



HAL
open science

Quand un microtechnologue rencontre un bioelectrochimiste

Jérôme Launay

► **To cite this version:**

Jérôme Launay. Quand un microtechnologue rencontre un bioelectrochimiste. Micro et nanotechnologies/Microélectronique. Université toulouse 3 Paul Sabatier, 2020. tel-04878976

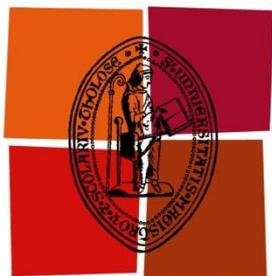
HAL Id: tel-04878976

<https://laas.hal.science/tel-04878976v1>

Submitted on 10 Jan 2025

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.



Université
de Toulouse

RAPPORT D'ACTIVITE

En vue de l'obtention de
L'HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES

Délivrée par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*
Discipline ou spécialité : 63^e section CNU

20 février 2020

Présenté par *Jérôme Launay*

Titre :

**QUAND UN MICROTECHNOLOGUE RENCONTRE
UN BIOELECTROCHIMISTE**

Jury :

SALAUN Anne-Claire (rapporteuse)

MAILLEY Pascal (rapporteur)

WROBLEWSKI Wojciech (rapporteur)

TERCIER-WAEBER Marie-Louise (examinatrice)

ARBAULT Stéphane (examineur)

OLIVIE François (examineur)

TEMPLE-BOYER Pierre (encadrant HDR)

Ecole doctorale: GEET
Unité de recherche: LAAS-CNRS de Toulouse

Table des matières

Table des matières

Activités d’enseignement et administratives	7
0- Avant-propos	9
I- Synthèse de carrière	9
II- Présentation de l’activité d’enseignement	13
III- Présentation synthétique des enseignements	17
IV- Direction, animation, montage de formations	17
V- Diffusion, rayonnement, activités internationales	22
VI- Responsabilités collectives	23
VII- Responsabilités administratives de missions et gestion de projets de l’établissement	24
VIII- Responsabilités et mandats locaux	24
IX- Responsabilités et mandats nationaux	24
Introduction recherche	27
I-Travaux de thèse puis en tant qu’ATER	29
II- Poste MCF au CESR/GIATHE en 2002	32
III- Arrivée au LAAS en 2005 – statut de Chercheur associé	36
IV- Plan du mémoire	37
Préambule	41
I-Théorie sur le fonctionnement du microcapteur ISFET	33
II- Réalisation technologique du microcapteur ISFET	46
III- Applications en cours fin 2005 au LAAS sur la thématique ISFET	47
Travaux antérieurs Composants	53
1- Etude des principes de détection d’une nouvelle structure : l’ElecFET	55
I - A - D’où vient cette idée ?	55
I - B - Développement du concept	55
I - C - Procédure expérimentale	56
I - C -1) Microfabrication, montage et encapsulation	57
I - C - 2) Caractérisation des microcapteurs ElecFET	57
I - D - Résultats obtenus	58
I - D - 1) Electrolyse de l'eau H ₂ O	58
I - D - 2) Détection du peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂	60

I - E - Conclusions	64
2- Conception et fabrication d'électrodes pour l'électrochimie	65
II - A - La technologie pour les microélectrodes	66
II - B – Les matériaux d'électrodes et leurs techniques de dépôts	68
II - C - Les procédés d'intégration et la définition des motifs	70
II - D – Les matériaux d'isolation électrique	77
3- Mode de détection impédimétrique et microélectrodes	79
III - A – Introduction	79
III - B – Principes et théories de l'impédancemétrie	79
III - C – Brique technologique générique et méthode de mesure	82
4- Premières confrontations avec l'impédancemétrie grâce à des microélectrodes intégrées	83
IV - A - Détection du potassium	83
IV - B - Détection d'ions lourds	88
IV - C - Détection du stress oxydant sur des globules rouges	90
5- Mode de détection ampérométrique et cellules électrochimique à trois électrodes	93
V - A - Introduction	93
V - B - Configuration du dispositif électrochimique miniaturisé	94
V - C - Principes / théorie des mesures ampérométriques et avantages des microcellules électrochimiques dans ce cas d'application	100
V - D - Première étude : Suivi du stress oxydant à la surface de la peau par l'utilisation de microélectrodes – Projet MICASSO	105
V - E - Pour aller plus loin : Meures de nutriment dans le milieu marin – Projet ANESIS	111
V - F - Vers le Lab-On-Chip : Développement d'un laboratoire sur puce pour la mesure de polluants dans l'eau par le suivi de changements physiologiques de biocapteurs type microalgues – Projet DOLFIN	117
V - G - Changeons de dimension : Développement de micropuits instrumentés de nanoélectrodes électrochimiques pour le suivi métabolique de mitochondries – Projets NANOMITO, ONCODEVICE et MITOCARD	132
Travaux antérieurs Systèmes de mesure	153
1- Intégration des techniques de pH-métrie, application aux anti-biogrammes	155
I - A - Contexte et premier concept	155
I - B - Réalisation technologique avancé	157
I - C - Les différentes caractérisations : de la preuve de concept à l'utilisation Industrielle	161
2- Bandeau pour la sécurité des travailleurs, portant des équipements de protection intégrant des outils d'analyse physiologique biochimique	166
II - A – Contexte	166
II - B - Réalisation technologique et tests de validation	167

3- Développement d'un microsysteme d'analyse basé sur la technologie ISFET pour la surveillance du cycle de l'azote dans les cultures de blé dur	170
III - A - Contexte	171
III - B - Concept multicapteur pour le sol	171
III - C - Fabrication des puces pH, ammonium et nitrate et pré-tests	173
III - C - 1. Validation de la mesure du pH dans le sol grâce à des pH-ISFET Si ₃ N ₄	173
III - C - 2. Intégration des membranes sensibles par procédé jet d'encre	175
III - D - Intégration de la technologie ISFET dans un système d'analyse multi-capteur autonome et communicant pour le suivi du cycle de l'azote dans le cadre de la culture du blé	177
III - D - 1. Mise au point d'un système de mesure dans le sol sur la base de la technologie pH-ISFET nitrure	177
III - D - 2. Caractérisation du système d'analyse multi-capteur en condition sol	180
Prospectives de recherche	187
I- Préambule	189
II- Introduction	189
III- Positionnement de la prospective	191
III - A - Faire d'un microcapteur un système complet, aisément accessible	191
III - A - 1. Thématique « Transistors à effet de champ ChemFET »	192
III - A - 2. Thématique « Microcellules bioélectrochimiques ElecCell et ElecWell »	195
III - B – Appliquer nos compétences à l'intégration technologique	201
III - B - 1. Développement de méthodologie de fonctionnalisation pour les microsystemes	201
III - B - 2. Diversifier le choix du substrat pour la microfabrication	202
III - B - 3. Adapter le système d'analyse en rapport avec l'élément d'étude	205
III - B - 4. Intégrer des systèmes multicapteurs de types de transduction identiques ou complémentaires pour répondre aux mesurandes à détecter	206
Conclusion générale	211
Curriculum Vitae	217
Production scientifique	225

*Activités d'enseignement et
administratives*

0 - Avant-propos :

Même si ce rapport est intitulé « Habilitation à Diriger des Recherches », je l'ai abordé comme un recueil de ma carrière professionnelle, de mon doctorat jusqu'à aujourd'hui.

Je débute donc par la partie « Enseignement », étant professionnellement « Enseignant-Chercheur ». J'ai ainsi été recruté par l'Université de Toulouse, qui accessoirement me paie, et je ne suis qu'hébergé au laboratoire LAAS-CNRS de Toulouse, plus grosse UPR de France. Aussi mon service "Gestion du Personnel" est à l'Université et c'est lui qui gère ma carrière.

Je me rappellerai toujours une des premières phrases que m'avait dite mon premier chef d'équipe quand je suis devenu MCF, Robert BAZER-BACHI : « Tu es enseignant 8h par jour et le reste du temps, tu fais de la recherche ». Cette phrase un peu provocatrice résume l'esprit dans lequel je suis rentré à l'IUT : l'étudiant avant tout. Et j'avais postulé exclusivement dans ce type de structure pour cette raison. L'enseignement en présentiel soit, mais le suivi de l'étudiant, c'est bien plus que cela. Et il serait illusoire et hors de propos de l'illustrer ici. Dommage que cela ne soit pas forcément une évidence... et que l'on doive l'expliquer à certains collègues au laboratoire...

Pour les esprits malins, je tiens à les rassurer : vues les heures que mon collègue Robert s'infligeait, aucune inquiétude, il a eu une très belle carrière... de chercheur également.

I - Synthèse de carrière

J'ai été diplômé en 1998 d'un titre d'Ingénieur INSA avec la spécialité Automatique, Electronique et Informatique avec option Microélectronique de l'INSA de Toulouse. J'avais intégré cette école en 1993 après un baccalauréat C obtenue avec la mention Bien.

En parallèle de la 5^e année INSA, je me suis inscrit en DEA "Conception de Circuits Microélectroniques et Microsystèmes" à l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

J'ai effectué mon stage de fin d'études au LAAS-CNRS de Toulouse (février 1998 à septembre 1998) et j'ai enchaîné sur un sujet connexe en thèse de doctorat dans l'équipe "Microsystèmes et Microdispositifs de Détection" sous la responsabilité d'Augustin Martinez (PR - INSA de Toulouse) et de Pierre Temple-Boyer (CR2 à l'époque et pas encore HDR). J'ai également eu la chance d'enseigner en tant que moniteur à l'INSA de

Toulouse au département "Génie Electrique et Informatique" sous la direction de Jean-Yves FOURNIOLS qui m'a formé aux techniques d'apprentissage via un service d'enseignement qui était composé, dès la première année, de cours magistraux (CM), de travaux dirigés (TD) et de travaux pratiques (TP) (Electronique analogique).

J'ai soutenu ma thèse sur le développement de capacités chimiquement sensibles à effet de champ et leur instrumentation amplificatrice dédiée (travaux brevetés) le 30 novembre 2001 après un peu moins de trois ans de recherches doctorales (arrêt de travail de 3 mois dans le courant de la thèse : une mauvaise rencontre en moto...).

Ensuite, j'ai obtenu un poste d'ATER à l'INSA qui m'a permis d'élargir mon spectre d'enseignement en intervenant sur des options "Réseau et Automatique". J'ai eu la chance cette année-là d'être impliqué dans un véritable projet post-doctoral via un sujet de recherche issu d'un appel d'offre européen SEWING (System for Water Monitoring) pour lequel j'ai pu construire mon CV autour de l'étude, l'intégration, la microfabrication et l'instrumentation de microsystèmes et plus particulièrement de microcapteurs électrochimiques.

En septembre 2002, j'ai été recruté en tant que Maître de Conférences en 34° (astrophysique) / 63° (électronique, optronique et systèmes) section à l'IUT « A » pour y enseigner la physique et l'électronique dans le département multidisciplinaire qu'est "Mesures Physiques". Mon service de départ était assez tourné vers les TP (Electricité, Thermodynamique, Optique, Mécanique, Electromagnétisme, Thermique, Electronique Analogique et Numérique) car je remplaçais une collègue (ariègeoise...) partie à la retraite et qui avait décidé sur ces dernières années en fonction, d'orienter son service sur les TP. Mais ma charge d'enseignement s'est vite enrichi d'interventions en CM et TD en électronique d'instrumentation, conditionnement du signal et capteurs, directement en relation avec mes compétences en recherche qui ont participé à la mise en place de ces cursus. Ces enseignements sont au cœur de la formation "Mesures Physiques" en cycle IUT. J'ai aussi adapté ces cours pour des formations en cours du soir (IPST) dès ma prise de poste. Je me suis également investi dans les modules de 3PE (Projet Personnel et Professionnel de l'Etudiant) pour le suivi des étudiants pendant la scolarité à l'IUT mais aussi pour la construction de leur orientation.

Dans le cadre d'un nouvel enseignement en énergies renouvelables dans lequel

j'interviens également, j'ai monté, en collaboration avec mes collègues scientifiques de l'INP, de l'INSA et de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, un nouveau module centré autour de la microfabrication et la photocaractérisation de cellules photovoltaïques, et organisé sous forme de projets.

Par la suite, j'ai élargi les niveaux pour lesquels j'enseigne avec des cours "Microcapteurs, acquisition et signal" pour des licences professionnelles (LP) dont une dédiée à l'instrumentation pour l'agriculture connectée (LP ISIAER), et l'autre pour la mesure en environnement complexe (LP ITEC).

J'interviens aussi depuis ces dernières années en microtechnologies pour des écoles d'ingénieurs de France sur le site de l'AIME de Toulouse, ainsi que pour des projets analogiques à l'ENSEEIH en 4e année et en CM/TD à l'ENSIACET pour des enseignements en biocapteurs, cellules photovoltaïques, microsystèmes et physique du composant (5e année). J'interviens également à l'INSA de Toulouse sur des TP d'électronique.

Enfin, je participe chaque année au suivi en stage de cinq à huit étudiants environ en tant que tuteurs (à rajouter à cela les présidences de jury). Ce suivi inclut des échanges hebdomadaires avec chaque stagiaire (rédaction d'un carnet de bord), les visites de stage sur site et l'appréciation du rapport écrit et de la soutenance orale.

Au point de vue de mes activités de recherche, j'ai été rattaché lors de ma nomination en 2002 au Centre d'Etude Spatial des Rayonnement, dans le "Groupe d'Instrumentation Astrophysique des Très Hautes Energies", détaché dans les locaux de l'IUT. J'ai décidé de changer de thématique, mais en restant toujours dans le domaine du développement de microcapteurs et d'instrumentations dédiées. J'ai ainsi rejoint le LAAS fin 2005 pour mettre en place, dans l'équipe "Microcapteurs et Microsystèmes de Détection", une filière technologique de microcapteurs électrochimiques en phase liquide, et plus précisément de microélectrodes et/ou microcellules électrochimiques, pour de la détection en agronomie, pour l'environnement ou dans le domaine médical. Ces différents travaux de Recherche (participation à plusieurs projets ANR en plus de projets Région) voire de développement (projet FUI) se sont souvent déroulés dans le cadre de collaborations industrielles fortes avec des thèses CIFRE en support (2 sur 6 thèses co-encadrées). J'ai obtenu par ailleurs une ANR Jeune Chercheur que j'ai portée entre 2013 et 2017. A noter que parallèlement à ce projet, j'ai bénéficié en 2012/2013, d'une année de CRCT (Congés

de Reconversion et Changement Thématique) pour développer ces travaux au CANADA (UQAM - Montréal). Et je suis porteur d'une ANR PRCE qui a débuté en janvier 2019.

Au final, ces recherches ont mené à l'écriture de 38 publications et à 55 présentations dans des conférences internationales et la mise en place de trois brevets.

Concernant les tâches administratives pédagogiques et de responsabilité collective, je me suis très tôt investi au département, ayant conscience que le fonctionnement d'une telle structure d'enseignement ne peut passer que par une répartition des innombrables missions qui s'ajoutent au simple fait d'enseigner. J'ai tout d'abord géré les emplois du temps et la gestion des services pour la LP ITEC. Ensuite, j'ai été Directeur des Etudes entre 2007 et 2013 et j'ai repris ces fonctions en 2018 pour une année supplémentaire. En 2013, j'ai co-monté une licence professionnelle dédiée à l'instrumentation et aux systèmes innovants pour une agriculture éco-responsable (LP ISIAER) avec des partenaires électroniciens et agronomes d'autres départements IUT pour co-porter cette formation. A partir de 2008, j'ai été responsable pédagogique pour les Sportifs de Haut Niveau au département, et par la suite, j'ai endossé les mêmes responsabilités pour les Artistes de Haut Niveau et Etudiants en Situation de Handicap car ils demandent *in fine*, d'une certaine façon, la même demande de suivi et possiblement d'aménagement de scolarité.

En parallèle, je suis Agent de Prévention au département "Mesures Physiques" depuis 2006 afin de veiller sur les règles d'hygiène et de sécurité pour mes collègues et les étudiants.

Je suis élu dans différents conseils comme le Conseil de Département de mon institut en Mesures Physiques, au Conseil de Laboratoire du LAAS-CNRS et au département des Sports de Haut Niveau de l'Université Paul Sabatier.

Depuis ma nomination, j'ai également été membres de commission de recrutement pour des postes de Maîtres de Conférences et j'ai, à de nombreuses reprises, été président de jurys de Baccalauréat en formation initiale ou en VAE.

Afin de centraliser les demandes de moyens en contrats doctoraux et de centraliser les données de l'équipe au laboratoire, j'ai en charge depuis 2012 le rôle de correspondant de l'EAD4 de l'école doctorale "Génie Electrique Electronique et Télécommunication" (ED GEET).

Cette liste non exhaustive fait partie intégrante de mes missions d'enseignant du

supérieur et occupe une part chronophage qui vient s'ajouter à mes interventions en enseignement et à mes travaux de recherche.

II - Présentation de l'activité d'enseignement : thématiques enseignées, pratiques pédagogiques

J'effectue mon service d'enseignement au sein du département "Mesures Physiques" de l'IUT « A » de l'Université Paul Sabatier à Toulouse. La formation qui y est dispensée cible la mesure, le test et la métrologie dans des domaines scientifiques très variés (chimie, matériaux, thermodynamique, optique, électronique analogique et numérique, informatique, mécanique).

Pour ma part, j'enseigne autour des thématique EEA : Electronique analogique (TD et TP) et numérique (TD et TP), Capteurs (CM, TD et TP), Electronique d'instrumentation (CM, TD et TP), Energies renouvelables (TD et TP). J'effectue également une partie de mon service d'enseignement en TP Physique 1^{ère} année. Ces travaux pratiques traitent l'électricité, l'électronique, la thermodynamique, la thermique, l'optique et la mécanique sur différentes séries qui couvrent toute l'année universitaire. A noter que j'ai tout particulièrement participé aux montages des modules "Electronique d'instrumentation" (CM, TD et TP) et "Energies renouvelables" (TD et TP) au sein du département avec des projections interactives au niveau des CM.

J'encadre des suivis de stage (une dizaine par année) et des projets pour les étudiants de DUT (2^e année et Année Spéciale), en particulier une semaine de stage en fabrication et caractérisation photoélectrique de cellules photovoltaïques à l'AIME de Toulouse. Je détaillerai le montage de cette formation spécifique lié à l'arrivée de la thématique « Energies renouvelables » dans les récents PPN (Programmes Pédagogiques Nationaux) en Mesures Physiques, dans la partie *Animation* de ce chapitre.

Dans le cadre de l'IPST (cours du soir), j'ai effectué des cours/TD en Capteurs, Electronique analogique et numérique pendant plusieurs années. Ces enseignements, qui s'adressent à un public en reprise d'études alors qu'ils ont une activité professionnelle en journée ou sont en recherche d'emploi, demande une forte adaptation afin de pouvoir donner des compétences par une interaction très active. Ces cours, sur des plages horaires

entre 18h et 20h30 en semaine avec des séances de Travaux Pratiques le samedi matin, permettent de diplômer un public mature en trois années.

Enfin, en relation avec les nouveaux programmes pédagogiques, j'ai été impliqué dans les modules 3PE (Projet Personnel et Professionnel de l'Etudiant) qui visent à suivre les étudiants dans la mise en place de leurs futurs projets professionnels.

Pour inciter les étudiants à travailler régulièrement et dès la rentrée universitaire (...), j'ai participé à la mise en place, sur la plateforme MOODLE, de tests et QCM. Les étudiants ont aussi accès, via cette plateforme, à des questionnaires en relation, par exemple, aux travaux pratiques effectués en séance. Ainsi, l'utilisation d'outils numériques comme la plateforme MOODLE, sur laquelle nous produisons des évaluations de fin de série de TP, fait partie de cette démarche pédagogique visant à rendre nos étudiants actifs dans leur apprentissage et à les amener à l'autoévaluation et à l'autonomie.

Dans l'optique d'ouvrir mes compétences de recherche au domaine de l'enseignement du supérieur, de façon plus spécifique, j'ai eu l'occasion de pouvoir participer à des modules centrés autour de la microfabrication, la conception et la caractérisation de transistors, de diodes, de circuits intégrés ou de capteurs optiques. Ces formations, dispensées à l'Atelier Inter-universitaire de Micro et nano Electronique de Toulouse, apparaissent dans le cursus de plusieurs écoles d'ingénieur du site toulousain mais plus généralement de France, dont les élèves viennent se déplacer sur le site de l'INSA de Toulouse pour profiter des installations de salle blanche assez uniques sur le territoire. J'enseigne donc depuis plusieurs années pour l'ENSPB (Bordeaux), l'ENSIL et l'ENSCI (Limoges), les Mines de Marseille mais aussi l'ISAE de Toulouse.

Dans un autre domaine, je participe à l'encadrement d'un projet d'électronique analogique à l'ENSEEIH en 4^e année, spécialité Electronique. Ce projet qui court sur six mois vise à développer une chaîne émetteur/récepteur audio sans fil qui couvre les principales fonctions de l'électronique analogique (émission/réception, modulation/démodulation, amplification, filtrage...).

En lien direct avec mes activités de recherche qui seront présentées dans les chapitres suivants, j'enseigne sous forme de CM/TD un module sur les Technologies de fabrication de microsystèmes MEMS et les Microcapteurs dans le cadre du parcours Fonctionnalité Pôle Matériaux Innovants à l'ENSIACET pour des étudiants de 3^e année. Pour cette même

formation, j'assure également des CM et TD centrés sur la Physique des Composants Electroniques et Photovoltaïques. Ces enseignements, sous forme de séminaires et d'exercices de découvertes pour des étudiants non spécialisés dans le domaine, demandent un fort investissement pour pouvoir transmettre les compétences adéquates à des scientifiques spécialisés en « matériau ». De même, pour les étudiants du parcours Ingénierie Analytique de l'ENSIACET, je réalise des CM/TD sur les Capteurs et Biocapteurs. Afin d'illustrer mes propos sur la réalisation et la microfabrication de ces composants, j'organise une visite de la salle blanche du LAAS qui a l'avantage de regrouper la plupart des outils, machines et matériaux utilisés pour leur réalisation.

