFA⁺92] A. M Kenwright, W. J Feast, P Adams, A. J Milton, A. P Monkman, and B. J Say. Solution-state carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of polyaniline. *Polymer*, 33(20) :4292–4298, January 1992.
- [KLM19] Dongwook Kwak, Yu Lei, and Radenka Maric. Ammonia gas sensors : A comprehensive review. *Talanta*, 204 :713–730, November 2019.
- [KLP⁺15] Nicole Kahn, Ofer Lavie, Moran Paz, Yakir Segev, and Hossam Haick. Dynamic Nanoparticle-Based Flexible Sensors : Diagnosis of Ovarian Carcinoma from Exhaled Breath. *Nano Letters*, 15(10) :7023–7028, October 2015.
- [KOS04] M. Kikuchi, K. Omori, and S. Shiratori. Quartz crystal microbalance (QCM) sensor for ammonia gas using clay/polyelectrolyte layer-by-layer self-assembly film. In *Proceedings of IEEE Sensors, 2004.*, pages 718–721 vol.2, October 2004.
- [KTER02] Yannick Kieffel, Jean Pierre Travers, Anne Ermolieff, and Denis Rouchon. Thermal aging of undoped polyaniline : Effect of chemical degradation on electrical properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 86(2) :395–404, 2002.
- [LBS⁺15] Jan Hendrik Leopold, Lieuwe D J Bos, Peter J Sterk, Marcus J Schultz, Niki Fens, Ildiko Horvath, Andras Bikov, Paolo Montuschi, Corrado

- Di Natale, Deborah H Yates, and Ameen Abu-Hanna. Comparison of classification methods in breath analysis by electronic nose. *Journal of Breath Research*, 9(4) :046002, December 2015.
- [LHT12] Chuanjun Liu, Kenshi Hayashi, and Kiyoshi Toko. Au nanoparticles decorated polyaniline nanofiber sensor for detecting volatile sulfur compounds in expired breath. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 161(1) :504–509, January 2012.
- [LLC⁺18] Tao Liu, Dongqi Li, Jianjun Chen, Yanbing Chen, Tao Yang, and Jianhua Cao. Gas-Sensor Drift Counteraction with Adaptive Active Learning for an Electronic Nose. *Sensors*, 18(11) :4028, November 2018.
- [LLE⁺16] Alastair C. Lewis, James D. Lee, Peter M. Edwards, Marvin D. Shaw, Mat J. Evans, Sarah J. Moller, Katie R. Smith, Jack W. Buckley, Matthew Ellis, Stefan R. Gillot, and Andrew White. Evaluating the performance of low cost chemical sensors for air pollution research. *Faraday Discussions*, 189(0) :85–103, July 2016.
- [LLY⁺14] Qihe Liu, Xue Li, Mao Ye, Shuzhi Sam Ge, and Xiaosong Du. Drift Compensation for Electronic Nose by Semi-Supervised Domain Adaption. *IEEE Sensors Journal*, 14(3) :657–665, March 2014.
- [LMWR⁺18] Paul Le Maout, Jean-Luc Wojkiewicz, Nathalie Redon, Cyril Lahuec, Fabrice Seguin, Laurent Dupont, Sergei Mikhaylov, Yuriy Noskov, Nikolay Ogurtsov, and Alexander Pud. Polyaniline nanocomposites based sensor array for breath ammonia analysis. Portable e-nose approach to non-invasive diagnosis of chronic kidney disease. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 274 :616–626, November 2018.
- [LPL⁺14] Jie Li, Yulan Peng, Yong Liu, Wenwen Li, Ya Jin, Zhentao Tang, and Yixiang Duan. Investigation of potential breath biomarkers for the early diagnosis of breast cancer using gas chromatography-mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta ; International Journal of Clinical Chemistry*, 436 :59–67, September 2014.
- [LPM⁺10] Jae-Hong Lim, Nopparat Phiboolsirichit, Syed Mubeen, Marc A. Deshusses, Ashok Mulchandani, and Nosang V. Myung. Electrical and gas sensing properties of polyaniline functionalized single-walled carbon nanotubes. *Nanotechnology*, 21(7) :075502, January 2010.
- [MAL⁺13] Filomena Morisco, Eugenio Aprea, Vincenzo Lembo, Vincenzo Fogliano, Paola Vitaglione, Giovanna Mazzone, Luca Cappellin, Flavia Gasperi, Stefania Masone, Giovanni Domenico De Palma, Riccardo Marmo, Nicola Caporaso, and Franco Biasioli. Rapid "breath-print" of liver cirrhosis by proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry. A pilot study. *PloS One*, 8(4) :e59658, 2013.
- [MHK⁺99] A. Matsumoto, Y. Hirata, M. Kakoki, D. Nagata, S. i Momomura, T. Sugimoto, H. Tagawa, and M. Omata. Increased excretion of ni-