Au sein de la Prépa des INP à Toulouse, j'interviens en TD Circuits : continu et transitoire mais aussi en TD sur les Circuits en sinusoïdal (lois complexes, filtres). J'encadre également des TP sur l'analyse spectrale d'un signal périodique. Ces enseignements sont réalisés en 1^{ère} année et reprennent des notions que j'enseigne déjà à l'IUT mais de façon plus poussée et sur un public plus réceptif aux phases calculatoires et à l'abstraction. En 2^e année, je co-encadre des TP sur les ondes mécaniques et électromagnétiques, l'optique géométrique et ondulatoire et sur les mesures d'impédances d'entrée et de sortie.

A l'INSA de Toulouse, j'enseigne en 2^e année de cycle préparatoire en TP sur les circuits du 1^{er} ordre (régimes transitoires, charge et décharge, ...) et les montages en ponts en sinusoïdal pour l'instrumentation. Il est intéressant pour moi de retrouver des sujets connexes à ce que je connais en cycle IUT mais présentés de façon beaucoup plus théorique en mettant finalement peu en avant l'utilisation pratique de ce type de montage. Dans le cadre du programme d'ingénierie pédagogique à l'international, l'ADIUT (Assemblée des Directeurs d'IUT) avait besoin d'enseignants volontaires pour développer l'équivalent des IUT en Jordanie. Cette offre concernait des besoins d'enseignants à Amman, pour une mission d'une semaine dans le cadre d'un programme ADIUT. Cela touchait la thématique du développement durable, autour des énergies renouvelables, et certains départements, dont Mesures Physiques auquel j'appartiens, ont été ciblés. Un accord de coopération lie désormais le réseau des IUT (ADIUT) et l'université technologique Al Hussein (HTU) basée à Amman en Jordanie depuis deux ans. Cet accord concerne la mise en place de trois programmes: Génie thermique et énergétique, Génie civil et Informatique dans l'université jordanienne qui sont calqués sur les PPN Français tout en étant adaptés aux besoins professionnels spécifiques jordaniens.

Plusieurs missions d'enseignants Français experts dans ces trois programmes ont déjà été réalisées et les équipes des IUT déjà investies ont aussi reçu des collègues Jordaniens ainsi que des étudiants puisque cette université accueille des élèves depuis déjà un an et demi. En Génie thermique et énergétique, les départements des IUT de Saint Lo et Rouen sont impliqués depuis 2017. En 2018, le département de Génie civil de Grenoble s'est également impliqué et une délégation jordanienne (Enseignant + étudiants) s'est déplacée en mai 2019 pour assister à un challenge annuel qui a eu lieu à Grenoble.

Intervenant déjà dans le cadre de TD mais aussi plus largement sur des TP sur ce type d'enseignement, cela m'a semblé être une expérience très intéressante. Et, en cette année 2019, j'ai donc décidé de participer à ce programme en tant qu'enseignant anglophone autour du solaire thermique et photovoltaïque, et de l'énergie éolienne, en étant prêt à me déplacer pendant plusieurs semaines pour préparer et enseigner des cours et des TP.

Le niveau des étudiants est très hétérogène, mais la plupart des étudiants sont motivés et les locaux modernes et agréables. Il y a peu de gros équipements fonctionnels à l'heure actuelle mais les collègues jordaniens prévoient d'en acheter rapidement afin de commencer des sessions de travaux pratiques.

III - Présentation synthétique des enseignements

Je présente ici sous forme de tableau les types d'enseignement (toujours présentiels sauf les compléments Moodle) que j'ai pu effectuer durant ces 15 années de carrière. Ils varient d'une année à l'autre suivant le service effectué, bien évidemment...

Dénomination	Niveau	Type de	Formation	Effectif par	Volume
--------------	--------	---------	-----------	--------------	--------

		formation	Initiale (FI) ou Continue (FC)	année	par année
Capteurs	L1	CM et TD	FI et FC	125 et 12	3h et 12h
Electronique Analogique	L1	TD et TP	FI et FC	125 et 12	15h et 20h
Electronique Numérique	L1	TD et TP	FI	125	15h et 20h
Electricité	L1	TP	FI	125	20h
Thermodynamique	L1	TP	FI	125	20h
Optique	L1	TP	FI	125	20h
Mécanique	L1	TP	FI	125	20h
Conversion d'énergie	L1	TP	FI	125	20h
Electromagnétisme	L1	TP	FI	125	20h
Physique (Moodle)	L1	TP	FI à distance	125	3h
Circuits en sinusoïdal	L1	TD	FI	72	12h
Circuits en continu et transitoire	L1	TD	FI	72	12h
Analyse spectrale	L1	TP	FI	72	18h
Electronique d'Instrumentation	L2	CM et TD	FI	56	6h et 18h
Conditionnement du Signal	L2	TD	FI	56	18h
Energies Renouvelables	L2	TD	FI	56	7,5h
Projets tuteurés	L2	TP	FI	36	40h
Suivi des stages en entreprises	L2		FI	6	
Circuits 1 ^{er} ordre	L2	TP	FI	48	18h
Physique	L2	TP	FI	72	18h
Acquisition	L3	CM et TD	FI et FC	24	7h et 13h
Conditionnement du signal	L3	CM et TD	FI et FC	24	4h et 6h
Technologies de Microfabrication de cellules photovoltaïques	L3	TP	FI et FC	10	20h
Projets d'électronique analogique	M1	TP	FI	19	40h
Formation en microfabrication (si te de l'AIME de Toulouse)	M2	TP	FI et FC	54	60h
Technologies de Fabrication de Micro-systèmes MEMS et des Microcapteurs	M2	CM et TD	FI et FC	24	4,5h
Physique des Composants électroniques et photovoltaïques	M2	CM et TD	FI et FC	24	6h et 8h
Capteurs et biocapteurs	M2	CM et TD	FI et FC	24	9h

IV - Direction, animation, montage de formations

Je soulignerai qu'une structure IUT ne peut fonctionner correctement que grâce à une

forte implication du personnel enseignant dans les différentes missions collectives. Outre les tâches administratives inhérentes à la mission de l'enseignant-chercheur dues au manque chronique de personnel administratif à l'université et également à l'IUT (Responsable des emplois du temps, Chargé des saisis des services d'enseignement, Chargé des questionnaires d'évaluation du DUT ...), j'ai été responsable pédagogique de la 2^e année Mesures Physiques (Directeur des Etudes) pendant de nombreuses années et je suis actuellement élu au Conseil de Département, et responsable pédagogique des Sportifs et Artistes de Haut Niveau (SHN et AHN) et élu au Conseil de DSHN, responsable pédagogique des Etudiants en Situation de Handicap, impliqué dans le suivi des étudiants en alternance, Agent de Prévention, président de jury de bacs... et responsable de la LP ISIAER (le montage et le descriptif de cette formation sont décrits dans l'onglet suivant *montage de formations*). Je détaillerai certaines de ces fonctions liées aux responsabilités pédagogiques et de diplôme dans les paragraphes suivants et une partie spécifique sera plus précisément présentée dans la partie *Responsabilités collectives*.

Direction :

La responsabilité pédagogique d'une année de formation à l'IUT est une tâche lourde qui regroupe une multitude de responsabilités. Sans être exhaustif, on peut citer le côté administratif de la chose avec les mises en places de groupes, d'options, de calendriers d'examens, de regroupement des notes, ainsi que l'animation de pré-jurys de fin de semestre jusqu'à l'organisation de la remise des diplômes. A cela vient s'ajouter la partie davantage « pédagogique » (enfin...) à savoir être l'intervenant privilégié pour la communication avec, d'une part, les collègues en cas de soucis (principalement...) lors du déroulement fonctionnel et pédagogique de la scolarité, et, d'autre part, les étudiants avec la gestion au jour le jour de l'évolution et de l'enchaînement des matières. Je suis ainsi régulièrement sollicité pour des problèmes purement matériels de mise en place de créneaux d'enseignement spécifiques mais aussi afin de guider les étudiants vers les structures de ré-orientation de l'université, voire les services sociaux et médicaux.

C'est dans ce cadre que je me suis investi dans le suivi des Etudiants en Situation de Handicaps (ESH), au sein du Département avec ma collègue Florence OMS (elle pour les 1^{ère} années et moi pour les 2^e années et les étudiants en Année Spéciale –DUT en un an-). En effet, je suis déjà responsable pédagogique des Sportifs de Haut Niveau (SHN) (et élu

au Conseil de DSHN) depuis de nombreuses années. Ce type de public demande un suivi régulier et des aménagements nombreux afin de pouvoir leur permettre de mener à bien leur double projet Sport-Etudes. Aussi, je mets en place avec eux des sessions spéciales d'examens, des cours de rattrapage ou de soutien mais surtout je suis souvent amené à aménager leur scolarité sur une durée plus longue : trois ans au lieu de deux pour leur permettre d'avoir assez de temps pour participer aux entraînements et aussi ne pas accumuler trop de fatigue...

Pour cela, je gère en concertation avec le département Sport de Haut Niveau de l'Université des programmes pédagogiques cohérents qui leur permettent d'évoluer au mieux au sein de notre structure IUT où le volume horaire présentiel est très important. A noter que dans la même optique, je gère également les Artistes de Haut Niveau (danseur, musicien...).

Ainsi, en m'inspirant de ce qui est fait pour les SHN, j'ai pu « dupliquer » le cadre de suivi de ces jeunes pour nos étudiants ESH qui parfois bénéficie aussi d'aménagements de scolarité.

C'est au final une tâche chronophage, qui demande beaucoup d'investissement et d'être excessivement réactif mais qui s'adresse à un public motivé et souvent plus mature que la moyenne. C'est au final une mission très valorisante, du point de vue personnel...

Animation :

Parmi mes investissements dans l'amélioration du contenu des enseignements en EEA au travers de la rénovation et la mise à jour de nouveaux enseignements « classiques », je vais ici décrire plus particulièrement un projet tutoré proposé au département Mesures Physiques de Toulouse. Ce module qui permet à la fois de regrouper recherche bibliographique, réalisation technologique, test métrologique et compte rendu d'expérience. Tout ceci est en lien avec mes activités de recherche au niveau « système de détection » et « métrologie capteur ».

En effet, ce projet tutoré s'inscrit actuellement dans l'enseignement de S3 avec la formation de 9 binômes, chacun chargé de préparer un oral au support varié (poster, diapositives, vidéo, ...) sur des sujets liés aux énergies renouvelables et plus précisément aux technologies et instrumentations mises en œuvre. Ces sujets bibliographiques doivent être en lien avec un site (valorisation de la biomasse, éoliennes, panneaux photovoltaïques, centrales hydroélectriques...) et les étudiants doivent prendre contact

avec la structure concernée (publique ou privée) et organiser une visite de site. A cette occasion, nous avons pu effectuer entre autres la visite de la centrale du Bazacle à Toulouse (centrale hydroélectrique), du site d'Avignonet Lauragais qui regroupe 12 éoliennes et un parc de cellules photovoltaïques au sol, et du site d'exploitation du Soler (66) où la société Arkolia exploite et développe des panneaux photovoltaïques à système de suivi de la dynamique solaire, pour ne citer qu'eux. Ces différentes visites permettent de confronter les jeunes à des structures réelles d'exploitation liées aux énergies renouvelables, mais aussi, c'est l'occasion pour eux de trouver des stages voire de possibles premières embauches...

Au cours du S4, une réalisation technologique permet à chaque étudiant d'appréhender les phases de fabrication pour réaliser une cellule photovoltaïque et ensuite une phase de caractérisation donne les rendements des dispositifs réalisés.

Dans ce cadre, j'ai donc été à l'origine en 2010 du montage d'un projet tutoré innovant portant sur les énergies renouvelables. Il est à noter que les nouveaux Programmes Pédagogiques Nationaux (PPN) pour l'enseignement en Mesures Physiques à la rentrée 2013 incluait un module au semestre 4 intitulé « Energie photovoltaïque et stockage » : nous étions donc en avance de phase !

Ce projet fait suite à un BQF, dont je suis un co-porteur avec Philippe ARGUEL, professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse. Nous avons également obtenu le soutien d'un financement issu de l'IUT dans le cadre du contrat quadriennal afin de financer l'accès de nos étudiants à la centrale de microtechnologie de l'AIME. Chaque année, les installations de l'AIME (Atelier Inter-universitaire de Micro-nano-Electronique) de Toulouse sont utilisées par une quarantaine de filières d'enseignement qui y trouvent tous les moyens techniques pour concevoir, réaliser et caractériser un ensemble de dispositifs électroniques ou des microsystèmes électromécaniques.

Dans le cadre de ce projet, baptisé LUMELEC, il s'agit de fabriquer, sur un même substrat de silicium, divers photodétecteurs destinés à être caractérisés et dont les performances font l'objet d'une étude comparative en fonction de l'application visée. Ainsi, les contraintes liées à des applications dans des domaines aussi variés que la conversion photovoltaïque, la domotique, la biologie, l'environnement..., sont analysées afin de déterminer les caractéristiques du dispositif le mieux adapté à sa fonction. Ce projet collaboratif regroupe cinq établissements toulousains. A travers l'étude de ce dispositif

optoélectronique élémentaire, nous explorons ainsi quelques voies permettant d'améliorer aussi bien ses performances intrinsèques que les performances d'une association de plusieurs composants de ce type. L'objectif du projet est ainsi d'amener les étudiants, à partir de leurs propres réalisations technologiques, à maîtriser des concepts relatifs à la photodétection pour les mettre en œuvre dans le cadre d'applications diverses et concrètes.

Ce projet se scinde en deux parties dont la première, relative à la conversion photovoltaïque, est opérationnelle depuis janvier 2011. Elle a déjà été suivie par une centaine d'étudiants.

La deuxième partie, actuellement en cours d'élaboration, est relative à la photodétection au sens large et à ses nombreux champs d'applications débordant largement le domaine de la conversion photovoltaïque.

Montage de formation :

Parmi les responsabilités listées ici, je vais développer ici mon implication, en tant que porteur et donc responsable de formation, pour la mise en place de la Licence Professionnelle « Instrumentation et Systèmes Innovants pour une Agriculture Eco-Responsable » à l'IUT « A » à la rentrée 2013. Suite à des discussions avec les instances décisionnaires étatiques et privés de la région Midi-Pyrénées, il est apparu nécessaire de créer une formation au grade Licence Professionnelle pour répondre aux besoins de l'évolution de l'agriculture de demain. Cette licence s'inscrit dans le cadre du développement des filières agricoles (grandes cultures, arboriculture, maraichage) en plaçant l'innovation au cœur de la stratégie de développement. Elle vise l'insertion rapide des diplômés dans les entreprises du secteur agricole et agro-alimentaire (production, fourniture, conditionnement et transformation) ayant besoin de cadres intermédiaires compétents dans leur filière d'activité, mais qui possèdent une vision récente et complète du spectre des nouveaux outils en instrumentation et leur évolution potentielle dans le domaine agricole. Les compétences professionnelles acquises permettent aux étudiants de se présenter sur le marché de l'emploi avec cette double compétence : électronique/informatique industrielle et agricole.

Ainsi, pour monter cette formation basée en site délocalisé à Montauban, nous avons regroupé des compétences en agronomie avec Nicolas CHATELAIN (IUT Agro-bio de Auch), en électronique et informatique avec Gilles ROUX (IUT GEII de Toulouse) et moi-

même pour le côté instrumentation/système (IUT Mesures Physiques de Toulouse). Nous avons donc mis en place un programme équilibré permettant de reprendre les bases pour des titulaires d'un DUT, d'un BTS ou d'étudiants d'université de L2 EEA. A cela, sont ajoutées des connaissances agronomiques nécessaires à la réalisation de prestations au service des opérateurs des filières agricoles, des connaissances des contraintes environnementales associées à l'instrumentation de parcelles, des connaissances des capteurs liés à l'agriculture (optiques, RFID, GPS, etc.) ainsi que des problèmes liés à la fidélité et la justesse de la mesure, des compétences pour maîtriser la méthodologie de conception des systèmes agricoles complexes et aussi pour appréhender les systèmes de communication et les protocoles courant en agriculture. Cette LP s'est finalement placée dans l'offre de formation de l'IUT « A » de Toulouse.

V - Diffusion, rayonnement, activités internationales

En relation avec la mise en place d'un enseignement ciblé autour des énergies renouvelables décrit dans la partie *animation* du sous-chapitre précédent, j'ai pu à deux reprises me rendre aux Journées Pédagogiques de la Coordination Nationale pour la Formation en Microélectronique et Nanotechnologies afin d'y présenter ce module. De plus, nous avons été également amené à présenter ce module à une conférence pédagogique au Québec. Les publications suivantes regroupent ces diffusions :

P. Arguel, J. Grisolia, **J. Launay**, H. Tap-Béteille, C. Duprat, C. Capello, F. Gessinn, F. Guerin, C. Rouabhi, « LUMELEC : de la photodétection au photovoltaïque, ou comment marier l'optique et l'électronique », Journées Pédagogiques de la Coordination Nationale pour la Formation en Microélectronique et Nanotechnologies, 22-24 novembre 2010, Saint-Malo, France

P. Arguel, J. Grisolia, **J. Launay**, H. Tap-Béteille, C. Duprat, C. Capello, F. Gessinn, F. Guerin, C. Rouabhi : "Projet LUMELEC : mariage de l'optique et de l'électronique", Colloque sur l'Enseignement des Technologies et des Sciences de l'Information et des Systèmes (CETIS 2011) – Trois-Rivières (Canada) – 23-26 Octobre 2011

H. Tap-Béteille, B. Caussat, H. Vergnes, P. Trinsoutrot, V. Conedera, F. Guerin, F. Gessinn, J. Grisolia, **J. Launay**, P. Arguel : « Graphene in silicon photovoltaic cells », 38th International Conference on Micro and Nano Engineering, 16 - 20 September 2012,

Toulouse, France

P. Arguel, J. Grisolia, **J. Launay**, H. Tap-Béteille, C. Duprat, C. Capello, F. Gessinn, F. Guerin, C. Rouabhi, « De la microfabrication à la caractérisation optoélectronique de détecteurs optiques : LUMELEC », Journées Pédagogiques de la Coordination Nationale pour la Formation en Microélectronique et Nanotechnologies, 20-30 novembre 2012, Saint-Malo, France

Comme déjà précisé, ce projet regroupant toutes les structures d'enseignement scientifiques de Toulouse (INSA, INP, Université, IUT) par les enseignants ayant participé à sa mise en œuvre, ses retombées au niveau compétences sont multiples au niveau des formations visées, qu'elles soient de spécialité purement électronique (Université UPS, INSA – Département Génie Physique, ENSEEIHT) mais aussi matériau (ENSIACET, INSA – Génie Physique, ENSTIMAC) ou instrumentation (IUT). La diffusion de cette formation a largement traversé la région Occitanie et de nombreuses formations françaises viennent sur le sol toulousain afin de profiter de ce module d'enseignement (Polytech Marseille, ENSIL et ENSCI de Limoges, ENSEIRB et ENSCPB de Bordeaux, Mines de Gardanne,...).

A noter que j'ai pu profiter du CRCT qui m'a été attribué lors de l'année universitaire 2012/2013 et donc de mes missions longues au Canada, pour effectuer les visites de stage de mes étudiants en cycle IUT en Amérique du Nord. J'ai pu ainsi faire la promotion « en direct » de nos jeunes et de nos formations outre-atlantique.

VI - Responsabilités collectives

Pour le bien commun du Département, je suis également Agent Chargé de la Mise en Œuvre des règles d'Hygiène et de Sécurité (ACMO et maintenant appelé Agent de Prévention), depuis de nombreuses années. Cette tâche, peu mise en valeur, vise à coordonner et à mettre en œuvre tout ce qui peut être fait afin de garantir des conditions de travail optimales pour les utilisateurs de l'institut. Cette mission regroupe dans le désordre les présentations formelles et visites de début d'année auprès de tous les étudiants et des nouveaux collègues recrutés, les préparations de visite de commission communale pour les visites sécurité, le recensement de tous les appareils et produits

dangereux, organiser les stages de formations, mettre à jour les registres de sécurité et les Documents Uniques, et également veillez à la bonne tenue des locaux (rangements, stockages, etc...) en communiquant au mieux avec mes collègues et la direction...

VII - Responsabilités administratives de missions et gestion de projets de l'établissement

Dans l'optique de simplifier les procédures de gestion des jurys et sous-jurys de fin de semestre à l'IUT, je participe à la mise en place et au déploiement d'un nouveau logiciel de gestion de la scolarité, nommé ScollUT, qui a été créé par Grégory MORENO au Département Techniques de Communication à l'IUT « A ».

Depuis 2015 est mis en place un questionnaire d'évaluation de la formation IUT par les étudiants. Cette évaluation est obligatoire et est faite tous les deux ans. J'y suis chargé d'organiser le déploiement du questionnaire en Mesures Physiques, d'organiser une réunion paritaire pour examiner les résultats et de faire un compte rendu faisant état des satisfactions et des axes d'améliorations à mettre en œuvre au sein de l'Institut.

VIII - Responsabilités et mandats locaux

Au sein du département Mesures Physiques de l'IUT « A » où j'enseigne, j'ai tenu à participer au Conseil de Département. Mon mandat d'élu, entre 2005 et 2017, m'a permis de m'impliquer dans la vie du Département par rapport à la structure globale de l'IUT « A », plus gros IUT de France, mais aussi très localement sur les prises de décision pour les priorités pédagogiques, sous forme de postes demandés mais aussi sur les axes à mettre en avant au niveau pédagogique. L'action du Conseil vise en effet à gérer les conditions matérielles de l'Institut, prioriser les recrutements de personnels et interagir avec les collègues et étudiants afin de dynamiser au mieux le fonctionnement global de la structure.

IX - Responsabilités et mandats nationaux

J'ai participé à des jurys de recrutement de Maîtres de Conférences dans le périmètre de mes compétences pour les instances nationales du CNU :

- Membre de la commission de spécialistes 63ème section de l'IUT, Département Génie Electrique et Informatique – Université de Bordeaux 1 (2010-2011).
- Membre de la commission de spécialistes 31/63ème section de l'UFR de Physique-Chimie, Université Paris Diderot (2014-2015).

Comme j'ai pu l'entendre lors de présentations de nos directeurs, le baccalauréat étant le premier diplôme de l'enseignement du supérieur, j'ai participé très régulièrement aux jurys de bac en tant que président. Les interactions lors de ces réunions formelles avec des enseignants de lycée sont toujours porteuses d'informations constructives pour un enseignant du supérieur. Malgré un manque chronique de candidats, je me propose donc régulièrement pour effectuer cette mission qui fait partie de notre fiche de poste.

Ainsi, je me suis rendu trois années de suite (2008, 2009 et 2010) au Lycée Professionnel Jacquart dans la commune de Lavelanet en Ariège afin de participer au jury de délivrance du diplôme. L'année suivante, j'ai accepté de présider un jury de bac avec obtention par VAE. Cette mission demande la lecture détaillée des dossiers de candidature présentant, sur une quarantaine de pages, un parcours professionnel permettant de demander la Validation d'Acquis par Expériences, en rapport avec le diplôme demandé.

Introduction Recherche

INTRODUCTION RECHERCHE

Lors de ce chapitre introductif, je vais rappeler rapidement quels ont été mes travaux de recherche lors de ma thèse et mon année d'ATER car ils sont finalement en lien étroit et en prémices avec mes recherches, lors de mon arrivée au LAAS-CNRS fin 2005, pour le développement spécifique de nouveaux capteurs chimiques en phase liquide : les structures de détection type « **microélectrodes** » comme nous le verrons par la suite.

Je reviendrai également sur mes premiers travaux de recherche en tant qu'enseignant-chercheur au CESR, centrée sur le développement, là encore, de capteurs, mais optiques dans ce cas, pour des applications astrophysiques. Cette partie de mon histoire, certes transitoire, s'inscrit néanmoins également dans du développement d'**instruments de mesure**.

Je présenterai ensuite le cadre dans lequel j'ai effectué mon affectation au LAAS. Je décrirai le double projet : développement « **système** » souhaité sur une brique de détection mature : le ChemFET, ainsi que le désir d'ouvrir vers une nouvelle filière technologique, sur les **microélectrodes** au sens large du terme.

Et enfin, je détaillerai le plan de ce mémoire qui sera composé d'un *Préambule* afin de mettre les choses dans le contexte de l'époque lors de mon arrivée au LAAS dans l'équipe M2D fin 2005. Ensuite, deux chapitres illustreront pour l'un, mes *Travaux antérieurs* et l'autre, mes **Prospectives de recherche** personnelles.

I - Travaux de thèse puis en tant qu'ATER :

Mes travaux de thèse ont débuté en novembre 1998 dans le groupe M2I (Microsystèmes et microdispositifs Intégrés) sous la co-direction d'Augustin MARTINEZ et de Pierre TEMPLE-BOYER. Le sujet en était le développement de capacités à effet de champ ionosensibles (**ISFEC** pour IonSensitive Field Effect Capacitor) et la création d'un **montage amplificateur** novateur associé. Ces micro-capacités devaient être connectées à un circuit amplificateur original permettant d'exacerber les propriétés de détection au pH du nitrure de silicium Si_3N_4 . L'étude a consisté tout d'abord à simuler le comportement

électrique du montage amplificateur sous PSpice et Matlab. Ensuite, un procédé technologique a été mis en place pour la microfabrication des capteurs (Fig. 1-a), dont voici les principaux mots-clefs :

- ✓ Substrat type P (oxyde de champ de 800 nm)
- ✓ Contact N ou N+
- ✓ Grille $\text{SiO}_2(30\text{nm})/\text{Si}_3\text{N}_4(80\text{nm})$
- ✓ Métallisation Ti/Au
- ✓ Passivation oxyde PECVD de 800nm
- ✓ Ouverture de contacts
- ✓ Report, câblage, encapsulation et conditionnement à la phase liquide

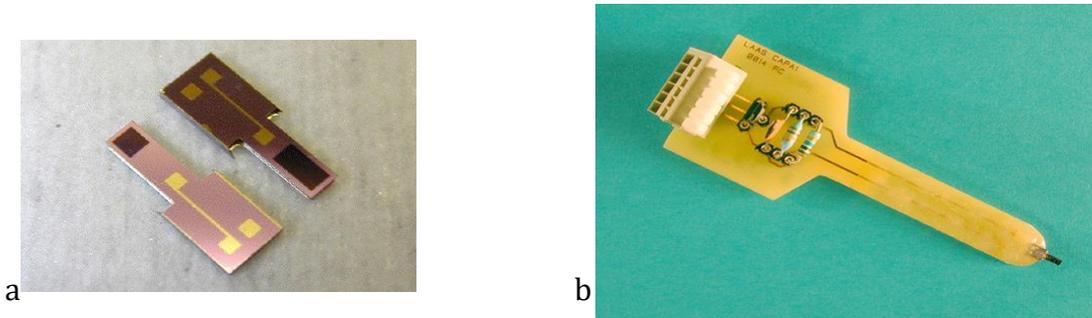


Figure 1 : a) Structure capacitive métal/électrolyte/isolant($\text{SiO}_2/\text{Si}_3\text{N}_4$)/silicium et b) montage intégré sur PCB

Un PCB a été spécialement créé afin d'accueillir la puce en silicium mais également les composants réalisant l'amplification (Fig. 1-b).

Un banc de caractérisation a été développé afin de caractériser le système complet.

Les travaux sur ces micro-impédances ont abouti à des sensibilités de plusieurs centaines de mV/pH (contre 59mV/pH pour un composant seul). Ils ont fait l'objet de différentes publications ainsi que le dépôt d'un brevet. Ma thèse de doctorat « Etude d'une structure amplificatrice pour le développement des capteurs. Application à la détection en milieu aqueux » a finalement été soutenue en novembre 2001.

L'année suivante, mes travaux de recherche post-doctoraux ont été réalisés dans le cadre d'un projet européen nommé SEWING. Ce projet visait à développer le prototype d'un

nouvel instrument portable pouvant être utilisé pour la détection rapide de traces de polluants dans les eaux de rivière. Ce prototype a fait appel à des capteurs chimiques à transistors à effet de champ (**ChemFET** pour Chemical Field Effect Transistor) pour détecter les ions inorganiques en milieu liquide. Il pouvait utiliser un maximum de sept capteurs pour mesurer en continu des polluants agro-industriels en phase aqueuse comme les ions nitrate et ammonium. Il a été conçu pour un usage sur site, avec un boîtier résistant et il pouvait être connecté à un enregistreur de données. Au sein de ce projet, j'ai été plus directement responsable du développement technologique lié au microcapteur (Fig. 2) :

- mise au point des **procédés de fabrication collective** des matériaux chimiquement sensibles (utilisation de polymères avec incorporation d'ionophores),
- travaux de réalisation technologique en salle blanche des capteurs chimiques à effet de champ avec une structure **ISFET/ReFET** (FET de Référence non fonctionnalisés, permettant de prendre en compte les dérives du capteur),
- étude des **procédés de conditionnement** adaptés,
- étude de l'amélioration des potentialités de fonctionnement des capteurs chimiques (sensibilité, sélectivité, intégration d'une électrode de référence) au travers du développement de **nouvelles méthodes de caractérisation**,
- conception d'un **système multi-capteur** en vue d'une future industrialisation.

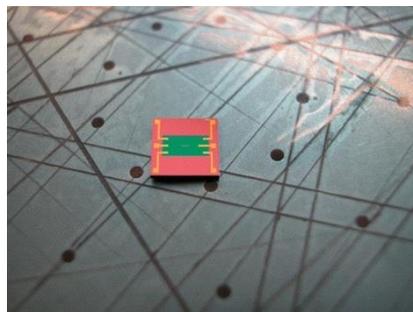


Figure 2 : Structure du microcapteur pour le projet SEWING

Ce projet a ensuite été pris en charge par Iryna Humenyuk au cours de ses travaux de thèse et s'est achevé en 2005.

II - Poste MCF au CESR/GIATHE en 2002

Recrutement :

En avril 2002, j'ai passé le concours 0628 sur un poste de Maître de Conférences pour lequel les enseignements de EEA/Physique se situaient à l'IUT « A » Paul Sabatier de Toulouse et plus particulièrement dans le Département "Mesures Physiques". Le laboratoire d'accueil était le CESR (Centre d'Etudes Spatial des Rayonnements) qui est devenu l'IRAP (Institut de Recherche en Astrophysique et Planétologie) quelques années plus tard.

J'ai obtenu ce poste et ai intégré l'équipe dirigée par Robert BAZER-BACHI et appelée Groupe d'Instrumentation en Astronomie des Très Hautes Energies (GIATHE), structure déportée dans les locaux de l'IUT et créée en 1998. C'était donc actuellement une équipe rattachée au CESR (Laboratoire du CNRS, UPR 2592), avec statut d'Antenne de l'IN2P3 (Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules).

J'ai intégré cette équipe pour travailler sur un projet de développement de photodétecteurs à l'état solide de type **APD** (Avalanche PhotoDiode) pour réaliser de l'imagerie. Mon recrutement reposait sur mes compétences en **fabrication de microsystemes** par les techniques de la microélectronique en salle blanche et leur **caractérisation**, dans la volonté du groupe de développer des capteurs optiques.

Description du projet :

Les APD/Geiger sont des dispositifs photo-électroniques qui fonctionnent en avalanche avec des gains électron/photon considérables (de l'ordre de 10^6), permettant de faire du comptage de photons. Ainsi présentés, les APD/Geiger, par leur compacité et leur aptitude à être intégrés dans des microsystemes à base de silicium, étaient des candidats incontournables dans la détection optique à grande sensibilité, grande vitesse, détection ponctuelle, mais aussi matricielle [1-3].

Les APD/Geiger ont toutefois des exigences de fonctionnement qui peuvent gêner leur mise au point et leur diffusion. En effet, le fonctionnement actif est transitoire, au sens où il faut « amorcer » la diode APD/Geiger en zone d'avalanche à fort taux de multiplication, qui est une polarisation instable puisque chaque paire électron-trou générée thermiquement provoquera -comme l'absorption d'un photon- un mécanisme de multiplication par avalanche. Il faut alors « réamorcer » la diode APD par une surtension de polarisation destinée à évacuer les porteurs de la zone de transition et repolariser au-delà de la tension d'avalanche pour attendre le prochain photon (ou malheureusement la prochaine paire e-/ + générée thermiquement). Au final, l'APD/GEIGER n'est active qu'une part du temps avec des interruptions d'une dizaine de nanosecondes.

Le pixel obtenu par la réalisation d'une APD, considéré comme pixel d'une rétine, supposait une **électronique rapide** de la commande de quelques transistors par pixels, de même niveau de complexité que les rétines CMOS.

Le travail de veille, que nous devions accomplir, devait nous permettre d'arbitrer les questions suivantes :

- les **APD/GEIGER** outils de laboratoire ou produits industriels à moyen et long terme ?
- performances, avantages et inconvénients des APD/GEIGER par rapport aux **photomultiplicateurs** existants et à venir ?
- intérêts de disposer de tels dispositifs, pour quels nouveaux marchés en biologie, biochimie, chimie, autres ?
- si le produit est intéressant, comment résoudre la question de l'accès aux microtechnologies pour les études , pour la pré-commercialisation et pour la commercialisation ?
- quelle était la situation des APD/GEIGER dans le monde : quelles équipes, quel état d'avancement et quels partenariats possibles?
- quelle stratégie de R&D adopter ?

Nous avons ainsi proposé un programme de Recherche et Développement sur les photodétecteurs à l'état solide. Le but, à terme, était de fournir des **photodétecteurs rapides** (temps de réponse inférieur à la nanoseconde), **sensibles au photon unique**. Le

domaine spectral visé est celui des courtes longueurs d'ondes (350 nm – 450 nm). Les applications concernaient l'astronomie des très hautes énergies (télescopes Cherenkov), la physique des particules et le domaine médical. Une collaboration avec l'IPBS (Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale – UMR 5089) avait d'ailleurs conduit à remplacer un photomultiplicateur par une photodiode à avalanche, sur un banc de caractérisation de ce laboratoire, pour de la mesure de retours de fluorescence de cellules.

Nous avons constaté lors de nos travaux préliminaires que des photodétecteurs à l'état solide pour ce domaine spectral n'étaient pas développés en France. En effet, nous avons contacté un large panel de fabricants et revendeurs de matériel d'optique ainsi que des organismes (laboratoires et entreprises) utilisant des photodétecteurs. Il était ressorti de ces entretiens que ce type de composants dans ce domaine spectral présentait un large intérêt et pourtant n'était pas encore fabriqué.

A cette époque, les télescopes pour l'astronomie gamma utilisaient des caméras constituées de photomultiplicateurs (PM). Pour l'expérience HESS par exemple (<http://www.mpi-hd.mpg.de/hfm/HESS/HESS.html>), chaque caméra comportait 960 PM, permettant notamment de faire de l'imagerie. Le projet HESS comprenait 16 télescopes, soit finalement 15 360 PM. Cette expérience était significative des exigences scientifiques de l'époque (imagerie pour identifier les particules, résolution en énergie pour la spectrométrie, ...) qui nécessitaient un nombre croissant de pixels.

Les photomultiplicateurs avaient l'inconvénient d'être relativement chers. Ils nécessitaient par ailleurs l'utilisation de hautes tensions et présentaient un assez grand encombrement. En effet, le rapport entre la surface utile de détection et le volume total du photomultiplicateur semblait tendre vers une limite qu'il serait difficile de dépasser. Les photodétecteurs à l'état solide semblaient apporter une solution en termes de coût et d'encombrement. Dans cette catégorie de détecteurs, les photodiodes à avalanche (APD) étaient à considérer en particulier. Ce dispositif semblait en effet le plus apte à concurrencer les photomultiplicateurs.

De plus, avec l'essor des biotechnologies, le développement de photodétecteurs sensibles aux radiations de courtes longueurs d'ondes (bleues et UV) était devenu indispensable. Des phénomènes biologiques se traduisant par de la fluorescence, leur observation

nécessitait des capteurs similaires à ceux développés pour l'astrophysique. Nous avons donc pris des contacts avec différents biochimistes à Toulouse.

Les études bibliographiques et les simulations de fonctionnement menées sur des logiciels spécialisés montraient que les photodiodes à avalanche étaient des dispositifs intéressants présentant donc une forte sensibilité. La première étape consistait ensuite à sélectionner des dispositifs déjà sur le marché et à les tester. Des fabricants comme la compagnie HAMAMATSU proposaient des APD, mais leur sensibilité spectrale atteignait son maximum à 600 nm ou 620 nm selon le type de photodiode et ne permettait pas de détecter le photon unique. Or, nous recherchions des photodétecteurs sensibles aux photons de 400 nm pour détecter les photons issus de l'effet Cherenkov, qui est la trace optique laissée dans l'atmosphère par les particules cosmiques de très grande énergie y pénétrant.

Aussi notre étude aurait eu pour but d'améliorer la sensibilité vers les courtes longueurs d'ondes, d'accroître la surface de détection unitaire et d'augmenter la fiabilité en vue d'applications spatiales. En effet, l'expérience EUSO (<http://www.euso-mission.org/>), installée sur la station spatiale internationale, avait une caméra comportant 80000 pixels. Dans la phase A, des PM étaient envisagés avec les inconvénients mentionnés ci-dessus. L'utilisation d'APD serait préférable mais, dans ce cas, leur durcissement était nécessaire. Cette étape était indispensable puisque les APD étaient sensibles aux radiations électromagnétiques et nucléaires. C'est une contrainte supplémentaire qu'il n'était pas nécessaire d'envisager pour les expériences terrestres.

Nous devons ensuite établir un cahier des charges auquel devait répondre notre photodétecteur. En effet notre objectif était au final de fabriquer ce capteur optique nous-même. Aussi, un accord de collaboration avait été signé entre le CESR et le LAAS-CNRS. Nous bénéficions ainsi de l'appui technique de ce laboratoire. Celui-ci disposait de salles blanches et de moyens de test importants pour les dispositifs à semi-conducteurs.

Après cette première phase de bibliographie, nous avons monté un banc de tests optiques et électriques adaptés à notre application (nécessité de rapidité et de forte sensibilité) pour tester les dispositifs commerciaux déjà disponibles sur le marché (Hamamatsu et Photonis) et ainsi qualifier notre setup pour nos futures APD.

Si nos microdispositifs avaient vu le jour, ces caméras étaient prévues pour équiper les télescopes de l'observatoire CTA (Cherenkov Telescope Array) dont le financement était loin d'être acquis dans les années 2007/2008. Cet observatoire n'en était qu'au stade de projet pour succéder à l'expérience HESS en Namibie, déjà en cours de construction, et n'était donc pas encore financé à la fin des années 2000. Les conséquences ont été pour le GIATHE la difficulté de financer le développement de ces détecteurs. En effet, ce n'est qu'en septembre 2016 que les accords ont été signés pour son installation au Chili et à partir de 2017/2018 sur les Iles Canaries. Par manque de financement, les activités du GIATHE sont donc tombées en sommeil.

III - Arrivée au LAAS en 2005 – statut de Chercheur associé

Ainsi fin 2005, j'ai décidé de changer de structure d'accueil afin de poursuivre mes travaux de recherche, tout en restant enseignant à l'IUT « A » de Toulouse. J'ai donc contacté mon ancienne équipe de recherche au LAAS pour reprendre le chemin des microcapteurs, mais chimiques dans ce cas et non plus optiques. Dans le cadre de cette démarche de demande de Chercheur associé au LAAS, j'avais rencontré M Bignami, directeur du CESR, qui m'avait assuré de son total accord.

Mon positionnement dans l'équipe "Microdispositifs et Microsystèmes de Détection" (M2D) faisait suite à la volonté d'ouverture des différents systèmes de transduction pour les applications en phase liquide.

Les recherches étaient préalablement positionnées sur de la potentiométrie par l'étude et le développement de microcapteurs chimiques **ChemFET**, pour lesquels la technologie était stabilisée suite à une dizaine d'années de recherche sur le domaine dans le laboratoire. Partant d'un **composant mature**, le souhait était de développer, autour de cette brique générique de détection pH, d'une part d'**autres types de détection possibles** en incorporant des couches fonctionnelles supplémentaires, et d'autre part de créer un véritable système de détection tout intégré, que nous nommerons « **Plug&Analyze** », autour du capteur. Ceci concernait une branche que nous qualifierons de **Développement**. D'un autre côté, cette équipe de recherche souhaitait une ouverture vers une **nouvelle filière technologique** pour la détection en phase liquide : mener des

travaux de **Recherche** pour l'**intégration de microélectrodes** grâce aux microtechnologies.

Ainsi, lors de mon arrivée au LAAS en 2005 en tant que chercheur associé, mes activités de recherche se sont positionnées dans le groupe M2D, autour d'une part des structures à mesure **potentiométrique** ChemFET mais également vers l'ouverture d'une nouvelle brique technologique associée aux microélectrodes chimiques. Comme nous le verrons par la suite, nous avons donc utilisé pendant cette dernière décennie, différents nouveaux modes de mesure dans le monde des microtechnologies : de l'**impédancemétrie** à la **voltampérométrie** à travers divers types de composants y faisant appel (de l'ElecFET, en passant par les structures Isolant/Electrolyte/Semiconducteur (ISE) et la cellule électrochimique à trois électrodes ElecCell pouvant être intégrée sur un laboratoire sur puce, jusqu'à l'OptoElecWell, dernier développement en date).

IV - Plan du mémoire

Bien que mes activités en astrophysique fassent partie intégrante de mon histoire, je ne présenterai dans ce mémoire que l'évolution de mes travaux de recherche en ce qui concerne l'étude, le développement et la caractérisation de MicroCapteurs BioElectroChimiques, pour de la mesure en Phase Liquide (MCBECPL) avec pour champs d'application **la santé, l'environnement et l'agroalimentaire**.

Je débiterai donc sur un *Préambule* qui décrira rapidement un état des lieux de l'avancement de la thématique ChemFET, et plus généralement MCBECPL, à mon arrivée fin 2005 au sein de l'équipe M2D. Je décrirai par là-même la théorie de fonctionnement de cette brique de détection. Je résumerai la **filière ChemFET au LAAS**, telle qu'elle existait à ce moment-là, et j'illustrerai ses applications par quelques projets en cours à l'époque.

Ensuite, seront présentés mes *Travaux antérieurs*. Nous partirons de la jonction entre le ChemFET et l'électrochimie : l'**ElecFET**. C'est cette structure qui aura finalement poussé et motivé le développement d'une nouvelle filière technologique dans notre équipe.

Suivront ensuite les différentes évolutions et développements autour de structures **microélectrodes** débutant par de premiers travaux « exploratoires » menés, au laboratoire, faisant appel à de l'impédancemétrie comme technique de détection d'ions.

Je détaillerai les projets qui ont ensuite amené les réelles premières briques technologiques pour l'avancée de l'intégration de **microcellules électrochimiques intégrées** jusqu'à leur transfert sur des **laboratoires sur puce**.

Je présenterai enfin dans cette partie comment nous avons abouti à des structures originales de **nanocellules électrochimiques en puits** par des développements technologiques de miniaturisation.

Toujours dans la partie travaux antérieurs, je présenterai dans la section suivante quelques exemples de réalisations passées de systèmes complets de mesure, qui ont montré les potentialités d'intégration de nos microsystèmes à un niveau plus élevé.

Dans le chapitre suivant, seront présentées mes *Prospectives de recherche*.

Elles se déclineront suivant l'approche **Plug&Analyze** de « macrosystèmes » de mesure que nous souhaiterions développer à partir de nos différentes briques de détection.

La seconde partie de ce chapitre sera elle ciblée sur l'**intégration technologique** et les voies d'amélioration envisageables pour nos microdispositifs de détection.

Nous déclinerons ceci sous les aspects **Matériaux**, compatibles avec la microélectronique, **Changement d'échelle**, du nano au macro suivi l'élément à analyser, et **Multicapteurs** « multiélectrochimiques » ou électrochimique/optique, sous des géométries, configurations et dimensions variables.

[1] H. Dautet, P. Deschamps, B. Dion, A.D. Macgregor, D. Macsween, R. J. McIntyre, C. Trottier, P. Webb, "*Photon counting techniques with silicon avalanche photodiodes*" Applied Optics, (32-21), 1993

[2] Dieter Renker, "*Properties of avalanche photodiodes for applications in high energy physics, astrophysics and medical imaging*" Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 486, p 164-169, 2002.

[3] M. Caria, L Barberini, S. Cadeddu, A. Giannattasio, A. Lai, A. Rusani, A. Sesselego, "*Far UV responsivity of commercial silicon photodetectors*" Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 466, p 115-118, 2001.