tric oxide in exhaled air of patients with chronic renal failure. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 96(1) :67–74, January 1999.

- [MLL⁺18] P. Le Maout, P. S. Laquintinie, C. Lahuec, F. Seguin, J. Wojkiewicz, N. Redon, and L. Dupont. A low cost, handheld E-nose for renal diseases early diagnosis. In *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 2817–2820, July 2018.
- [MMMDN18] Gabriele Magna, Francesco Mosciano, Eugenio Martinelli, and Corrado Di Natale. Unsupervised On-Line Selection of Training Features for a robust classification with drifting and faulty gas sensors. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 258 :1242–1251, April 2018.
- [MNT⁺12] Ophir Marom, Farid Nakhoul, Ulrike Tisch, Ala Shiban, Zaid Abassi, and Hossam Haick. Gold nanoparticle sensors for detecting chronic kidney disease and disease progression. *Nanomedicine*, 7(5) :639–650, March 2012.
- [MON⁺15] Sergei Mikhaylov, Nikolay Alexandrovich Ogurtsov, Yu Noskov, Nathalie Redon, Patrice Coddeville, J.-L. Wojkiewicz, and Alexander Pud. Ammonia/amine electronic gas sensors based on hybrid polyaniline–TiO₂ nanocomposites. The effects of titania and the surface active doping acid. *ResearchGate*, 5(26) :20218–20226, February 2015.
- [MRZ⁺14] T. Mérian, N. Redon, Z. Zujovic, D. Stanisavljev, J. L. Wojkiewicz, and M. Gizdavic-Nikolaidis. Ultra sensitive ammonia sensors based on microwave synthesized nanofibrillar polyanilines. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 203 :626–634, November 2014.
- [MS05] Falcy Michel and Malard Stéphane. Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. Technical report, INRS, 2005.
- [MWR⁺18] P. L. Maout, J. Wojkiewicz, N. Redon, C. Lahuec, F. Seguin, L. Dupont, A. Pud, and S. Mikhaylov. From Drifting Polyaniline Sensor to Accurate Sensor Array for Breath Analysis. In *2018 IEEE SENSORS*, pages 1–4, October 2018.
- [NAJ⁺16] Morad K. Nakhleh, Haitham Amal, Raneen Jeries, Yoav Y. Broza, Mawal Aboud, Alaa Gharra, Hodaya Ivgi, Salam Khatib, Shifaa Badarneh, Lior Har-Shai, Lea Glass-Marmor, Izabella Lejbkiewicz, Ariel Miller, Samih Badarny, Raz Winer, John Finberg, Sylvia Cohen-Kaminsky, Frédéric Perros, David Montani, Barbara Girerd, Gilles Garcia, Gérald Simonneau, Farid Nakhoul, Shira Baram, Raed Salim, Marwan Hakim, Maayan Gruber, Ohad Ronen, Tal Marshak, Ilana Doweck, Ofer Nativ, Zaher Bahouth, Da-you Shi, Wei Zhang, Qing-ling Hua, Yue-yin Pan, Li Tao, Hu Liu, Amir Karban, Eduard Koifman, Tova Rainis, Roberts Skapars, Armands Sivins, Guntis Ancans, Inta Liepniece-Karele, Ilze