Préambule

Préambule quant au contexte recherche au LAAS en 2005

A mon arrivée en 2005 dans l'équipe M2D du LAAS, une solide expertise existait sur la thématique des capteurs potentiométriques pour la détection chimique en phase liquide. En effet, depuis de nombreuses années, des capteurs ChemFET étaient développés au LAAS. Messieurs CHAUVET et MARTINEZ, ont, entre autres, travaillé sur leur développement et leur fiabilisation dans les années 80. Ces capteurs, dénommés, ISFET pour Ion Sensitive Field Effect Transistor sont basés sur la technologie bien connue en microélectronique des composants MOSFET pour Metal Oxyde Semiconductor Field Effect Transistor.

I Théorie sur le fonctionnement du microcapteur ISFET

Un transistor à effet de champ à grille métal-oxyde (**MOSFET**) à canal n est constitué d'un oxyde pris en sandwich entre un substrat semi-conducteur, le silicium dopé p dans notre cas d'un MOSFET-n (Fig. 1), et une électrode de grille métallique (g). Le canal de conduction situé dans le silicium, sous l'oxyde, est séparé de deux zones dopées n : la source (s) et le drain (d). On introduit souvent le MOSFET en le présentant comme une résistance variable pilotée en tension. En effet, la densité de charges dans le canal est modulée par la tension V_{gs} appliquée entre l'électrode de grille et le semi-conducteur, séparés par l'oxyde de grille.

Développé dans les années 1970 à l'initiative de P. Bergveld [1], l'**ISFET** peut être vu comme un MOSFET dont l'électrode de grille aurait été séparée du composant pour être remplacée par une électrode de référence plongée dans un liquide lui-même en contact avec l'oxyde de grille ou un isolant iono-sensible recouvrant cet oxyde de grille (Figure 1). Ces capteurs potentiométriques permettent de mesurer directement les charges électriques des ions présents en solution. Ils sont grandement répandus dans le domaine de l'électroanalyse et ils sont largement utilisés dans le cas d'analyses cliniques: ils ne consomment pas d'analyte et ne nécessitent pas de préparation de l'échantillon [2]. Les ISFET sont de plus particulièrement bien adaptés au secteur biomédical, principalement grâce à leur faible encombrement et à leurs perspectives d'implantation.

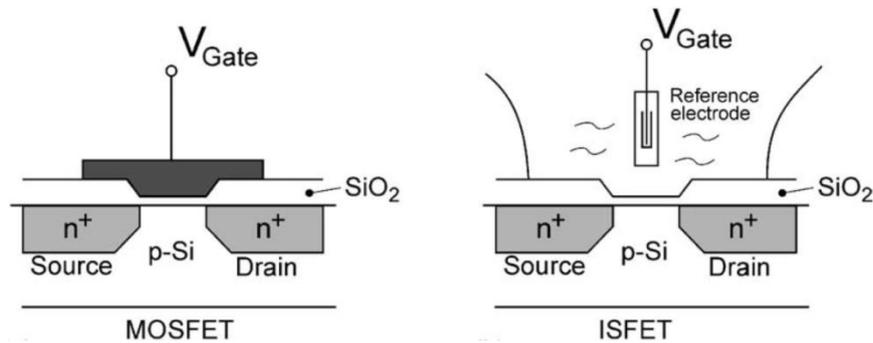


Figure 1 : Représentation schématique d'un MOSFET et d'un ISFET à canal n avec une membrane sensible en oxyde de silicium SiO_2 . Tiré de [35]

Le principe physique de fonctionnement de l'ISFET est donc analogue, au final, à celui du MOSFET.

En mode linéaire, l'expression générale du courant I_{ds} traversant le canal d'un MOSFET entre ses zones source et drain est :

$$I_{ds} = C_{ox}\mu \frac{W}{L} \left[(V_{gs} - V_t)V_{ds} - \frac{1}{2}V_{ds}^2 \right] \quad (1)$$

Avec :

- C_{ox} : la capacité de l'oxyde de grille, par unité de surface
- μ : la mobilité des électrons dans le canal n
- W et L : la largeur et longueur du canal, respectivement
- V_{gs} : la tension entre la grille et la source
- V_{ds} : la tension entre le drain et la source
- V_t : la tension de seuil du transistor MOSFET

Et V_t s'exprime :

$$V_t = \frac{\Phi_M - \Phi_{Si}}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss} + Q_{Si}}{C_{ox}} + 2\phi_f \quad (2)$$

Avec :

- Φ_M : le travail de sortie du métal de grille
- Φ_{Si} : le travail de sortie du silicium
- q : la charge élémentaire ($q = 1.6 \times 10^{-19} C$)
- Q_{ox} : la densité surfacique de charge dans l'oxyde

- Q_{ss} : la densité surfacique de charge à l'interface oxyde/silicium
- Q_{Si} : la densité surfacique de charge dans le silicium
- ϕ_f : le potentiel représentant le niveau de Fermi par rapport à la bande de conduction dans le silicium

Dans le cas de l'ISFET, l'expression du courant drain-source I_{ds} en mode linéaire est égale à celle du MOSFET données à l'équation (1) mais la tension de seuil V_t^* tient cette fois compte de la présence de charges ioniques adsorbées à la surface du matériau sensible:

$$V_t^* = E_{ref} - \Psi_0 + \chi^{sol} - \frac{\Phi_{Si}}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss} + Q_{Si}}{C_{ox}} + 2\phi_f \quad (3)$$

avec :

- E_{ref} : le potentiel de l'électrode de référence
- Ψ_0 : le potentiel de surface à l'interface isolant iono-sensible/solution, résultant d'une réaction chimique de piégeage des ions de la solution à la surface de l'isolant iono-sensible
- χ^{sol} : le potentiel de surface du solvant

Dans l'équation (3), les termes $-\frac{\Phi_{Si}}{q} - \frac{Q_{ox}+Q_{ss}+Q_{Si}}{C_{ox}} + 2\phi_f$ ne contiennent que des paramètres propres à la technologie de fabrication de l'ISFET. Ils sont donc constants. Le terme E_{ref} correspondant au potentiel de l'électrode de référence est lui aussi, par définition, constant. De même, la valeur de χ^{sol} est constante pour un solvant donné. Finalement, la tension de seuil de l'ISFET V_t^* ne fait apparaître qu'une unique variable : le **potentiel électrochimique Ψ_0** représentatif de la composition ionique de la solution. Ainsi, en recouvrant l'oxyde de grille par un isolant iono-sensible, l'ISFET, associé à une électronique adaptée, permet de mesurer linéairement la concentration ionique de l'ion d'intérêt en solution. Par exemple, pour un isolant sensible aux ions H_3O^+/OH^- , on peut définir l'influence du potentiel hydrogène ou pH sur la tension de seuil V_t^* selon [1]:

$$\text{Loi de Nernst : } V_t^* = V_t + \text{Ln}10(kT/e)(\text{pH} - \text{pH}_{pcn})$$

En résumé, le principe de transduction d'un ChemFET, recouvert d'une couche sensible aux ions, est basé sur l'effet de champ qui permet, grâce à la présence d'un isolant, de moduler le courant qui parcourt le canal en fonction des variations de potentiel en surface de la membrane [3].

II Réalisation technologique du microcapteur ISFET

Ce composant avait donc acquis technologiquement une certaine maturité dans l'équipe M2D dans laquelle j'allais être hébergé, entre autres avec l'implication de Pierre TEMPLE-BOYER, chercheur au LAAS. Après avoir travaillé sur les aspects matériaux, entre autre, des oxynitride de silicium SiN_xO_y , il avait déjà encadré avant mon arrivée en stage en 1998, une thèse de doctorat sur le développement et la microfabrication de ce type de microcapteur ISFET à grille en nitrure de silicium Si_3N_4 , déposé en LPCVD (Low Pressure Chemical Vapor Deposition), au cours des travaux de de doctorat B. HAJJI

Les composants ISFET étaient réalisés sur des substrats de silicium 4 pouces et fabriqués collectivement dans la centrale technologique du LAAS-CNRS (Fig. 2). Chaque ISFET utilisait la technologie du transistor MOS classique, non décrite ici par soucis de synthèse, avec un diélectrique de grille sensible aux ions constitué de nitrure de silicium (Si_3N_4) déposé sur de l'oxyde de silicium (SiO_2). Le choix de cette structure $\text{SiO}_2/\text{Si}_3\text{N}_4$ était basé sur le fait que le SiO_2 présentait une excellente interface avec le silicium ce qui permettait de réduire les défauts d'interface améliorant ainsi le transport des charges dans le canal du transistor. Le Si_3N_4 quant à lui permettait d'obtenir une bonne sensibilité au pH car il était caractérisé par une meilleur hydrophobie/imperméabilité que le SiO_2 et présentait à sa surface des groupements silylamines SiNH_2 qui permettaient la détection des ions hydroniums H_3O^+ et hydroxydes OH^- en phase aqueuse. L'ISFET se déclinait donc ici comme un capteur de potentiel hydrogène : le pH-ISFET.

Cette technologie nécessitait d'exploiter l'ensemble des services dont disposait déjà les plateformes de microfabrication et de caractérisation du LAAS-CNRS en matière de capteurs FET et, après cette phase de microfabrication, s'en suivaient l'assemblage, le report et le câblage des microcapteurs ChemFET sur circuit imprimé (Fig. 2).

Les microcapteurs étaient classiquement caractérisés électriquement et électrochimiquement in-vitro (Fig. 2), c'est-à-dire dans des solutions au pH contrôlé par une procédure de titrage acido-basique. Des sensibilités proches de 59 mV/pH étaient obtenus à 20°C, en couvrant une large plage allant de 2 à 12 unités pH (Fig. 2).

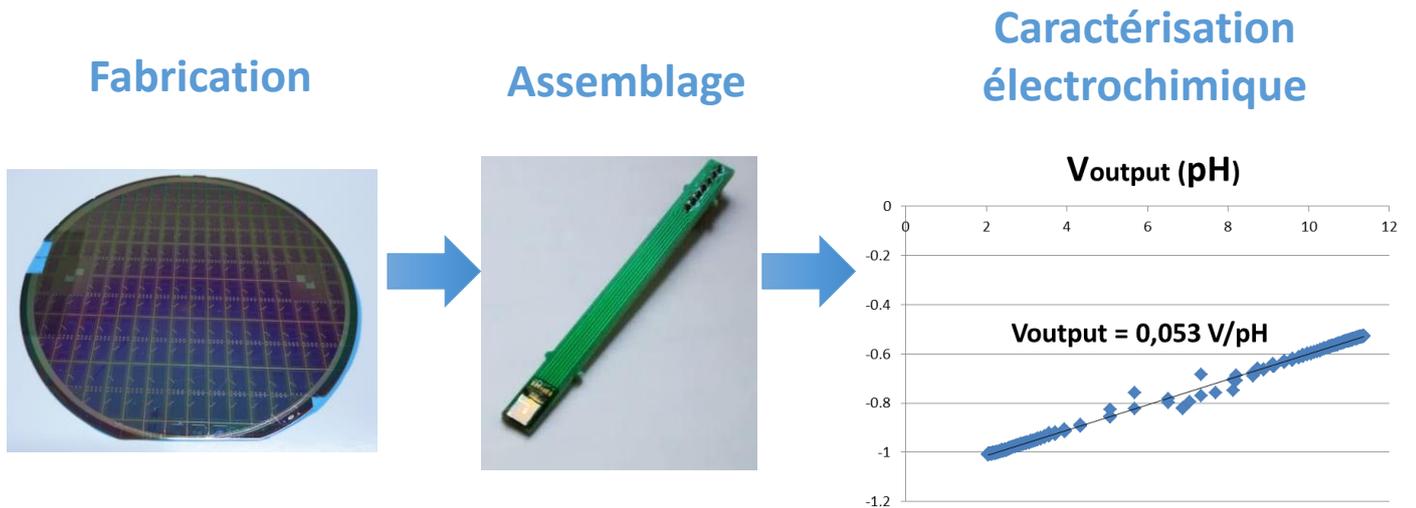


Figure 2 : De la fabrication à la caractérisation des microcapteurs pH-ISFET

III Applications en cours fin 2005 au LAAS sur la thématique ISFET

A mon arrivée au LAAS, les thématiques sur ce type de composant étaient donc plutôt au niveau de son « **intégration système** » et à sa déclinaison pour d'**autres types de mesure**, autre que le pH.

En effet, en ajoutant une couche de fonctionnalisation, il est possible de détecter d'autres éléments d'intérêt, à partir d'un capteur pH-ISFET comme brique de base (Fig. 3). De manière excessivement résumée ici, je vais présenter deux voies de fonctionnalisation utilisées au laboratoire.

Il est tout d'abord possible de rajouter une interface composée d'une membrane polymérique (PVC, PSX ou FPSX) sélective aux ions car contenant différents éléments chimiques et principalement des récepteurs moléculaires: les **ionophores**. Ils ont la capacité de former des complexes ioniques sélectifs, et sont le siège de réactions induisant une variation de tension de seuil du microcapteur ISFET, qui est directement liée à une activité ionique spécifique [4]. Ces couches ou membranes polymériques jouent donc le rôle de reconnaissance chimique, délivrant au transducteur une information qu'il transformera en signal électrique, mesurable par un circuit externe.

On peut également fonctionnaliser des microcapteurs pH-ISFET en rajoutant une membrane polymérique (PVA) mais contenant cette fois des enzymes. Ces **enzymes**, de

la famille des hydrolases, réagissant avec le substrat d'intérêt, vont créer très localement, *i.e.* au niveau de la couche sensible du pH-ISFET, une variation de pH qui sera en rapport avec la concentration du substrat à doser.

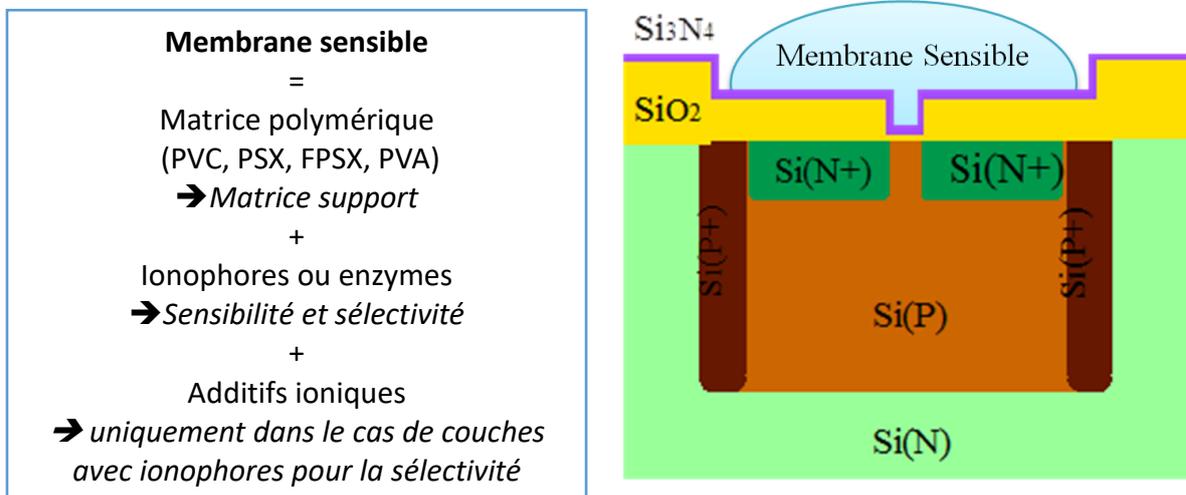


Figure 3 : composition générique d'une membrane sensible (à gauche) et structure d'un ISFET fonctionnalisé après l'intégration d'une membrane sensible sur un pH-ISFET générique (à droite)

Ces techniques de fonctionnalisation avaient été optimisés au laboratoire, jusqu'au dépôt semi-automatique par machine de dispense (Fig. 4).



Figure 4 : Machine de dispense pour le dépôt de membrane sur la zone sensible d'un ISFET

Une bonne reproductibilité des dépôts avait ainsi été obtenue (Fig. 5).

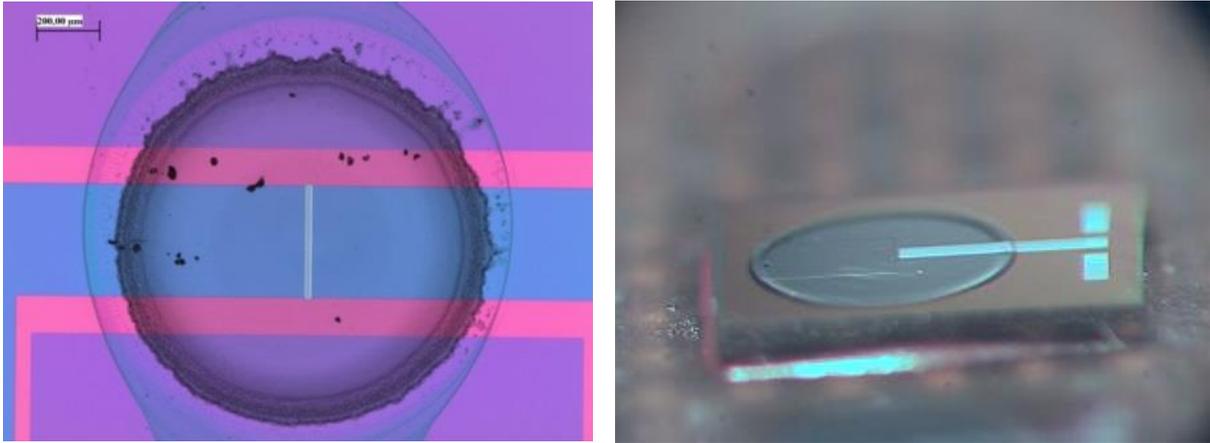


Figure 5 : Image au microscope optique d'un dépôt de FPSX sur la zone sensible d'un ISFET (à gauche) et image d'un ISFET fonctionnalisé avec une membrane PVA (à droite)

Citons rapidement deux exemples d'applications illustrant la réalisation à l'époque de ce type de composant ISFET fonctionnalisé.

Tout d'abord, faisant suite aux premières réalisations que j'avais pu effectuer lors de mes travaux de recherche en tant qu'ATER, des capteurs ISFET ont été développés pour la détection précoce de traces de polluants dans les eaux de rivière (projet européen SEWING). Le rôle des microcapteurs (Fig. 6) étaient de mesurer des ions inorganiques en continu sur des polluants agro-industriels. Dans ce cas, des **couches à base d'ionophores** ont été synthétisées pour la détection des ions **nitrites** et ammonium.



Figure 6 : ISFET à membrane à base d'ionophores conditionné pour la détection en phase liquide

Ensuite, cette brique technologique ISFET a été fonctionnalisée pour la détection spécifique de l'**urée dans du plasma** pour utilisation lors de séance de dialyse (cf. suivi de l'insuffisance rénale humaine). Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec la

société Hémodia, qui commercialise du matériel pour les appareils de dialyse (projets MICROMEDIA et CAPMEDIA). Des mesures en centre médical au CHU de Montpellier ont démontré la possibilité de suivre en continu la concentration d'urée d'un patient, lors d'une séance de dialyse (Fig. 7), par l'utilisation d'un **ISFET à membrane enzymatique**.

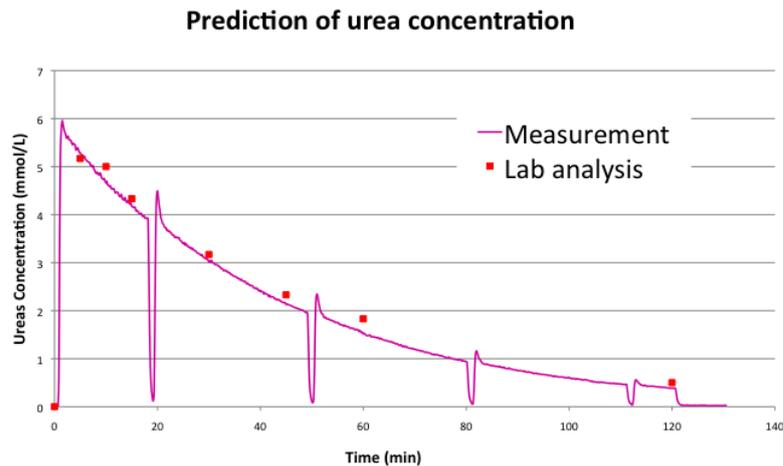


Figure 7 : Tracé de l'évolution de la concentration en urée en fonction du temps lors d'une séance de dialyse

Cette mesure n'est normalement faite que par intervalle sur le patient en cours d'intervention. Cette nouvelle technologie visait à améliorer la qualité de suivi du patient pendant la séance de dialyse et, à terme, la qualité de vie du patient en imaginant le développement de ce microcapteur vers un système communicant autonome qui aurait pu être installé directement sur le patient.

C'est dans ce contexte, et avec ce degré d'expertises et de compétences présentets au sein de l'équipe M2D, que j'ai donc rejoint, en fin d'année 2005, la thématique menée par Pierre TEMPLE-BOYER, sur les MicroCapteurs BioélectroChimiques en Phase Liquide, au LAAS-CNRS de Toulouse.

- [1] P. Bergveld, "Thirty years of ISFETOLOGY: What happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years," *Sens. Actuators B Chem.*, vol. 88, no. 1, pp. 1–20, 2003.
- [2] A. Ceresa: "Ion-Selective Polymeric Membrane Electrodes for Potentiometric Trace Level Measurements" Swiss federal Institute of Technology, 2001.
- [3] J. Janata: "Potentiometric microsensors", *Chem. Rev.*, 90 (1990) 691-703.
- [4] A. Dybko: "Analyte Recognition and Signal Conversion in Potentiometric and Optical Chemical Sensors", *Journal of Environmental Studies*, 11 (2002) 5-10

Travaux antérieurs

Composants

Chapitre I : TRAVAUX ANTERIEURS COMPOSANTS

Je vais essayer de retracer ici l'historique et le cheminement scientifiquement qui a dicté les choix et les évolutions des différents travaux de recherche que nous avons menés dans l'équipe, sur la thématique concernant l'intégration de capteurs électrochimiques, au sens large du terme.

Ceci sera sous-tendu et illustré par différents projets majeurs qui montrent bien les différentes réalisations, leur lien et surtout les bases que chacun de ces projets ont amenées pour pouvoir se projeter sur le suivant, connexe mais plus ambitieux.

I - Etude des principes de détection d'une nouvelle structure : l'ElecFET

⇒ I - A - D'où vient cette idée ?

Dans notre thématique de recherche dans l'équipe, comme présenté dans le préambule précédent, nous avons historiquement une brique de base : le pH-ISFET à grille nitrure. Nous avons appris à le décliner pour démultiplier ses propriétés de détection, sur d'autres ions (grâce à des couches contenant des ionophores), ou des espèces pouvant être dégradées provoquant une variation locale de pH (grâce à des couches contenant des enzymes). L'idée développée ici est : peut-on profiter cette fois d'une **réaction électrochimique** qui va faire réagir des éléments qui, au final, permettra de créer une variation de pH que l'on mesurera via notre pH-ISFET ? Cela sous-entend que tout cela doit se passer à proximité et que donc le réactionnel créé par l'électrochimie influe directement la phase aqueuse observée par le pH-ISFET : la solution passe par localiser au plus près, grâce aux microtechnologies des électrodes et un pH-ISFET...

⇒ I - B - Développement du concept.

Cette partie du rapport présente donc la réalisation d'un nouveau concept de microcapteur dénommé (©Pierre TEMPLE-BOYER), l'**ElecFET** pour Electrochemical Field Effect transistor. Et ce projet a été réalisé dans le cadre du post-doctorat de Karim

Abdou Diallo. Il utilise la combinaison des méthodes **ampérométrique et potentiométrique** [1]. Le microcapteur est constitué d'une microélectrode de platine intégrée autour de la zone de grille d'un transistor à effet de champ sensible aux ions de type ISFET. Son fonctionnement consiste à déclencher une réaction électrochimique par l'intermédiaire de la microélectrode de polarisation et de mesurer localement la variation de pH autour du diélectrique de grille (Fig. 1).

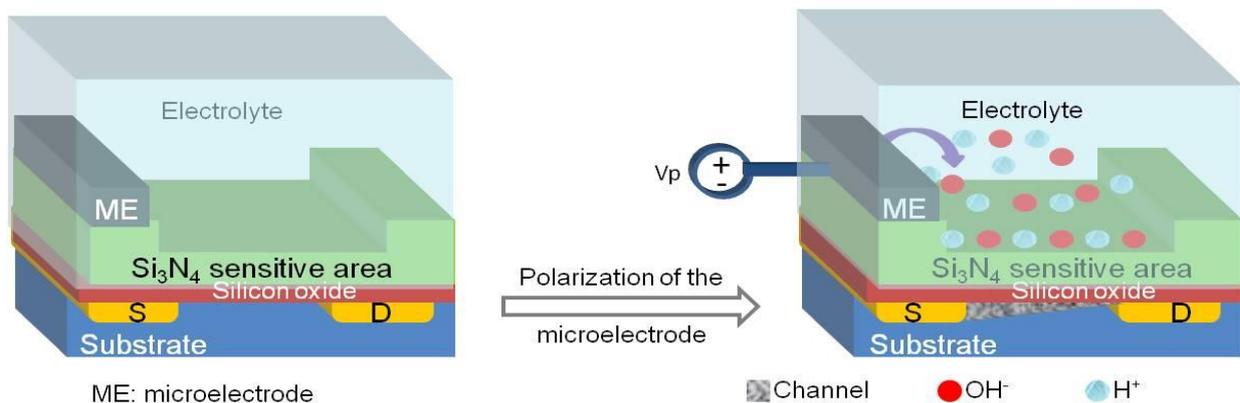


Figure 1 : Schéma du microdispositif ElecFET et principes de détection associés

Afin de valider le fonctionnement du microcapteur, les premières études ont été menées sur l'**électrolyse de l'eau** (H_2O). Selon la nature de la polarisation (positive ou négative) de la microélectrode de platine, des variations locales de pH sont mises en évidence. Pour une polarisation positive, on assiste à une diminution du pH alors qu'une polarisation négative augmente le pH autour de la zone sensible. Des études sur les paramètres pouvant influencer la réponse du microcapteur ont aussi été conduites. En effet, la durée de la polarisation (t_p) ou le potentiel (V_p) appliqué sur la microélectrode de platine affecte la réponse de l'ElecFET. Ces travaux sont aussi étendus à la **détection du peroxyde d'hydrogène** H_2O_2 et une sensibilité de 5 mV/mM a été obtenue dans une gamme de concentration allant de [10-100mM].

⇒ **I - C - Procédure expérimentale.**

Cette partie du travail s'est déroulée en plusieurs étapes liées à la réalisation technologique des composants pH-ISFET et ElecFET, ainsi qu'à leur caractérisation en phase liquide.

1 - C - 1) Microfabrication, montage et encapsulation

Les composants ElecFET ont été réalisés sur la base d'un classique pH-ISFET. Mais tout autour de la zone sensible de la grille du transistor, une microélectrode tantale/platine (Ta/Pt : 50nm/200nm) est déposée, la couche de tantale servant de couche d'adhérence pour la couche de platine, matériau très largement utilisé en électrochimie. Cette microélectrode nous permettra de déclencher les réactions électrochimiques durant la caractérisation de l'ElecFET. La résine de type Su8 est déposée sur toute la puce, excepté sur la zone de platine entourant la grille du transistor. Les puces de dimensions 5 x 7 mm² sont ensuite reportées sur un circuit imprimé (PCB). La figure 2 ci-dessous montre le substrat avec les différents composants miniaturisés.

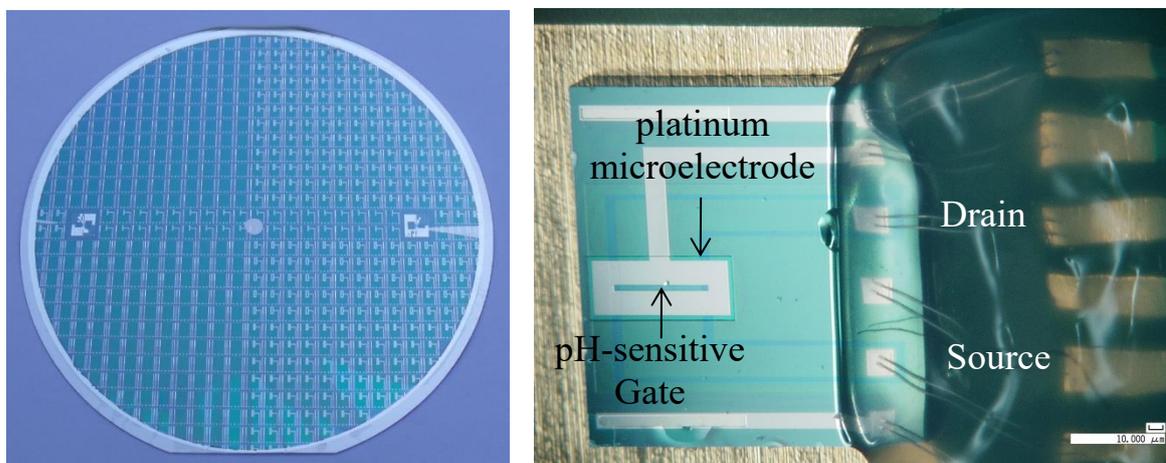


Figure 2 : fabrication collective des puces ElecFET sur substrat silicium et montage du microcapteur ElecFET sur circuit imprimé

1 - C - 2) Caractérisation des microcapteurs ElecFET

Une électrode de référence de type chlorure d'argent (ou calomel saturé) et le dispositif ElecFET sont plongés dans 20mL d'une solution tampon phosphate (PBS) à pH=7,2. La polarisation de la microélectrode Ta/Pt est assurée par une source de tension de type Keithley 2400 et l'électrode de référence connectée à la masse. Ainsi, différentes

impulsions de tension sont appliquées sur la microélectrode pour des durées bien déterminées. Nous avons décidé d'utiliser deux électrodes de référence afin de séparer le déclenchement des réactions électrochimiques et la mesure de pH. La figure 3 ci-dessous résume le schéma synoptique de mesure. Notons que toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante sans aucune précaution particulière. La détection du peroxyde d'hydrogène, quant à elle, a été effectuée en injectant dans la solution tampon différentes quantités de H_2O_2 contenu dans une solution stabilisée.

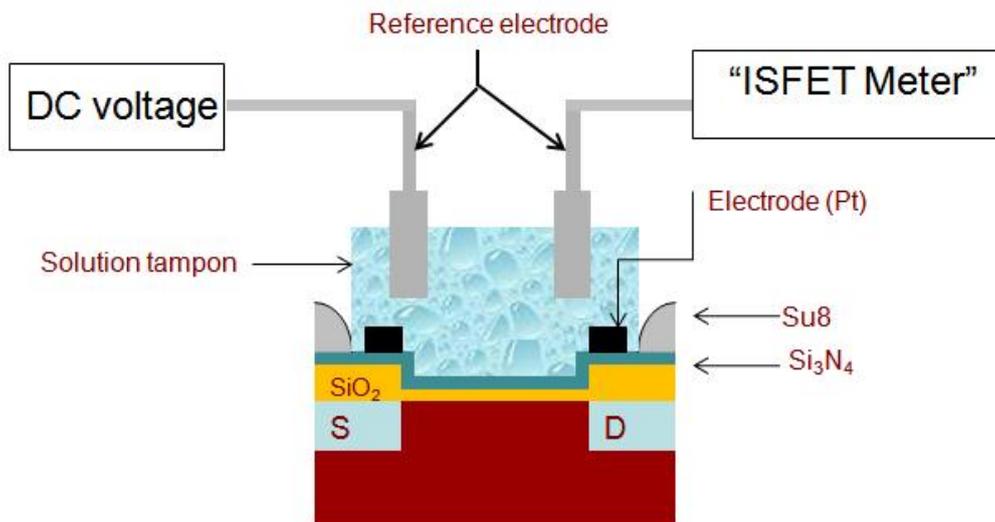


Figure 3 : résumé du schéma synoptique de mesure de l'ElecFET

⇒ I - D - Résultats obtenus.

Ce travail s'est déroulé en deux étapes. On s'est d'abord intéressé à l'électrolyse de H_2O puis à la détection de H_2O_2 .

I - D - 1) Electrolyse de l'eau H_2O

Les premières études ont été basées sur l'électrolyse de l'eau ceci dans le but de valider le fonctionnement du concept de l'ElecFET. La figure 4 montre l'évolution de la tension de sortie (V_{out}) du microcapteur en fonction du temps lorsque différentes polarisations sont appliquées sur la microélectrode platine pendant une durée $t_p = 5s$.

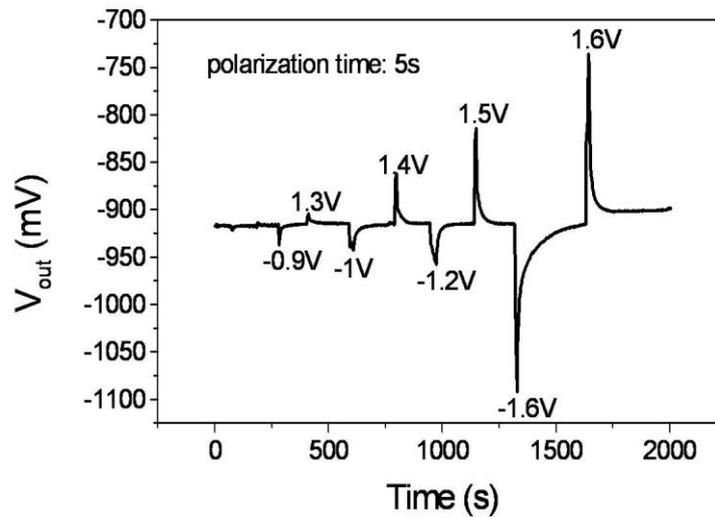
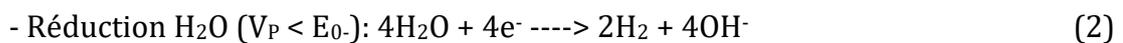
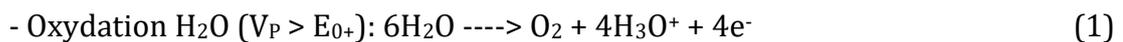


Figure 4 : évolution de la tension de sortie en fonction du temps pour différentes valeurs de polarisation V_p sur la microélectrode avec $t_p=5s$ dans le cas de la dissociation de H_2O

Comme nous l'observons des pics positifs et négatifs apparaissent selon le signe de la polarisation. Pour expliquer ce phénomène observé on se basera sur les phénomènes d'électrolyse de H_2O en tenant compte des couples redox O_2/H_2O et H_2O/H_2 comme le montrent les équations suivantes :



Où E_{0+} et E_{0-} représentent respectivement le potentiel d'équilibre d'oxydation et de réduction de l'eau.

En effet, une polarisation positive (respectivement négative) favorise la réaction (1) (respectivement réaction (2)) qui produit des ions H_3O^+ (respectivement OH^-) entraînant ainsi une diminution (respectivement une augmentation) locale du pH et par conséquent un décalage de la tension de sortie vers des valeurs de plus en plus positives (respectivement négatives). Lorsque la polarisation est interrompue, il s'en suit un retour à l'équilibre du système qui est régi par les lois de la diffusion. Cependant, une tension au moins supérieure à 1, 2 V est nécessaire pour déclencher la réaction (1) alors que dans le

cas de la réaction (2), il faudrait une tension inférieure à $-0,8$ V. L'amplitude du pic est ensuite d'autant plus grande que la valeur du potentiel appliquée augmente au-dessus de $1,2$ V ou diminue en-dessous de $-0,8$ V. Pour une polarisation $V_p = \pm 1,6$ V, on obtient des variations $\Delta V_{out}=150$ mV (c'est-à-dire $\Delta pH = 3$ pour une sensibilité de 50 mV/pH).

La figure 5 montre l'évolution de V_{out} en fonction du temps à $V_p = 1,4$ V en polarisation positive (et $V_p = -1,2$ V en négative) sur la microélectrode Ta/Pt pour des durées t_p variables. L'amplitude des pics augmente avec t_p et sature pour des durées supérieures à 30 secondes. Cette saturation provenant de l'équilibre entre la création d'espèces électrochimiques comme les ions H_3O^+ et OH^- et leur diffusion dans le volume.

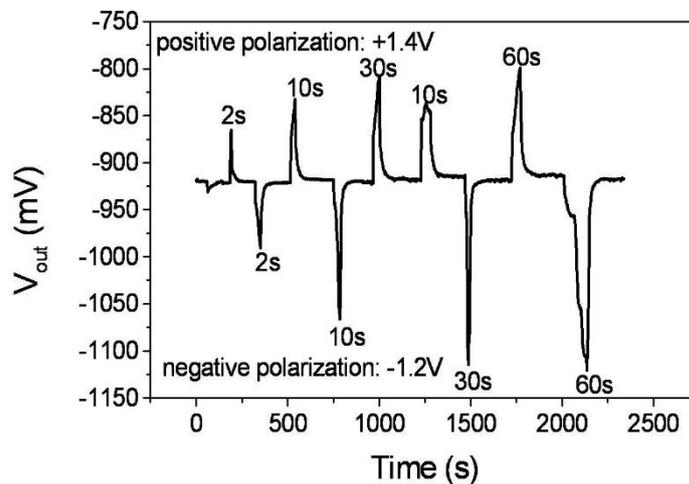
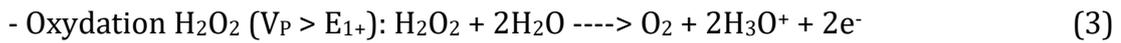


Figure 5 : évolution de la tension de sortie en fonction du temps pour différentes valeurs de t_p dans le cas de la dissociation de H_2O (polarisations positive et négative)

Ces résultats nous ont permis de s'assurer de la fonctionnalité du nouveau concept ElecFET et de connaître les différents paramètres susceptibles d'influencer la réponse du microcapteur. Ceux-ci étant validés, il s'en est suivi l'étude de la détection du peroxyde d'hydrogène.

1 - D - 2) Détection du peroxyde d'hydrogène H_2O_2

Le H_2O_2 va subir une réaction électrochimique sur la microélectrode de platine lors de sa polarisation électrique. Nous avons alors étudié la sensibilité au H_2O_2 de notre structure, car, comme nous le savons, l'oxydation du H_2O_2 est gouvernée par la réaction suivante :



Où E_{1+} représente le potentiel d'équilibre de l'oxydation du peroxyde d'hydrogène.

La réaction (3) est similaire à la réaction (1) au sens où, dans les deux cas, il y a une production d'ions H_3O^+ . En présence de peroxyde d'hydrogène, une polarisation positive sur la microélectrode de platine est responsable d'une telle production et, par conséquent, de la diminution locale du pH. Comme nous l'observons sur la figure 6 (solution de $[\text{H}_2\text{O}_2]=50\text{mM}$ dans du PBS) qui représente la tension de sortie en fonction du temps pour une polarisation fixée à $0,7\text{ V}$ à des durées t_p variables, V_{out} tend vers des valeurs de plus en plus positives ce qui confirme ainsi l'argument cité ci-dessus. Et comme précédemment, c'est-à-dire dans le cas de l'électrolyse de H_2O , l'amplitude du pic augmente avec t_p et atteint une valeur de saturation au bout de 30 secondes.

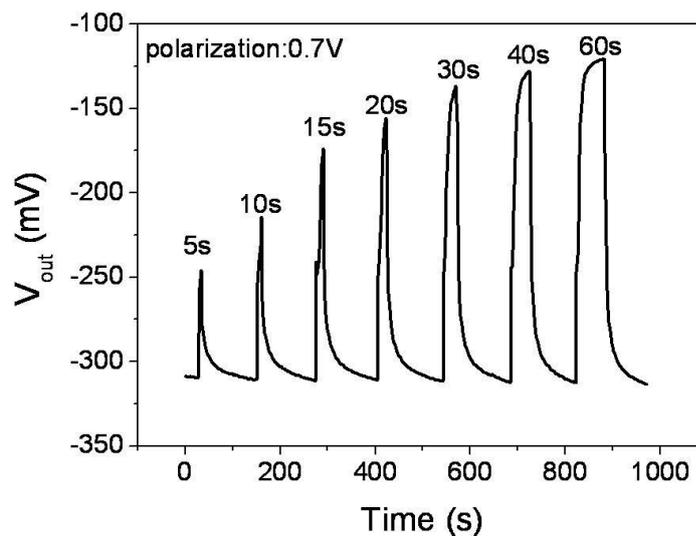


Figure 6 : tension de sortie en fonction du temps pour différentes valeurs de t_p

avec $V_p=0,7\text{ V}$ dans le cas de la dissociation de H_2O_2 à 50 mM .

L'influence de la polarisation V_p sur la dissociation de H_2O_2 est illustrée sur la figure 7. Pour des valeurs de polarisations inférieures à $0,5\text{ V}$ l'amplitude des pics de V_{out} reste faible. Le même phénomène que dans le cas de l'électrolyse de l'eau est observé à savoir une augmentation de l'amplitude de la tension de sortie lorsque la polarisation augmente mais cette fois-ci entre $[0,5 - 0,9\text{ V}]$ avec une variation $\Delta\text{pH} = 4$. L'augmentation est plus

appréciable à partir de 0,5 V et reste constante dans la gamme de tension comprise entre [0,9 - 1,25 V]. Au-delà de 1,3 V, on assiste à une nouvelle augmentation de l'amplitude du pic, ce phénomène sera discuté dans le paragraphe suivant.

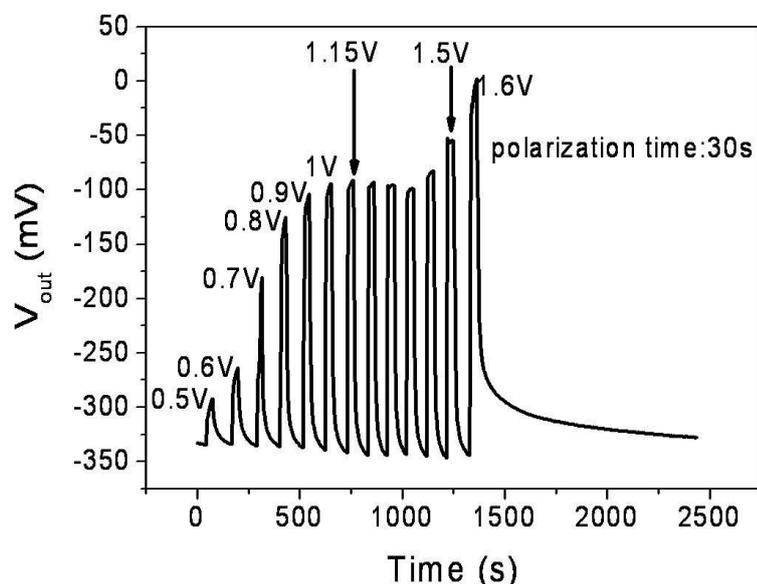


Figure 7 : tension de sortie en fonction de du temps pour différentes valeurs de V_p avec $t_p=30$ s dans le cas de la dissociation de H_2O_2 à 50 mM.

Pour faire une étude comparative nous avons reporté sur la figure 8 la variation de la tension de sortie ΔV_{out} en fonction du potentiel appliqué sur la microélectrode de platine pour $t_p=30$ s dans les cas suivants:

- solution contenant 50 mM de H_2O_2 dans du PBS (A)
- solution PBS sans H_2O_2 (B)

On note bien une augmentation de ΔV_{out} en fonction du potentiel appliqué à partir de 0,5 V suivi d'une zone de saturation pour la solution (A). Cette augmentation met bien en évidence la dissociation de H_2O_2 avec une libération d'ions H_3O^+ comme on vient de le discuter dans le paragraphe précédent, alors qu'il ne se passe rien ou très peu de variation de potentiel de sortie dans le cas de la solution (B) pour des potentiels inférieurs à 1,25 V. Lorsque le potentiel atteint 1,3 V, on note une augmentation brusque de ΔV_{out} qui était jusque-là constant. Ceci est lié à l'oxydation de l'eau qui, à partir de cette valeur de

potentiel commence à se mettre en place libérant ainsi des ions H_3O^+ qui vont modifier à leur tour localement le pH autour de la zone sensible du microcapteur. De ces résultats, on distingue la limite de potentiel à appliquer sur la microélectrode de platine lorsqu'on veut détecter le peroxyde d'hydrogène. Au-delà de cette valeur limite de potentiel de 1,25 V, il y a un risque d'interférence avec l'oxydation de H_2O .