- Kikuste, Ieva Lasina, Ivars Tolmanis, Douglas Johnson, Stuart Z. Milstone, Jennifer Fulton, John W. Wells, Larry H. Wilf, Marc Humbert, Marcis Leja, Nir Peled, and Hossam Haick. Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. *ACS Nano*, December 2016.
- [Nei] Charlène Le Neindre. Atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. page 148.
- [NFS⁺00] P Nelli, G Faglia, G Sberveglieri, E Cereda, G Gabetta, A Dieguez, A Romano-Rodriguez, and J. R Morante. The aging effect on SnO₂-Au thin film sensors : electrical and structural characterization. *Thin Solid Films*, 371(1) :249–253, August 2000.
- [OTH⁺17] Juliane Obermeier, Phillip Trefz, Josephine Happ, Jochen K. Schubert, Hagen Staude, Dagmar-Christiane Fischer, and Wolfram Miekisch. Exhaled volatile substances mirror clinical conditions in pediatric chronic kidney disease. *PLOS ONE*, 12(6) :e0178745, June 2017.
- [PCC⁺03] Michael Phillips, Renee N. Cataneo, Andrew RC Cummin, Anthony J. Gagliardi, Kevin Gleeson, Joel Greenberg, Roger A. Maxfield, and William N. Rom. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest Journal*, 123(6) :2115–2123, 2003.
- [PCC⁺05] Diana Poli, Paolo Carbognani, Massimo Corradi, Matteo Goldoni, Olga Acampa, Bruno Balbi, Luca Bianchi, Michele Rusca, and Antonio Mutti. Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer : cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respiratory Research*, 6 :71, July 2005.
- [PCS⁺10] Michael Phillips, Renee N. Cataneo, Christobel Saunders, Peter Hope, Peter Schmitt, and James Wai. Volatile biomarkers in the breath of women with breast cancer. *Journal of Breath Research*, 4(2) :026003, June 2010.
- [PD82] Krishna Persaud and George Dodd. Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose. *Nature*, 299(5881) :352, September 1982.
- [PDNCD⁺99] Roberto Paolesse, Corrado Di Natale, Viviana Campo Dall'Orto, Antonella Macagnano, Alessio Angelaccio, Nunzio Motta, Anna Sgarlata, Jorge Hurst, Irene Rezzano, Marco Mascini, and Arnaldo D'Amico. Porphyrin thin films coated quartz crystal microbalances prepared by electropolymerization technique. *Thin Solid Films*, 354(1) :245–250, October 1999.
- [PHB⁺12] Nir Peled, Meggie Hakim, Paul A. Bunn, York E. Miller, Timothy C. Kennedy, Jane Mattei, John D. Mitchell, Fred R. Hirsch, and Hossam Haick. Non-invasive breath analysis of pulmonary nodules. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 7(10) :1528–1533, October 2012.

- [PHK⁺99] Michael Phillips, Jolanta Herrera, Sunithi Krishnan, Mooena Zain, Joel Greenberg, and Renee N. Cataneo. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *Journal of Chromatography B : Biomedical Sciences and Applications*, 729(1–2) :75–88, June 1999.
- [PPM⁺10] M. Padilla, A. Perera, I. Montoliu, A. Chaudry, K. Persaud, and S. Marco. Drift compensation of gas sensor array data by Orthogonal Signal Correction. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 100(1) :28–35, January 2010.
- [PRC⁺12] Suetonia C. Palmer, Kannaiyan S. Rabindranath, Jonathan C. Craig, Paul J. Roderick, Francesco Locatelli, and Giovanni FM Strippoli. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), 2012.
- [PTA⁺09] Gang Peng, Ulrike Tisch, Orna Adams, Meggie Hakim, Nisrean Shehada, Yoav Y. Broza, Salem Billan, Roxolyana Abdah-Bortnyak, Abraham Kuten, and Hossam Haick. Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 4(10) :669–673, October 2009.
- [PTH08] Gang Peng, Elena Trock, and Hossam Haick. Detecting Simulated Patterns of Lung Cancer Biomarkers by Random Network of Single-Walled Carbon Nanotubes Coated with Nonpolymeric Organic Materials. *ResearchGate*, 8(11) :3631–5, November 2008.
- [PTPH18] Panneerselvam Gowdhaman, Thirumal Venkatesan, and M. Pandya Hareesh. Review of Surface Acoustic Wave Sensors for the Detection and Identification of Toxic Environmental Gases/Vapours. *Committee on Acoustics PAS, PAS Institute of Fundamental Technological Research, Polish Acoustical Society*, September 2018.
- [PVG⁺] Fabian Pedregosa, Gael Varoquaux, Alexandre Gramfort, Vincent Michel, Bertrand Thirion, FABIAN PEDREGOSA, INRIA FR, GAEL VAROQUAUX, NORMALESUP ORG, ALEXANDRE GRAMFORT, INRIA FR, VINCENT MICHEL, LOGILAB FR, BERTRAND THIRION, and INRIA FR. Scikit-learn : Machine Learning in Python. *MACHINE LEARNING IN PYTHON*, page 6.
- [PYHF97] Wang Ping, Tan Yi, Xie Haibao, and Shen Farong. A novel method for diabetes diagnosis based on electronic nose paper presented at Biosensors '96, Bangkok, May 1996.1. *Biosensors and Bioelectronics*, 12(9) :1031–1036, November 1997.
- [RN10] A.C. Romain and J. Nicolas. Long term stability of metal oxide-based gas sensors for e-nose environmental applications : An overview. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 146(2) :502–506, April 2010.
- [RRG⁺15] Marco Righettoni, Alessandro Ragnoni, Andreas T Güntner, Claudio Loccioni, Sotiris E Pratsinis, and Terence H Risby. Monitoring breath