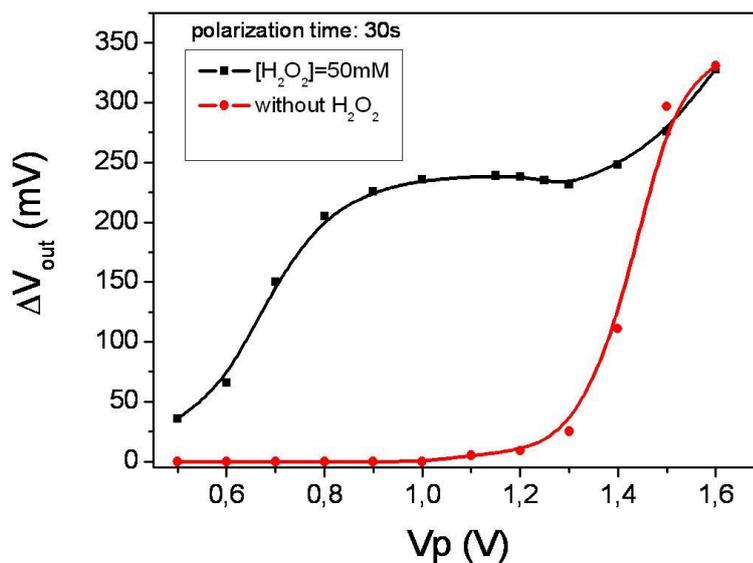


Figure 8: évolution de ΔV_{out} en fonction de V_p pour une valeur de $t_p=30$ s :
mise en évidence de la détection de H_2O_2 à 50.

Nous avons aussi étudié la réponse du microcapteur vis-à-vis du H_2O_2 (voir figure 9) en fixant le potentiel $V_p = 0,7$ V pour un temps $t_p = 30$ s puis en injectant différentes quantités de H_2O_2 dans le PBS. Les résultats montrent que l'amplitude de la variation impulsionnelle de pH (en relation avec V_{out}) dépend de la concentration de H_2O_2 en solution et sature pour de fortes valeurs de $[H_2O_2]$. Ceci nous a alors permis d'extraire une sensibilité de 5 mV/mM dans une gamme de concentration allant de [10-100 mM] obtenue à partir de la courbe en insert.

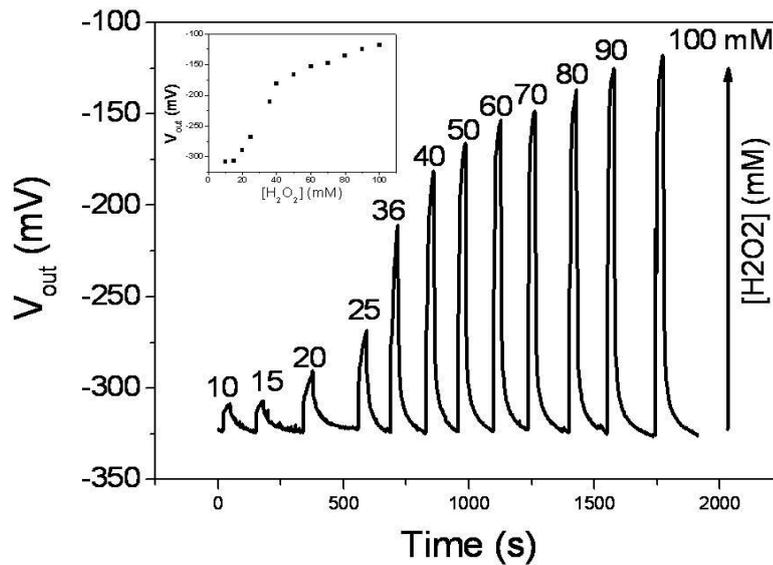


Figure 9 : réponse du capteur en fonction du temps pour différentes concentrations de H_2O_2 , en insert l'amplitude du pic de V_{out} en fonction de $[H_2O_2]$ pour $V_p=0.7 V$ et $t_p=30 s$.

⇒ I - E - Conclusions.

A ce stade du projet, nous avons défini les dimensions et le design des composants afin de l'adapter à notre application. Les différentes étapes technologiques ont été effectuées et les puces fabriquées dans la centrale technologique du LAAS-CNRS. La réalisation de ces composants nous a permis de mettre en place un nouveau concept de microcapteur nommé ElecFET qui consiste à intégrer autour de la zone sensible d'un ISFET une microélectrode de platine. Ce nouveau concept utilise la combinaison des techniques ampérométrique et potentiométrique. Nous avons donc validé le fonctionnement de l'ElecFET en étudiant d'abord l'électrolyse de l'eau. Ensuite, l'étude des paramètres pouvant influencer la réponse du capteur a été abordée. Enfin, nous avons appliqué ce nouveau concept à la détection du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Cette étude nous a permis de définir la limite du potentiel à appliquer sur la microélectrode de platine afin d'éviter une interférence avec la réaction d'oxydation de l'eau. Une sensibilité de 5 mV/mM a été obtenue pour une gamme de concentration en peroxyde d'hydrogène dans une gamme [10-100 mM].

Le travail de modélisation des microdispositifs ElecFET est toujours en cours avec nos collègues de l'UGB au Sénégal. Il est particulièrement complexe car il doit prendre en compte à la micro-échelle les mécanismes de réaction électrochimique, de diffusion et d'électromigration en phase liquide et d'équilibre du potentiel hydrogène en phase aqueuse.

Nous avons donc mis en avant dans l'équipe, en complément du pH-ISFET, cette nouvelle structure, l'ElecFET. Mais, suite à une discussion avec Jean-Louis Marty, professeur à l'université de Perpignan, une question « simple » a été posée à la suite de la présentation de ce dispositif lors d'une réunion : « Certes, vous initiez une réaction grâce à deux électrodes pour regarder localement la variation de pH, mais pourquoi n'exploitez-vous pas la valeur du courant qui transite dans les électrodes pour remonter DIRECTEMENT à la valeur de l'analyte à quantifier ? ».

Aussi, avons-nous décidé, en parallèle des travaux développés dans le cadre de l'ElecFET, d'essayer de se confronter à l'électrochimie en général, et plus particulièrement à l'impédancemétrie sur des sujets simples, pour mettre un pied ou un orteil dans la thématique... Pour cela, nous avons dû mettre en place des structures « électrodes ». Je vais donc débiter par une revue des procédés de microfabrication qui permettent d'obtenir ces dispositifs de détection et sur lesquels nous nous sommes basés par la suite. Et ensuite, nous nous pencherons sur la première méthode de caractérisation que nous avons employée : l'impédancemétrie, pour pouvoir décrire en détail par la suite les différents projets sur cette thématique précise.

II - Conception et fabrication d'électrodes pour l'électrochimie :

Nous présenterons ici un rapide état de l'art des technologies utilisées afin d'effectuer l'intégration technologique de microcapteurs électrochimiques type microélectrodes.

⇒ II - A - La technologie pour les microélectrodes

La technologie microélectronique est un outil puissant pour la construction de structures miniaturisées et a été largement utilisée pour le développement des capteurs physiques notamment. Comparativement, l'application de ces techniques aux capteurs chimiques a été limitée. Pendant les années 70 et 80, les ISFET et les capteurs de gaz ont été très étudiés, utilisant la base technologique du transistor pour leur fabrication. C'est à partir des années 90 que la recherche sur les systèmes d'analyse miniaturisés s'est intensifiée et s'en est suivi un accroissement important de leur production. L'application des technologies "Silicium et Polymères" pour les capteurs chimiques s'est alors rapidement répandue.

Les méthodes électrochimiques et les microélectrodes doivent leur essor à leurs propriétés analytiques, rendant leur utilisation bien plus avantageuse qu'un grand nombre d'outils. Mais leur développement est également lié à leur méthode de fabrication qui est devenue beaucoup plus aisée et maîtrisée grâce aux microtechnologies. Historiquement, les premières équipes ont intégré des microélectrodes, puis le travail de miniaturisation s'est orienté sur l'ensemble de la cellule électrochimique [2]. Différents matériaux ont été étudiés, différentes techniques mises à l'épreuve pour produire des systèmes aux caractéristiques électrochimiques comparables aux éléments massifs (Tableau 0-1).

La fabrication d'un microsystème repose finalement sur trois éléments matériels : le substrat (leur choix sera discuté dans le chapitre *Prospective*), les matériaux d'électrode et d'isolation, et sur les différentes techniques qui permettent de structurer l'ensemble.

<i>Techniques ou matériels</i>	<i>Applications</i>
Lift-off	Structuration d'électrodes, immobilisation d'enzymes
Screen-printing	Structuration d'électrodes, couche d'électrolyte, immobilisation d'enzymes
Dépôt électrochimique	Structuration d'électrodes, immobilisation d'enzymes
Gravure sèche	Structuration d'une membrane
Gravure humide isotrope	Structuration d'électrodes, structure fluide
Gravure anisotrope	Conteneur, structure fluide, jonction liquide, sonde de type aiguille
« Forage » électrochimique	Formation de cavités
Couche sacrificielle	Préservation de la propreté de la surface de l'électrode, formation d'une membrane perméable au gaz, formation d'une jonction liquide
Polymères photosensibles (Photorésist, résine film mince et film épais, polyimide, polysiloxane)	Isolation, conteneur, structure fluide, couche d'électrolyte, jonction liquide
	Immobilisation d'enzymes ou de microorganismes, membrane sensible aux ions, membrane
Laminage	Formation d'une couche d'électrolyte
Silicium poreux	Couche sensible, jonction liquide
Découpe à la scie	Découpe, structure fluide, réseau de microélectrodes
Impression jet d'encre	Immobilisation d'enzymes

Tableau 0-1 : Vue d'ensemble des techniques et matériaux utilisés pour la microfabrication de capteurs et systèmes électrochimiques (adapté de [3]).

⇒ II - B - Les matériaux d'électrodes et leurs techniques de dépôts.

Les matériaux d'électrodes classiquement utilisés en électrochimie sont des matériaux massifs. Leur intégration par les techniques de la microélectronique implique des matériaux couches minces (épaisseur comprise entre quelques nanomètres et 10 μm). Leur dépôt peut se faire par deux principales manières : soit à partir d'une phase vapeur obtenue par voie physique, appelée PVD (Physical Vapor Deposition), soit à partir d'une phase gazeuse contenant divers produits réagissant chimiquement entre eux, appelée CVD (Chemical Vapor Deposition).

Le moyen le plus répandu pour réaliser les matériaux d'électrodes est le PVD. Les deux plus importantes techniques sont l'évaporation et la pulvérisation cathodique. L'évaporation consiste à porter dans une enceinte sous vide le matériau à déposer à haute température, afin d'obtenir sa condensation sur le substrat. Le chauffage de la cible (matériau à déposer) peut être réalisé par effet Joules ou par canon à électrons. Ce procédé est très utilisé pour déposer des métaux et alliages métalliques. La pulvérisation cathodique opère à plus basse température : les atomes de la cible sont arrachés par le bombardement des ions du plasma généré dans l'enceinte sous vide, puis se condensent sur le substrat. Différents matériaux d'électrodes comme le platine, l'or et l'argent sont généralement réalisés par ce type de procédé.

Les procédés CVD se distinguent des procédés de dépôt physique par la présence de réactions chimiques. Le substrat est placé dans un réacteur dans lequel des molécules sous forme gazeuse réagissent. Ces réactions peuvent avoir lieu à la surface du substrat ou en phase gazeuse ; dans ce dernier cas, les produits issus de la réaction se condensent à la surface du substrat. La CVD se décline sous différentes catégories en fonction des paramètres de pression, de température ou d'énergie mises en œuvre pour réaliser le dépôt : citons par exemple le dépôt à basse pression (LPCVD) ou assisté par plasma (PECVD). La CVD présente d'importants avantages, notamment le fait que les couches déposées sont généralement conformes à la topographie du substrat et qu'une grande variété de matériaux peut être déposée par cette technique : conducteurs ou isolants, métaux (Pt, Cu...), alliages, etc. Cependant, il n'est pas toujours aisé de sublimer ou vaporiser les molécules d'intérêt d'une part, et d'autre part, les réactifs ainsi que les produits de réaction peuvent être dangereux et/ou toxiques. Finalement, les techniques

CVD sont moins largement répandues car elles présentent plus de risques et sont plus onéreuses

Pour réaliser ces électrodes métalliques, des structures multicouches sont souvent utilisées. En effet, les métaux tels que le platine, l'or, l'argent et l'iridium nécessitent la mise en place d'une couche intermédiaire pour adhérer sur le substrat hôte. Le titane, le tantale ou le chrome sont les promoteurs d'adhérence les plus fréquemment utilisés sur les matériaux à base de silicium et sont déposés directement juste avant le dépôt métallique fonctionnel [4]. Cependant, en fonction des combinaisons de métaux, la performance des électrodes peut se dégrader à cause de l'interdiffusion des atomes [3, 5] : suite à des traitements thermiques, des atomes des couches d'adhésion, par exemple le titane pour l'or, peuvent être présents à la surface des électrodes [6]. Pour éviter ce type de détérioration, des sous-couches « barrières » peuvent être utilisées et les recuits à hautes températures limités.

D'autres procédés chimiques et électrochimiques permettent de déposer des couches minces à partir d'une phase liquide. Dans les deux cas, une ou plusieurs réactions chimiques spontanées (dépôt électroless) ou contrôlées (électrodéposition) ont lieu à la surface du substrat plongé dans l'électrolyte et entraînent la croissance d'une couche du matériau considéré. L'électrodéposition est limitée aux matériaux conducteurs d'électrons et nécessite au préalable une structure permettant le contact électrique entre le substrat et la source de tension ou de courant, contrairement au dépôt électroless [7]. Cette procédure permet de former des films uniformes de métaux tels que l'or et le nickel, avec une épaisseur contrôlée (de 1 à 100 μm), de jouer sur la structure du dépôt et d'obtenir ainsi des propriétés particulières. Elle est notamment utilisée pour produire une couche épaisse d'argent pour la conception d'une électrode Ag/AgCl [3].

Enfin, la technique de screen-printing (décrite ci-dessous) implique des matériaux sous forme de pâtes. De nombreuses solutions commerciales existent en fonction des applications et des propriétés recherchées (viscosité, conductivité...). Pour former des électrodes, ces pâtes contiennent généralement un agent liant (résine, solvant) et de la poudre de métal (or, platine, argent...) [8].

⇒ II - C - Les procédés d'intégration et la définition des motifs

Outre les méthodes de dépôt décrites précédemment, des procédures standards de la microélectronique sont indispensables pour structurer, définir les motifs et les différents éléments du composant. Les techniques de base proposées par les microtechnologies pour créer une cellule miniaturisée présentent trois stratégies : les procédés soustractifs, les procédés additifs et les procédés lift-off. Les procédés soustractifs éliminent les matériaux de la structure et font appel à des procédures de gravures, contrairement aux procédés additifs. La phase essentielle, commune à l'ensemble de ces procédures, est la photolithographie. Il existe cependant d'autres techniques alternatives qui permettent d'élaborer des électrodes (Figure).

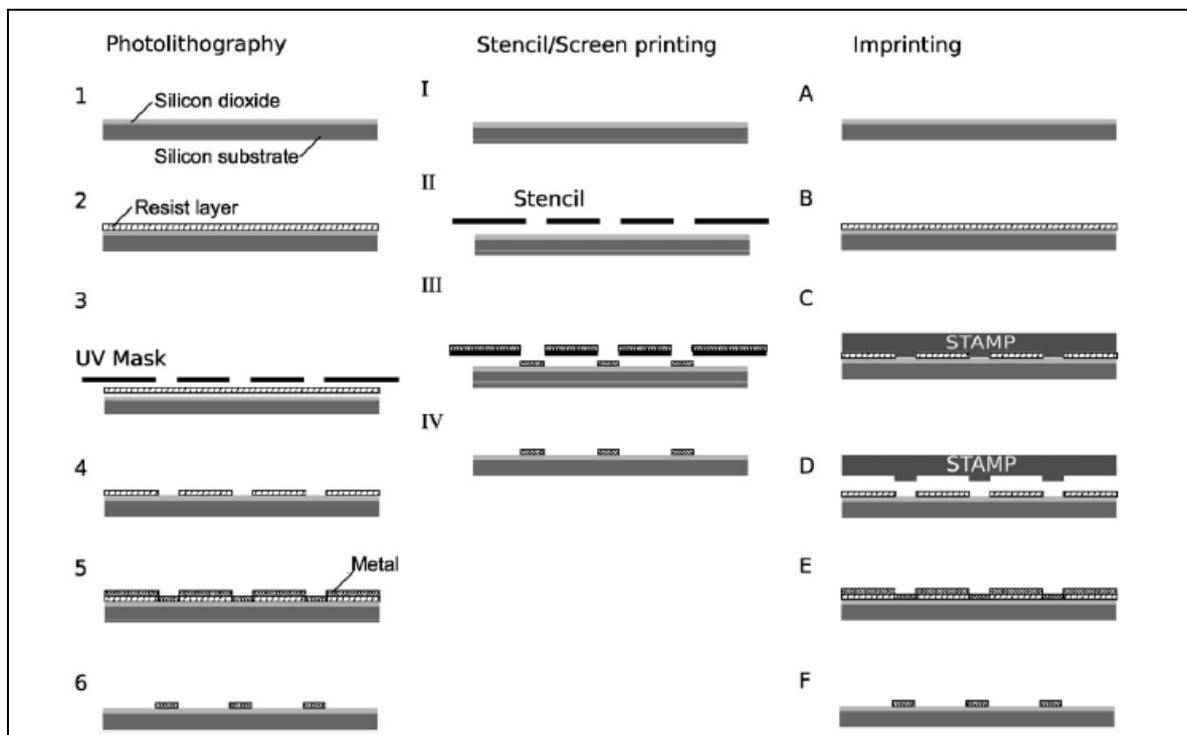


Figure 10 : Vue d'ensemble des trois principales techniques de fabrication des microélectrodes : Etapes 1 à 6 : principe général de la photolithographie et du procédé lift-off ; Etapes I à IV : principe du « screen printing » ; Etapes A à F : principe de la lithographie douce « microcontact printing » [11].

Fabriquer un composant, quel qu'il soit, demande donc une connaissance des différents moyens d'obtention d'un motif en fonction du matériau traité, de leurs avantages et de

leurs inconvénients afin de mettre en place un protocole précis de procédure de fabrication.

La photolithographie

La photolithographie est la base de toute conception de système d'électrodes : c'est la technique qui permet de transférer les motifs d'un masque sur la plaquette à traiter. Son rôle est de protéger sélectivement certaines zones du substrat vis-à-vis des opérations à réaliser. Deux éléments sont indispensables pour réaliser ce processus : un polymère photosensible, appelé aussi photorésist, et un masque sur lequel sont définis les motifs à créer.

Les solutions de photorésist sont constituées d'un polymère, d'un composé photosensible et d'un solvant. La composition chimique de la résine varie sous l'action de la lumière, ce qui entraîne une modification de sa solubilité dans des solvants appropriés, appelés développeurs ou révélateurs. Ce comportement des parties insolées dépend de la polarité de la résine :

- positive : les parties insolées sont dégradées et dissoutes dans le révélateur,
- négative : la résine polymérise et réticule à la lumière (les parties insolées sont insolubles dans le révélateur)
- réversible : en fonction des traitements, la résine est soit positive, soit négative.

Le procédé technologique typique d'utilisation des résines peut être décrit ainsi : le substrat est dans un premier temps nettoyé (élimination de toute trace organique) et déshydraté car la plupart des photorésists sont sensibles à l'humidité. Un traitement de surface peut être nécessaire pour améliorer l'adhérence de la résine au substrat. Ce dernier est ensuite enduit de résine (Figure 0, étape 1 et 2). Le but de ce dépôt est d'obtenir un film parfaitement adhérent au substrat, exempt de défauts et d'une épaisseur connue et uniforme. L'ensemble est pré-recuit afin d'éliminer les solvants résiduels, d'améliorer l'adhérence et de supprimer les contraintes. Le masque, définissant les motifs, est aligné sur la plaquette et la structure est insolée par des radiations ultraviolettes. Cette insolation permet de créer une image latente du masque dans la résine (Fig. 10, étape 3). Le développement permet ensuite, à l'aide d'une solution de révélation, d'éliminer les parties solubles et de créer ainsi les motifs à la surface du substrat (Fig. 10, étape 4). Une

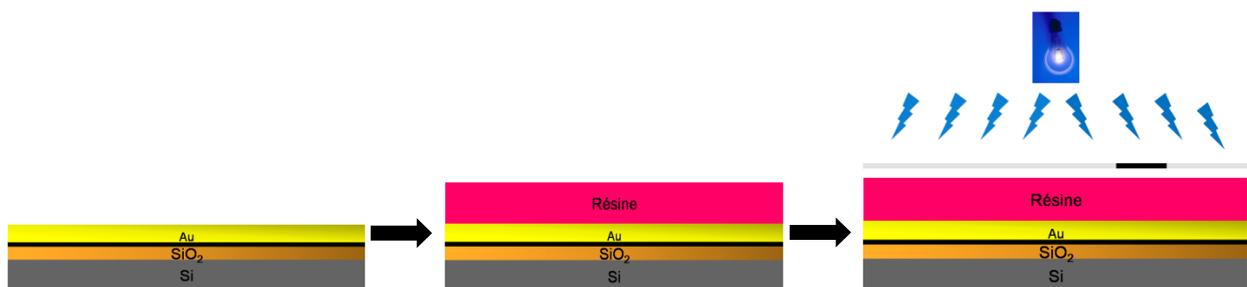
dernière étape de post-recuit permet, comme précédemment, d'éliminer les solvants résiduels, d'augmenter l'adhérence et d'accroître la résistance de la résine aux agents chimiques. L'opération réelle de mise en place du motif (c'est à dire métallisation, gravure, etc.) a alors lieu (Figure , étape 5) ; une fois terminée, la résine est définitivement enlevée (Fig. 10, étape 6) à l'aide d'un solvant approprié.

Le masque de photolithographie est le point de départ de la réflexion d'intégration : il définit le design, les dimensions et l'agencement des éléments à réaliser. Un masque est lié à un seul matériau à structurer. Généralement, il s'agit d'une plaque de verre ou de quartz métallisée au chrome. En fonction de la nature de l'étape (élimination ou dépôt d'un matériau) et de la polarité de la résine, les motifs seront soit transparents, soit métallisés.