- markers under controlled conditions. *Journal of Breath Research*, 9(4) :047101, October 2015.
- [RTG⁺12] Marco Righettoni, Antonio Tricoli, Samuel Gass, Alex Schmid, Anton Amann, and Sotiris E. Pratsinis. Breath acetone monitoring by portable Si :WO₃ gas sensors. *Analytica Chimica Acta*, 738 :69–75, August 2012.
- [SCJ⁺16] B. Stengel, C. Combe, C. Jacquelinet, S. Briançon, D. Fouque, M. Laville, L. Frimat, C. Pascal, Yé Herpe, P. Morel, J. F. Deleuze, J. P. Schanstra, R. L. Pisoni, B. M. Robinson, and Z. A. Massy. [The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study : To better understand chronic kidney disease]. *Nephrologie & thérapeutique*, 12 Suppl 1 :S49–56, April 2016.
- [SG17] Bartosz Szulczyński and Jacek Gębicki. Currently Commercially Available Chemical Sensors Employed for Detection of Volatile Organic Compounds in Outdoor and Indoor Air. *Environments*, 4(1) :21, March 2017.
- [SJA06] Simon M. Scott, David James, and Zulfiqur Ali. Data analysis for electronic nose systems. *Microchimica Acta*, 156(3-4) :183–207, December 2006.
- [SMSY01] Go Sakai, Naoki Matsunaga, Kengo Shimano, and Noboru Yamazoe. Theory of gas-diffusion controlled sensitivity for thin film semiconductor gas sensor. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 80(2) :125–131, November 2001.
- [SS96] David Smith and Patrik Spanel. Application of ion chemistry and the SIFT technique to the quantitative analysis of trace gases in air and on breath. *International Reviews in Physical Chemistry*, 15(1) :231–271, March 1996.
- [SS18] P. Spanel and D. Smith. What is the real utility of breath ammonia concentration measurements in medicine and physiology? *Journal of Breath Research*, 12(2), 2018.
- [SWB16] Anna Staerz, Udo Weimar, and Nicolae Barsan. Understanding the Potential of WO₃ Based Sensors for Breath Analysis. *Sensors*, 16(11) :1815, October 2016.
- [SWPS08] David Smith, Tianshu Wang, Andriy Pysanenko, and Patrik Spanel. A selected ion flow tube mass spectrometry study of ammonia in mouth- and nose-exhaled breath and in the oral cavity. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 22(6) :783–789, March 2008.
- [SZA⁺15] Joost P. Schanstra, Petra Zürgbilg, Alaa Alkhalaf, Angel Argiles, Stephan J. L. Bakker, Joachim Beige, Henk J. G. Bilo, Christos Chatzikyrikou,