Les procédés soustractifs

Le procédé soustractif permet de créer les motifs par masquage sélectif du matériau et par l'élimination des parties dépourvues de protection [4].

Il se déroule en trois étapes et fait intervenir trois techniques : le dépôt du matériau (métaux, isolants...), la photolithographie et la gravure. Ici, l'étape de photolithographie est réalisée pour définir les zones à éliminer. Dans un premier temps, un film mince du matériau à structurer est déposé sur la totalité de la surface du substrat, par des techniques PVD ou CVD. La plaquette est ensuite enduite d'une résine photosensible. L'ensemble est insolé à travers un masque sur lequel sont définis les motifs. Après le développement de la résine, seules les zones dépourvues de résine sont éliminées par gravure humide ou sèche. La résine restante est ensuite retirée et les motifs souhaités sont ainsi créés (Figure).



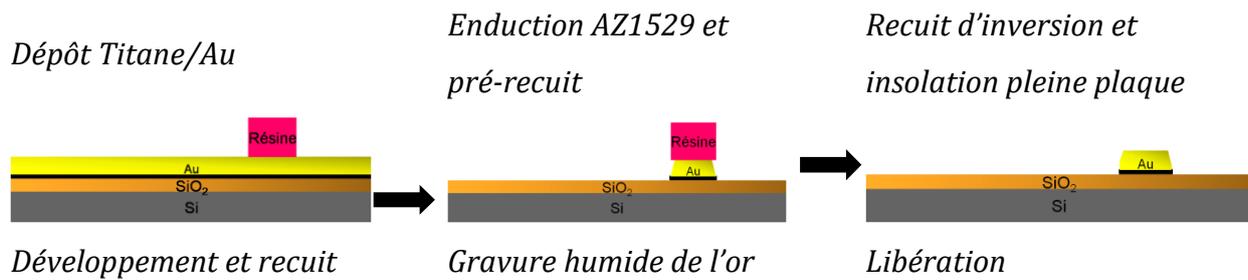


Figure 11 : Exemple de création d'une microélectrode d'or par le procédé soustractif.

La gravure humide

La gravure par voie humide utilise des réactifs chimiques dans un milieu liquide (Tableau 0-1). Elle implique généralement des réactions d'oxydo-réduction pour les métaux et des réactions acido-basiques pour les oxydes inorganiques, les produits de réactions étant des sels solubles ou des complexes [4].

	<i>Solution de gravure</i>	<i>Réaction chimique</i>
Si	$\text{HNO}_3 + \text{HF} + \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{COOH}$	$3\text{Si} + 4\text{HNO}_3 + 18\text{HF} \rightarrow 3\text{H}_2\text{SiF}_6(\text{aq}) + 4\text{NO}(\text{g}) + 8\text{H}_2\text{O}$
Au	5 % I_2 + 10% KI + 85% H_2O	$2\text{Au}(\text{s}) + \text{I}_2(\text{aq}) \rightarrow 2 \text{AuI}(\text{aq})$
Au	3 HCl (37%) : 1 HNO_3 (70%) : 2 H_2O	$\text{Au}(\text{s}) + 4\text{H}^+ + \text{NO}_3^- + 4\text{Cl}^- \rightarrow \text{AuCl}_4^- + \text{NO}(\text{g}) + 2\text{H}_2\text{O}$
Pt	3 HCl (37%) : 1 HNO_3 (70%) : 2 H_2O	$3\text{Pt}(\text{s}) + 4\text{NO}_3^- + 16\text{H}^+ + 18\text{Cl}^- \rightarrow 3\text{PtCl}_6^{2-} + 4\text{NO}(\text{g}) + 8\text{H}_2\text{O}$

Tableau 0-1 : Exemples de gravures humides [9]

La gravure sèche

Des gaz sous forme d'un plasma permettent de réaliser une gravure sèche. Une gravure au plasma repose uniquement sur les effets d'un bombardement d'ions sur le matériau pour l'éliminer. Une technique plus largement rencontrée est la RIE (Reactive Ion Etching) : il s'agit d'une attaque physico-chimique dans laquelle interviennent à la fois les effets d'une gravure plasma et une réaction chimique entre des radicaux et le matériau à graver (

Tableau 0-2).

	<i>Gaz</i>	<i>Réaction chimique</i>
SiO ₂	CF ₄ + CHF ₃ + He (90:30:130 sccm)	$3\text{SiO}_2 + 4\text{CF}_3 \rightarrow 2\text{CO} + 2\text{CO}_2 + 3\text{SiF}_4$ $\text{SiO}_2 + 2\text{CHF}_2 \rightarrow 2\text{CO} + \text{H}_2 + \text{SiF}_4$
Si ₃ N ₄	SF ₆ + He (175:50 sccm)	$\text{Si}_3\text{N}_4 + 12\text{F} \rightarrow 3\text{SiF}_4 + 2\text{N}_2$
W	SF ₆ (80 sccm)	$\text{W} + 6\text{F} \rightarrow \text{WF}_6$

Tableau 0-2 : Exemples de gravures sèches [9]

Habituellement, cette technique permet de graver le silicium, ses oxydes, ses nitrures, des polymères et d'autres matériaux tels que le diamant [9, 10].

Les procédés additifs

La photolithographie est la première étape du procédé additif. Les motifs sont pré-dessinés sur le substrat par la résine qui a subi tout le cycle de structuration (jusqu'au développement). Généralement, l'électrodéposition est ensuite mise en œuvre pour faire croître le métal sur les zones dépourvues de résine. C'est un procédé plus sélectif car la métallisation n'a pas lieu sur toute la surface de la plaquette et ne nécessite pas d'étape de gravure.

Le lift-off

Appartenant aux procédés additifs, le « lift-off » utilise d'autres techniques que l'électrodépôt pour former la couche métallique. Ce procédé, un des plus cités pour la fabrication de microélectrodes, se déroule comme précédemment : le principe est de créer un « pochoir » temporaire directement sur le substrat à l'aide d'une résine photosensible (étape photolithographique), puis de réaliser un dépôt métallique non conforme sur l'ensemble de la structure et enfin de dissoudre la résine sous-jacente pour ne récupérer que les motifs métalliques prédéterminés par le pochoir (

Figureig. 12).

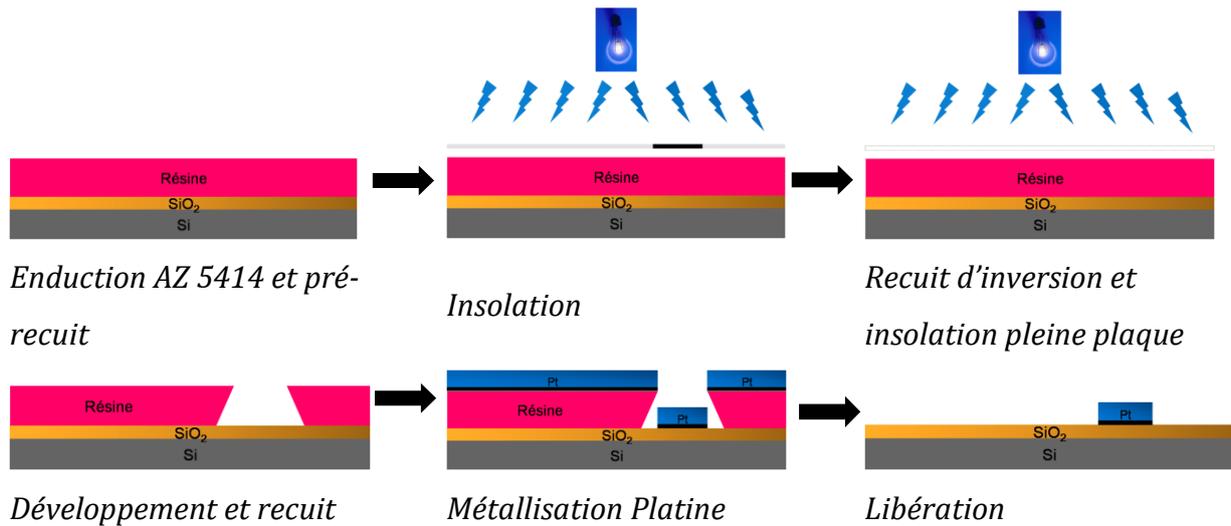


Figure 12 : Exemple de création d'une microélectrode de platine par le procédé lift-off.

Le lift-off est une méthode simple pour réaliser des motifs métalliques sur un substrat, spécialement pour les films minces de métaux nobles tels que le platine dont la gravure est relativement difficile avec les techniques conventionnelles. Le choix de la résine pour réaliser ce lift-off est conditionné par un certain nombre de critères : l'adhésion du film déposé doit être bonne sur le substrat considéré mais le photorésist doit pouvoir également être facilement enlevé par un solvant approprié. La procédure standard utilise généralement la résine nommée AZ5214. C'est également celle qui a été mise en place au laboratoire. Elle se décompose en trois phases : structuration de la résine, métallisation et libération.

Tout d'abord une préparation du substrat englobe une étape de nettoyage et une étape de traitement de surface : un promoteur d'adhérence, généralement de l'HMDS (HexaMéthylDiSiloxane) est déposé à la surface de la plaquette en silicium afin d'améliorer l'adhérence du film photosensible au substrat hôte. Ensuite, la résine photosensible réversible est déposée à la tournette, pré-recuite et insolée à travers un masque sur lequel sont définis les motifs. Un recuit dit « d'inversion » et une seconde insolation pleine plaque permettent de réaliser l'inversion des motifs ; la partie insolée lors de la première irradiation devient alors insoluble. Cette réversibilité lui confère des profils de flans dit inversés qui facilitent l'étape de libération. En effet, le dépôt métallique présentera des discontinuités au niveau des ouvertures du film photosensible, ce qui

permettra au solvant d'être en contact avec une grande surface de résine et donc de l'éliminer plus rapidement. La résine est alors développée dans un révélateur et les zones à métalliser sont ainsi dépourvues de résine (Fig. 12).

Le « screen printing »

Il est également possible de créer des électrodes par « screen-printing » (Fig. 10, I à IV). L'avantage de cette technique est d'éviter l'utilisation de résines et de faire appel uniquement à un pochoir qui peut être utilisé indéfiniment. Le matériau à structurer, sous forme de pâte, est directement déposé en couche épaisse (25 à 100 μm) sur le substrat à travers les ouvertures du pochoir [11]. Jusqu'à présent, cette technique présentait une résolution latérale faible de 100 μm seulement. Aujourd'hui, certaines équipes proposent des réseaux de microélectrodes d'une dizaine de micromètres de diamètre [12]. Son faible coût en fait une technique répandue commercialement et de nombreuses électrodes de carbone ou de platine réalisées par cette méthode sont utilisées pour des capteurs électrochimiques et bioélectrochimiques [7, 13]. D'un point de vue biocapteurs, elle est d'autant plus intéressante qu'elle permet le dépôt de molécules d'intérêt biologique pour des fonctionnalisations enzymatiques par exemple [8, 14, 15] : dépôt d'un mélange L-lactate déshydrogénase / NADH pour la détection de l'acide lactique.

L'imprinting et le microcontact printing

Outre ces méthodes conventionnelles, l'« imprinting » ou la lithographie « nanoimprint » repose sur le transfert de la topographie d'un timbre dans un matériau structurable par température ou par UV (Fig. 10, A à F). Ce matériau ainsi structuré joue le rôle de pochoir, comme pour un procédé lift-off [11].

Une autre méthode d'impression est le « microcontact printing » ou encore la « soft lithography » : c'est une technique en plein développement, notamment pour la modification de surface des microélectrodes. Elle reste cependant quasiment inutilisée pour la production de microélectrodes métalliques. Un timbre en polymère est utilisé pour reproduire les motifs souhaités directement sur le substrat. Ce timbre, généralement fabriqué en PDMS, est encré avec le matériau à déposer et est mis en contact avec le substrat sur lequel les motifs du timbre sont directement « imprimés » à sa surface. Cette

technique a été spécialement développée pour des applications biologiques (création de motifs de protéines...) [16, 17].

⇒ II - D - Les matériaux d'isolation électrique.

La couche d'isolation doit avoir de bonnes propriétés d'isolation électrique, d'adhérence sur les matériaux sous-jacents et être chimiquement inerte. Son rôle est de définir les surfaces actives des électrodes et les plots de contact.

Les matériaux inorganiques

Les matériaux diélectriques ou isolants les plus utilisés sont l'oxyde de silicium et le nitrure de silicium. Tous deux se déposent généralement par PECVD [18 - 21]. Matériau pivot de la microélectronique, l'oxyde de silicium SiO_2 est un excellent isolant électrique et n'est pas attaqué par la plupart des réactifs à température ambiante. Ses utilisations sont nombreuses : isolation entre les couches conductrices, passivation contre l'humidité et les impuretés... Le nitrure de silicium Si_3N_4 est également un excellent matériau diélectrique (Tableau 0-1), qui tend à supplanter l'oxyde de silicium car il constitue une barrière de diffusion plus efficace (faible densité de défauts, faibles contraintes, recouvrement correct). Ces matériaux, considérés biocompatibles, sont utilisés pour des dispositifs biomédicaux [22, 23]. Des dépôts d'oxynitrure de silicium SiO_xN_y peuvent également être utilisés [24]. La structuration de ces diélectriques passe par des étapes de gravures chimiques et/ou physiques.

	SiO_2	Si_3N_4	Parylène	Polyimide	Epoxy
Constante diélectrique	4,3 – 4,5	7,5	2,6 – 3,2	3,5	3,6

Tableau 0-1 : Constantes diélectriques de quelques matériaux isolants utilisés en microtechnologie [7, 25, 26].

Les matériaux organiques

Des matériaux polymères présentent également de bonnes propriétés diélectriques. Le parylène, déposé par évaporation sous vide à température ambiante (CVD), est un bon matériau isolant d'un point de vue électrique et perméabilité. Son excellent pouvoir isolant (Tableau 0-1), ses propriétés de barrière d'humidité, sa stabilité chimique et sa biocompatibilité en font un matériau largement répandu dans les dispositifs implantables [27, 28].

Les polyimides sont également très utilisés pour des applications biomédicales de par leurs propriétés mécaniques et chimiques intéressantes, et permettent notamment d'obtenir des structures flexibles [29 – 32]. Les époxydes et plus particulièrement la résine SU-8, sont aussi de bons candidats pour remplir la fonction de matériaux isolants. Outre leurs bonnes propriétés diélectriques, ils présentent une excellente résistance aux produits chimiques [33]. Ces polymères polyimides et SU-8 ont l'avantage d'être photo-définissables (élimination de l'étape de gravure) (**Erreur! Source du renvoi introuvable.** 13) et déposables à la tournette, laissant accès à un large spectre d'épaisseur (contrairement au parylène) [34]. En marge de ces matériaux, certaines équipes ont utilisé des photorésist comme la résine Shipley 1813 [35, 36].

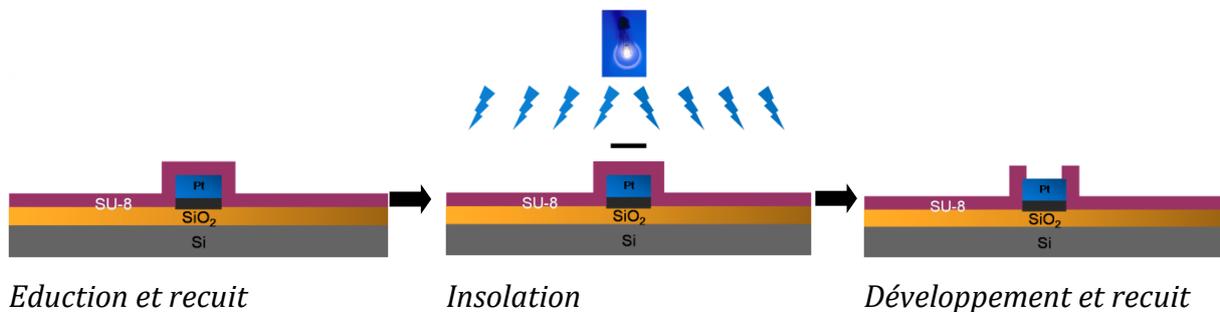


Figure 13 : Structuration de la résine SU-8.

Dans les différents travaux que nous avons réalisés et qui seront présentés dans les paragraphes suivants, nous nous sommes appuyés sur ces méthodes de microfabrication et ces matériaux, disponibles au sein de la centrale de microfabrication du LAAS, afin de réaliser nos divers composants, en technologie silicium et polymère.

III - Mode de détection impédimétrique et microélectrodes

⇒ III - A - Introduction.

Comme on le verra par la suite, les premiers travaux portant sur des structures de microélectrodes dans l'équipe MicroCapteurs BioElectrochimiques en Phase Liquide ont portés sur des géométries à deux électrodes et la caractérisation qui nous a semblé la plus simple à appréhender, pour un public de microélectronicien, a été l'impédimétrie : les tracés utilisés (Nyquist, Bode) et les schémas électriques équivalents mis en œuvre se rapprochent effectivement plus de notre culture d'automaticien et d'électronicien.

Nos compétences en microfabrication nous ont permis d'élaborer des microsystèmes de détection innovant du point de vue du design, des échelles mises en œuvre et des matériaux utilisés en rapport avec des projets de recherche mis en place avec des collègues universitaires chimistes, électrochimistes ou biologistes. Il faut signaler ici que les matériaux de fonctionnalisation de surface, d'affinité par rapport à l'espèce visée, sont du ressort de nos collègues chimistes qui détiennent les compétences dans ces domaines et ainsi, des collaborations dans ce sens nous paraissaient essentielles.

Afin de ne pas positionner notre activité de recherche en tant que « service » pour la microfabrication collective de microcomposants, nous nous sommes alors confrontés aux méthodes de caractérisation appropriées pour ce type de capteurs à microélectrodes.

⇒ III - B - Principes et théories de l'impédancemétrie.

Les courants circulant à l'interface électrochimique sont soit d'origine faradique (réaction d'oxydoréduction), soit d'origine non faradiques car causés par la présence de la double couche électrochimique. Le transfert de charges associé à ces phénomènes peut être modélisé par des cellules électroniques élémentaires, à savoir des résistances, des

capacités ou des inductances. La composante faradique est représentée par la résistance de transfert de charge (R_p). Les courants non-faradiques résultent de la charge de la capacité de double couche électrochimique (C_d). La solution possède une résistance non nulle (R_s). L'impédance de Warburg (notée Z_w) rend compte des phénomènes de diffusion qui dépendent des quantités d'oxydants consommés et des réducteurs produits lors de la réaction redox. L'architecture classique peut donc être modélisée par le circuit équivalent de Randles (Figure 14) :

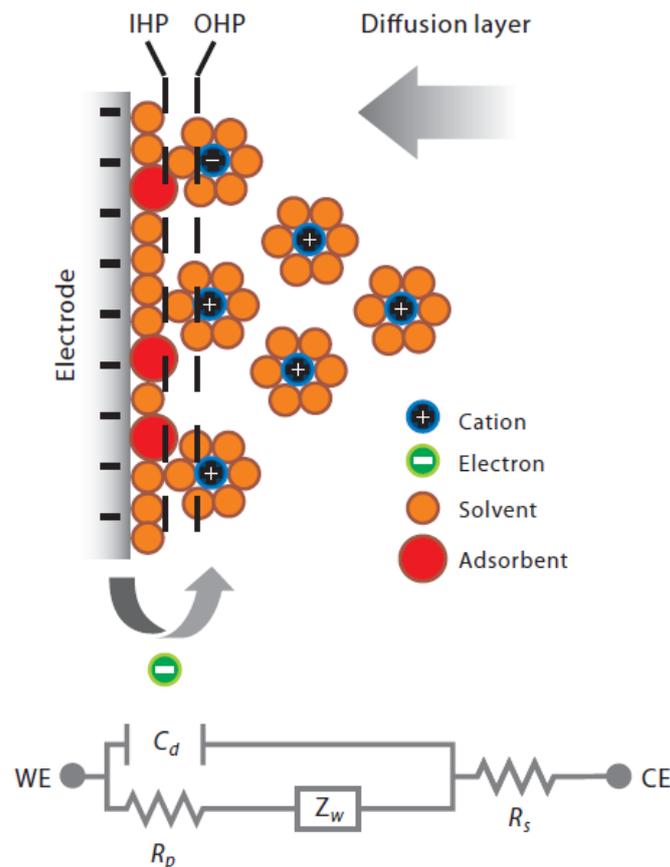


Figure 14 : Architecture et schéma électrique équivalent d'une interface métal/solution [37]

La spectroscopie d'impédance consiste à mesurer la réponse d'une cellule électrochimique à une perturbation causée par un signal sinusoïdal en tension, de faible amplitude. Le courant résultant est décalé temporellement par rapport au signal perturbateur selon les éléments élémentaires composant la cellule, qui s'opposent au flux d'électrons (Fig. 14). La mesure est répétée pour une large gamme de fréquences. L'impédance est définie comme le rapport entre:

$$Z = \frac{V(t)}{I(t)} = \frac{V_0 \sin(\omega t)}{I_0 \sin(\omega t + \varphi)} = \frac{1}{Y} \quad (4)$$

L'impédance peut s'exprimer sous sa forme polaire ou sous sa forme cartésienne:

$$Z(\omega) = |Z| \exp(j\varphi) = \text{Re}(Z) + j \cdot \text{Im}(Z) \quad (5)$$

Typiquement, deux types de graphes sont obtenus suivant la forme de l'expression de l'impédance (diagramme de Bode pour la forme polaire, et diagramme de Nyquist pour la forme cartésienne) (Fig. 15) [38].