- Mohammed Dakna, Jesse Dawson, Christian Delles, Hermann Haller, Marion Haubitz, Holger Husi, Joachim Jankowski, George Jerums, Nanne Kleefstra, Tatiana Kuznetsova, David M. Maahs, Jan Menne, William Mullen, Alberto Ortiz, Frederik Persson, Peter Rossing, Piero Ruggerenti, Ivan Rychlik, Andreas L. Serra, Justyna Siwy, Janet Snell-Bergeon, Goce Spasovski, Jan A. Staessen, Antonia Vlahou, Harald Mischak, and Raymond Vanholder. Diagnosis and Prediction of CKD Progression by Assessment of Urinary Peptides. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(8) :1999–2010, August 2015.
- [SZM⁺18] Tarik Saidi, Omar Zaim, Mohammed Moufid, Nezha El Bari, Radu Ionescu, and Benachir Bouchikhi. Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography–mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 257 :178–188, March 2018.
- [TAL⁺18] Yongliang Tang, Dongyi Ao, Wei Li, Xiaotao Zu, Sean Li, and Yong Qing Fu. NH₃ sensing property and mechanisms of quartz surface acoustic wave sensors deposited with SiO₂, TiO₂, and SiO₂-TiO₂ composite films. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 254 :1165–1173, January 2018.
- [TSI⁺12] Ulrike Tisch, Ilana Schlesinger, Radu Ionescu, Maria Nassar, Noa Axelrod, Dorina Robertman, Yael Tessler, Faris Azar, Abraham Marmor, Judith Aharon-Peretz, and Hossam Haick. Detection of Alzheimer’s and Parkinson’s disease from exhaled breath using nanomaterial-based sensors. *Nanomedicine*, 8(1) :43–56, October 2012.
- [TSS06a] Claire Turner, Patrik Spanel, and David Smith. A longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subjects using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Physiological Measurement*, 27(4) :321, 2006.
- [TSS06b] Claire Turner, Patrik Spanel, and David Smith. A longitudinal study of methanol in the exhaled breath of 30 healthy volunteers using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Physiological Measurement*, 27(7) :637, 2006.
- [TYL16] Jiunn-Liang Tan, Zheng-Xin Yong, and Chong-Kin Liam. Using a chemiresistor-based alkane sensor to distinguish exhaled breaths of lung cancer patients from subjects with no lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 8(10) :2772–2783, October 2016.
- [VAS16] M. Verma, S. Asmita, and K. K. Shukla. A Regularized Ensemble of Classifiers for Sensor Drift Compensation. *IEEE Sensors Journal*, 16(5) :1310–1318, March 2016.
- [VBS⁺15] R. de Vries, P. Brinkman, M. P. van der Schee, N. Fens, E. Dijkers, S. K. Bootsma, F. H. C. de Jongh, and P. J. Sterk. Integration of electronic

- nose technology with spirometry : validation of a new approach for exhaled breath analysis. *Journal of Breath Research*, 9(4) :046001, 2015.
- [vdGvHD⁺] Rens van de Goor, Michel van Hooren, Anne-Marie Dingemans, Bernd Kremer, and Kenneth Kross. Training and validating a portable electronic nose for lung cancer screening. *Journal of Thoracic Oncology*.
- [VKH⁺16] C. Vaghela, M. Kulkarni, S. Haram, M. Karve, and R. Aiyer. Biopolymer-Polyaniline Composite for a Wide Range Ammonia Gas Sensor. *IEEE Sensors Journal*, 16(11) :4318–4325, June 2016.
- [VVA⁺12] Alexander Vergara, Shankar Vembu, Tuba Ayhan, Margaret A. Ryan, Margie L. Homer, and Ramón Huerta. Chemical gas sensor drift compensation using classifier ensembles. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 166-167 :320–329, May 2012.
- [Wal03] Gordon Wallace, editor. *Conductive electroactive polymers : intelligent materials systems*. CRC Press, Boca Raton, 2. ed edition, 2003. OCLC : 248362061.
- [Wal14] Valerie Walker. Chapter Three - Ammonia Metabolism and Hyperammonemic Disorders. In Gregory S. Makowski, editor, *Advances in Clinical Chemistry*, volume 67, pages 73–150. Elsevier, January 2014.
- [WBC⁺11] J. L. Wojkiewicz, V. N. Bliznyuk, S. Carquigny, N. Elkamchi, N. Redon, T. Lasri, A. A. Pud, and S. Reynaud. Nanostructured polyaniline-based composites for ppb range ammonia sensing. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 160(1) :1394–1403, December 2011.
- [WH64] Walter F. Wilkens and John D. Hartman. An Electronic Analog for the Olfactory Processes. *Journal of Food Science*, 29(3) :372–378, 1964.
- [Woh84] Hank Wohltjen. Mechanism of operation and design considerations for surface acoustic wave device vapour sensors. *Sensors and Actuators*, 5(4) :307–325, July 1984.
- [WPB⁺12] J L Wojkiewicz, A A Pud, V N Bliznyuk, T Lasri, and Yu V Noskov. Synthesis of polyaniline/carbon nanotubes nanocomposites and their sensing properties to methylamine. page 3, 2012.
- [WRP⁺17] Jean-luc L. Wojkiewicz, Nathalie Redon, Alexander Pud, Sergei Mikhaylov, Nikolay Ogurtsov, Yuriy Noskov, Camille Collard, and Wei Li. Hybrid and Bio Nanocomposites for Ultrasensitive Ammonia Sensors. *Proceedings*, 1(4) :407, August 2017.
- [WSM⁺07] Andreas Wehinger, Alex Schmid, Sergei Mechtcheriakov, Maximilian Ledochowski, Christoph Grabmer, Guenther A. Gastl, and Anton Amann. Lung cancer detection by proton transfer reaction mass-spectrometric analysis of human breath gas. *International Journal of Mass Spectrometry*, 265(1) :49–59, August 2007.

- [WTC17] J. H. Wang, C. T. Tang, and H. Chen. An Adaptable Continuous Restricted Boltzmann Machine in VLSI for Fusing the Sensory Data of an Electronic Nose. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 28(4) :961–974, April 2017.
- [WYP⁺15] Lu Wei, Xiaoshuang Ye, Xiaohua Pei, Jianqing Wu, and Weihong Zhao. Diagnostic accuracy of serum cystatin C in chronic kidney disease : a meta-analysis. *Clinical Nephrology*, 84 (2015)(08) :86–94, August 2015.
- [XBI⁺13] Z.-q Xu, Y. Y. Broza, R. Ionsecu, U. Tisch, L. Ding, H. Liu, Q. Song, Y.-y Pan, F.-x Xiong, K.-s Gu, G.-p Sun, Z.-d Chen, M. Leja, and H. Haick. A nanomaterial-based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions. *British Journal of Cancer*, 108(4) :941–950, March 2013.
- [YBY⁺16] Y. Yin, Y. Bai, H. Yu, Y. Hao, and R. Wang. Drift elimination method of electronic nose signals based on wavelet analysis and discrimination of white spirit samples. *Nongye Jixie Xuebao/Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery*, 47(11) :219–223 and 375, 2016.
- [ZDPS07] Marzia Zuppa, Cosimo Distante, Krishna C. Persaud, and Pietro Siciliano. Recovery of drifting sensor responses by means of DWT analysis. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 120(2) :411–416, January 2007.
- [ZDSP04] Marzia Zuppa, Cosimo Distante, Pietro Siciliano, and Krishna C. Persaud. Drift counteraction with multiple self-organising maps for an electronic nose. *Sensors and Actuators B : Chemical*, 98(2) :305–317, March 2004.
- [ZKC⁺14] Yuxi Zhang, Jae Jin Kim, Di Chen, Harry L. Tuller, and Gregory C. Rutledge. Electrospun Polyaniline Fibers as Highly Sensitive Room Temperature Chemiresistive Sensors for Ammonia and Nitrogen Dioxide Gases. *Advanced Functional Materials*, 24(25) :4005–4014, 2014.
- [ZTZ⁺01] J. Zhou, G. Tzamalīs, N. A. Zaidi, N. P. Comfort, and A. P. Monkman. Effect of thermal aging on electrical conductivity of the 2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid-doped polyaniline fiber. *Journal of Applied Polymer Science*, 79(13) :2503–2508, 2001.

Titre : Analyse de l'air exhalé par des matrices de capteurs nanocomposites : le nez électronique pour l'aide au diagnostic. Application aux insuffisances rénale.

Mots clés : Nez électronique, Diagnostic, Capteurs, Algorithme de classification

Résumé : Les insuffisances rénales chroniques touchent près de trois millions de personnes en France, dont 70 000 à un stade terminal nécessitant une greffe ou plusieurs hémodialyses hebdomadaires. Pour ralentir la progression de cette pathologie irréversible, il est essentiel de se faire diagnostiquer le plus tôt possible. Bien que les prises de sang soient efficaces, c'est une méthode invasive. Cette thèse s'intéresse donc à une méthode de diagnostic prometteuse qui consiste à analyser et mesurer les marqueurs cibles dans l'air exhalé. En effet, certains d'entre eux, dont l'ammoniac, voient leurs concentrations augmenter dans l'air exhalé lorsque les reins fonctionnent moins bien. Pour cela, la solution technologique retenue a été le nez électronique. C'est l'outil qui permet d'avoir le meilleur compromis précision et compacité. Cependant, le nez électronique a également des défauts qui sont détaillés et dont des solutions sont proposées dans ce document. D'abord, le choix de la matrice de capteurs, qui est la base du nez électronique est justifié. La surface sensible repose sur la polyaniline. Ce polymère conducteur a été retenu car il est très sensible à l'ammoniac. Toutefois, il est également à l'humidité, très présente dans l'air exhalé. Le choix des paramètres des courbes de réponses ainsi que de l'algorithme de classification ont permis d'atteindre une précision de classification de 91 % pour la mesure de concentration d'ammoniac dans un mélange simulant l'air exhalé. Ensuite, les problématiques liées aux dérives des capteurs dans le temps sont détaillées et un algorithme pour les contrer a été développé, permettant de maintenir une précision à 80 % après quatre mois d'utilisation, alors qu'il aurait chuté à 50 % si rien n'avait été prévu pour gérer les dérives. Enfin, un prototype de nez électronique portable a été conçu, de la matrice de capteur, à l'interface de mesure et la partie classification, avec des composants bas coûts (l'ensemble coûte environ 100 euros) consommant 2,1 W et permettant de le faire fonctionner pendant 14 heures avec une batterie de téléphone. Ce prototype a été testé sur des échantillons réels de patients atteints d'insuffisances rénales chroniques et démontre la faisabilité d'un dispositif d'aide au diagnostic.

Title: Analysis of exhaled air by nanocomposite sensor arrays: the electronic nose for diagnosis support. Application to chronic kidney disease

Keywords : Electronic Nose, Diagnosis, Sensors, classification algorithm

Abstract : Chronic kidney disease affects nearly three million people in France, including 70,000 at an end stage requiring transplantation or several weekly hemodialyses. To prevent the progression of this irreversible disease, it is essential to be diagnosed as soon as possible. Although blood tests are effective, it is an invasive method. This thesis therefore focuses on a promising diagnostic method that consists of analyzing and measuring biomarkers in exhaled air. Indeed, some of them, including ammonia, increase their concentrations in exhaled air when the kidneys do not work as well as usual. For this purpose, the technological solution chosen was the electronic nose. It is the ideal solution to achieve the best compromise between accuracy and compactness. However, the e-nose also has a number of drawbacks that are detailed and for which solutions are proposed in this document. First, the choice of the sensor matrix, which is the basis of the e-nose, is justified. The sensitive surface is based on polyaniline. This conductive polymer was chosen because it is very sensitive to ammonia. However, it is also affected by humidity, which is very abundant in exhaled air. The choice of response curve features and the classification algorithm resulted in a classification accuracy of 91% for measuring ammonia concentration in a mixture simulating exhaled air. Then, the problems related to sensor drift over time are detailed and an algorithm has been developed to counter them, allowing to maintain an accuracy at 80% after four months of use, whereas it would have dropped to 50% if nothing had been planned to manage drift. Finally, a prototype of a portable electronic nose has been designed, from the sensor matrix to the measurement interface and classification part, with low-cost components (the package costs around 100 euros) consuming 2.1 W and allowing it to operate for 14 hours with a telephone battery. This prototype has been tested on real samples of patients with chronic kidney disease and demonstrates the feasibility of a diagnostic aid device.