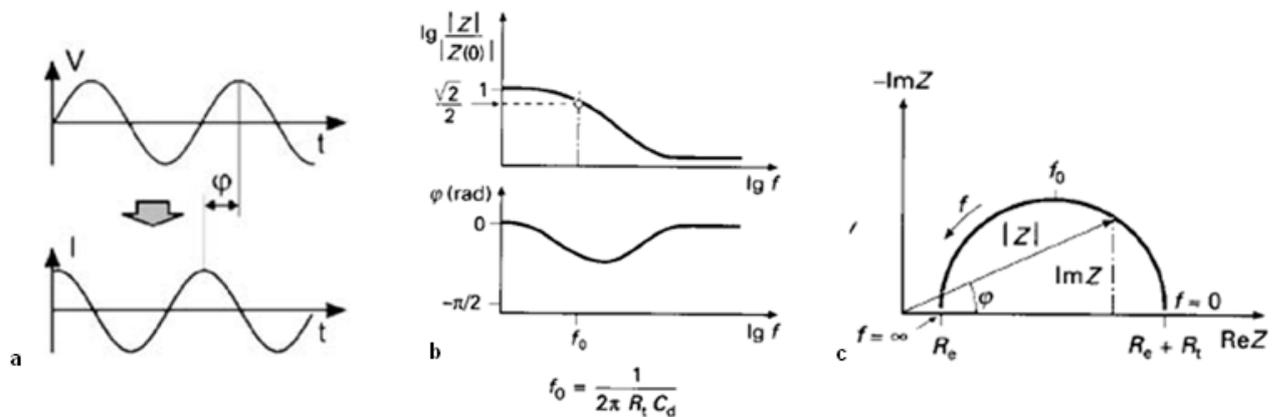


Figure 15: Formes d'onde des signaux perturbateurs et induits (a), diagramme de Bode (b), diagramme de Nyquist (c) (<http://www.techniques-ingenieur.fr>)

Suivant leurs interactions avec les matériaux d'électrodes, certaines substances peuvent interagir avec la surface et engendrer une variation de capacité [39, 40]. Ce principe de transduction, couramment utilisé comme technique de caractérisation, offre cependant des perspectives prometteuses dans le cadre d'applications liées aux capteurs. Par exemple, le suivi direct d'interactions antigène-anticorps [41], l'hybridation de brins d'ADN [42], la détection de métaux lourds à l'état de traces [43], ou même la détection de bactéries [44]. L'avantage majeur de ce type de capteur, comme tous les autres types de capteurs électrochimiques, se situe dans sa miniaturisation et son faible coût de production. Ainsi, les capteurs impédimétriques sont devenus particulièrement attractifs par rapport à d'autres approches basées sur les microbalances à quartz, l'ellipsométrie ou la résonance plasmon de surface [63]. Malgré cela, l'inconvénient majeur, à savoir le manque de sélectivité ne permet pas d'utiliser aisément l'impédimétrie en vue de la détection d'espèces.

⇒ III - C - Brique technologique générique et méthode de mesure.

Le concept générique du premier microcapteur développé au laboratoire peut se résumer au schéma suivant :

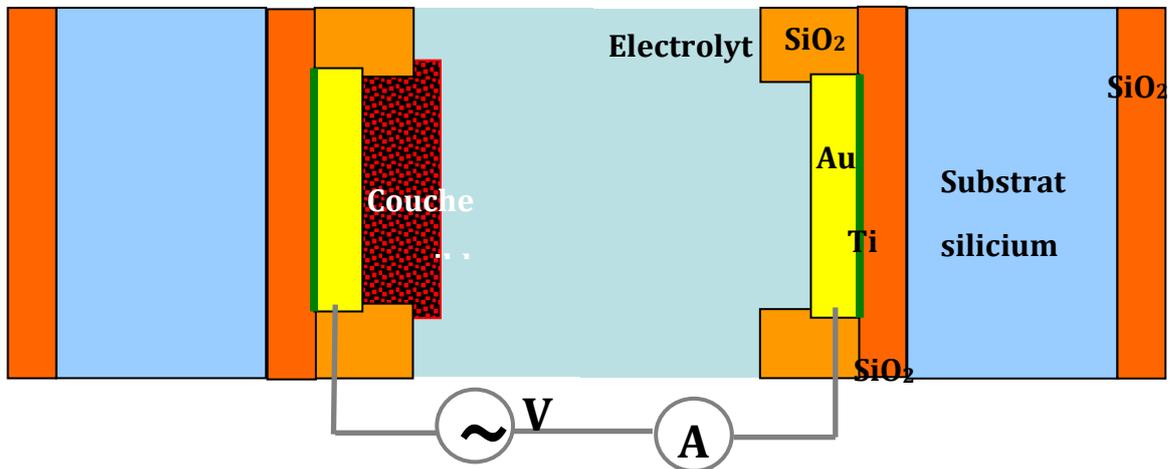


Figure 16 : Schéma générique d'une structure ISE réalisée en technologie silicium

Ce microsystème est basé sur l'utilisation d'une structure métal/électrolyte/couche_sensible/métal réalisée en salle blanche (Fig. 17).

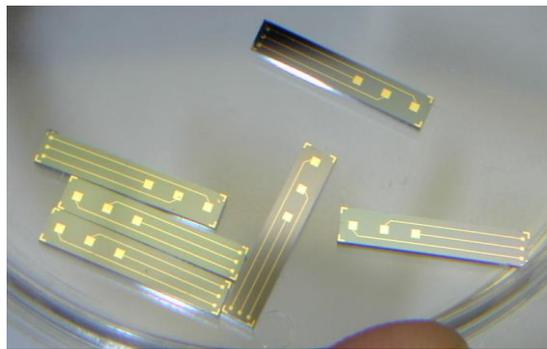


Figure 17 : Structure métal/électrolyte/couche sensible/métal

Les principales étapes de la réalisation technologique sont les suivantes :

- ✓ Substrat type P (oxyde de champ de 800 nm)
- ✓ Métallisations Ti/Au (30nm / 300nm)
- ✓ Passivation : SiO₂ PECVD (800nm)
- ✓ Report, câblage et conditionnement à la phase liquide

La caractérisation s'opère ainsi par impédancemétrie. Cela nous permet de réaliser le tracé du diagramme de Nyquist avec une détection du type impédimétrique. Un banc de caractérisation spécifique a été mis en place après comparaison des différents appareillages existant sur le marché (achat d'un impédancemètre Autolab). En effet, ce type de mesure électrochimique était complètement nouveau au sein du laboratoire.

Une fois le tracé obtenu, une modélisation est réalisée afin de déterminer le schéma électrique équivalent de la structure. Comme nous le verrons plus bas sur des exemples concrets menés lors de projets avec des collègues biologistes, chimistes ou électrochimistes, ce schéma fait apparaître trois zones distinctes :

- la première représentant l'interface métal / électrolyte (de type RC),
- la seconde pour l'électrolyte à proprement dit (du type résistif voire RC),
- et finalement la troisième, celle d'intérêt pour la détection car c'est celle-ci qui sera modifiée lors de la détection, l'interface électrolyte / électrode fonctionnalisée, où dans ce cas les éléments électriques équivalents peuvent être assez variés suivant la couche de fonctionnalisation utilisée.

Comme explicité précédemment, même si la mesure de spectroscopie d'impédance est un monde nouveau pour tout microtechnologue, l'aspect de détection par variation de schémas électriques équivalents, et plus particulièrement d'éléments électroniques identifiés, a bénéficié des connaissances en électronique de notre équipe. De mon point de vue, il peut déjà apparaître ici, une réelle complémentarité entre l'électrochimiste et l'électronicien pour ce type de détection tant du point de vue microfabrication, fonctionnalisation, mise en place d'un banc de test, mesure et interprétation.

IV - Premières confrontations avec l'impédancemétrie grâce à des microélectrodes intégrées

⇒ **IV - A - Détection du potassium.**

Réalisation technologique

Pour la détection spécifique du potassium (application médicale), nous avons travaillé sur l'intégration de polymères photosensibles et notre choix s'est porté sur le polysiloxane (PSX) pour ses propriétés d'hydrophobie et sa compatibilité avec les ionophores (Fig. 18 et 19). C'est la valinomycine qui a été choisie dans le cas du potassium car elle a la propriété de créer des canaux de conduction en présence de l'ion K^+ . Ces travaux ont été réalisés dans le cadre de la thèse de Benoit TORBIERO et représentaient nos toutes premières investigations en matières de détection grâce à des structures d'électrodes :

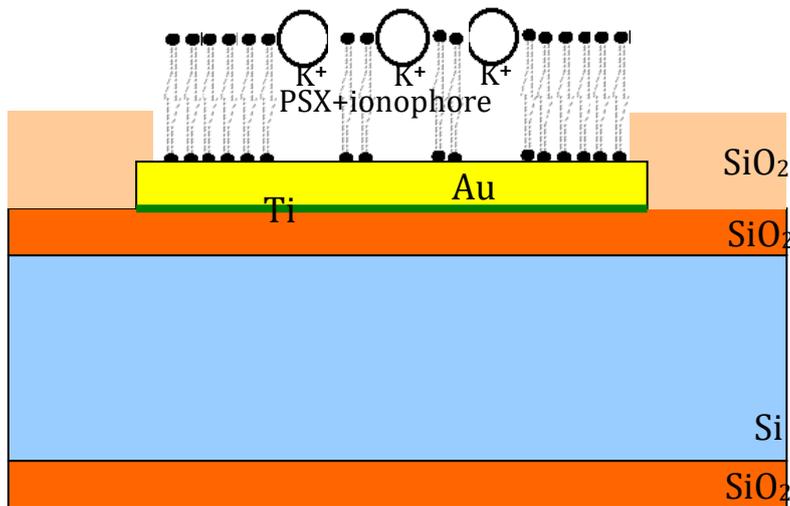


Figure 18 : Représentation schématique d'une électrode au potassium

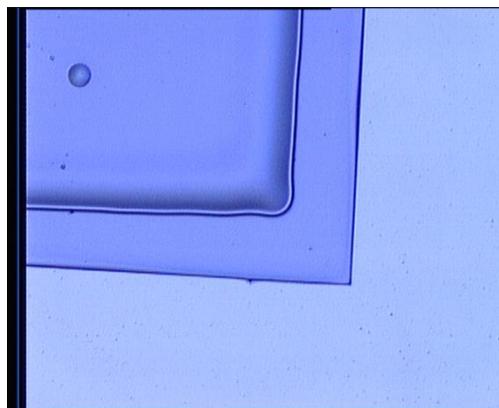


Figure 19 : Motifs en polysiloxane ($e = 40\mu m$)

Caractérisation électrique

Dans un premier temps, une mesure $I(V)$ (Voltamétrie cyclique) permet de déterminer un potentiel pour lequel aucun phénomène électrochimique (oxydo-réduction) n'interférera avec la détection de l'ion potassium (Fig. 20).

Ensuite, nous procédons donc à la caractérisation par spectroscopie d'impédance avec comme paramètres pour les mesures :

- [0,01 Hz ; 1MHz] pour les fréquences
- 30 mV pour la polarisation alternative
- [-1V ; 1V] pour la polarisation continue
- et une gamme de pK [1-7] au niveau de l'électrolyte

Le principe de détection repose ainsi sur la mesure des variations de l'impédance équivalente Z en fonction de la concentration en ions K^+ (Fig. 22).

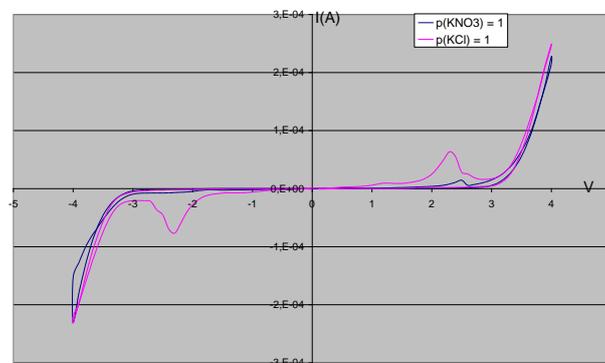


Figure 20 : Courbe de voltammétrie cyclique sur les structures de détection

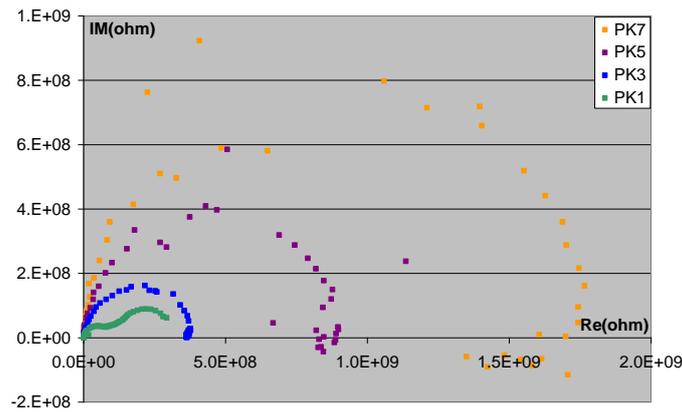


Figure 21 : Courbe de spectroscopie d'impédance pour la détection du potassium.

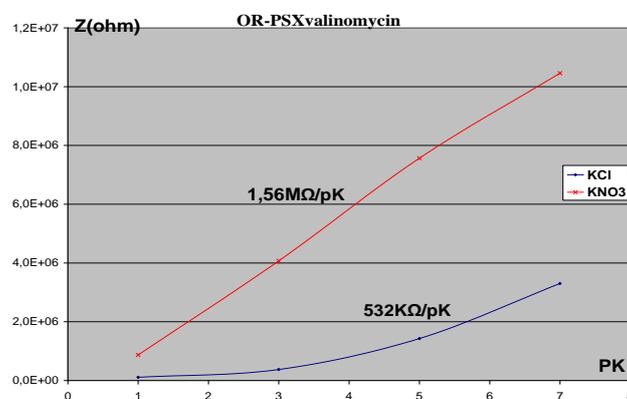


Figure 22 : Sensibilités obtenues pour deux électrolytes différentes

De fortes sensibilités ont été obtenues mais elles dépendent néanmoins de l'ion associé au potassium pour former l'électrolyte (Cl^- ou NO_3^-), celui-ci interférant avec la mesure, surtout pour le cas des nitrates qui vont interagir avec les ionophores également.

Modélisation électrique :

Afin de déterminer quel paramètre physique joue sur les propriétés de détection, une modélisation électrique a été réalisée à partir du système électrochimique. Pour cela, nous avons utilisé le logiciel ZSimWin, associé à l'appareil de mesure Autolab, qui permet de proposer un schéma électronique équivalent aux courbes d'impédancemétrie obtenues :

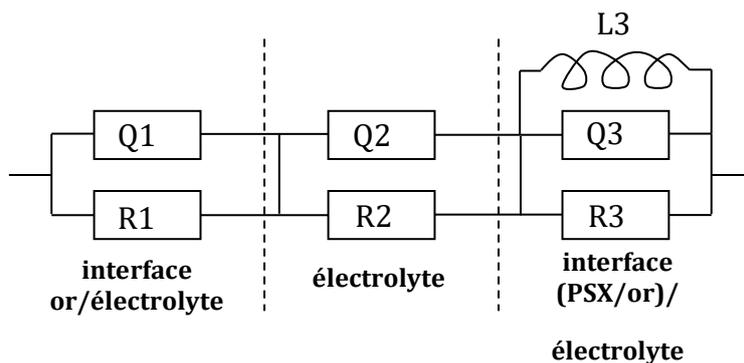


Figure 23 : Schéma électrique équivalent défini grâce au logiciel VSimpWin de notre structure de détection pour le cas du potassium

Une bonne corrélation a été obtenue avec l'expérience (Fig. 24), validant la modification de l'interface (PSX/or)/électrolyte avec la variation de concentration en ion potassium dans l'électrolyte.

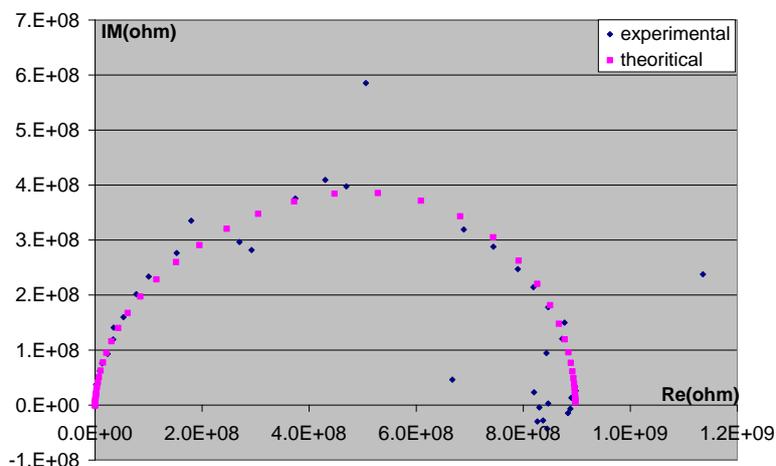


Figure 24 : Fit entre les courbes expérimentale et théorique obtenue grâce au circuit équivalent

Notons que les mesures ont été réalisées dans un milieu saturé en ions non-interférents afin de travailler avec un électrolyte peu résistif.

Ces travaux préliminaires ont permis de démontrer la détection par fonctionnalisation par ionophores et a guidé les améliorations que nous avons apportées par la suite dans nos recherches sur des structures microélectrodes qui vont suivre.

⇒ IV - B - Détection d'ions lourds

Nous avons mis en place une collaboration avec le Laboratoire de Chimie Inorganique (LCI) de l'UPS, pour le développement de microélectrodes pour la détection de l'ion argent Ag^+ dans le cadre d'une application environnementale. Dans ce cas, le développement technologique a porté sur l'optimisation d'un dépôt de SiO_2 (PECVD) présentant de nombreux sites en surface facilitant par la suite le dépôt d'amine, couche sensible pour notre application (Fig. 25). Le lien entre l'amine et l'ion argent est solide et définitif. La modification de la surface du matériau, et le rôle de capteur d'ions métalliques de la monocouche formée, entraînent un changement de l'interface électrode/solution. La caractérisation employée ici est également la spectroscopie d'impédance : l'équipe du LCI était spécialisé sur l'utilisation de caractérisation par microbalance, néanmoins dans notre application ici, les seuils de détection étaient apparus comme non adaptés.

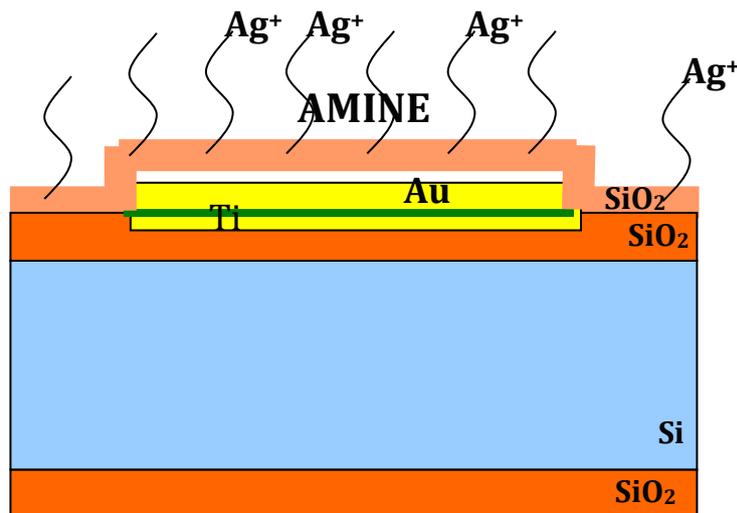


Figure 25 : Schéma de principe de la microélectrode fonctionnalisée pour la détection de l'ion argent

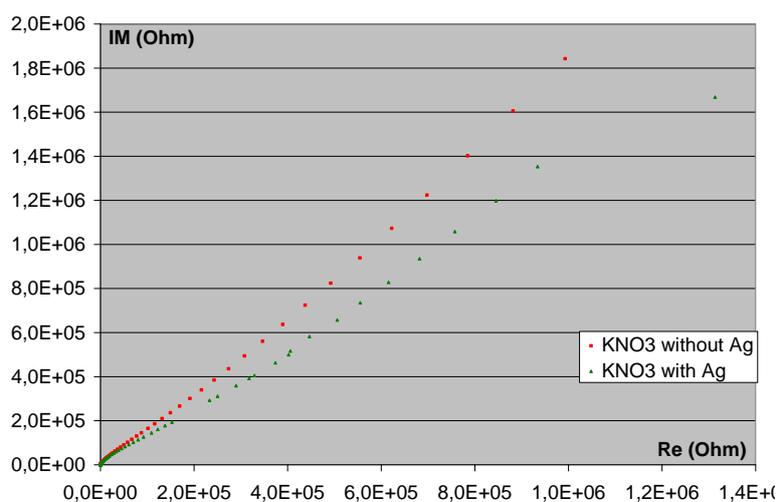


Figure 26 : Courbe de réponse en impédancemétrie en présence ou non de l'ion argent

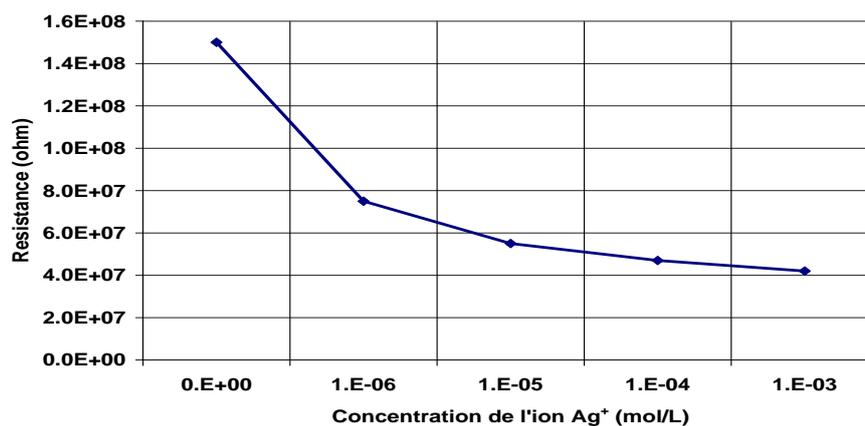


Figure 27 : Courbe de réponse pour différentes concentrations en ion argent (solvant KNO_3)

Au travers de nos structures, nous avons ainsi démontré les capacités de détection de l'ion Ag^+ (Fig. 26 et 27) et les recherches se sont ensuite poursuivies par des travaux de thèse au sein du LCI.

⇒ IV - C - Détection du stress oxydant sur des globules rouges.

Lors d'une agression physique (rayonnements), chimiques (polluants) ou xénobiologiques (infection), la cellule se trouve dans un état de stress oxydant et génère des produits très réactifs tels que les dérivés de l'oxygène, de l'azote ou des radicaux libres. Dans un état de stress oxydant, la perméabilité de la membrane et les flux intra/extra cellulaires sont modifiés. En analysant les produits émis par la cellule, il est possible de différencier un état cellulaire et/ou tissulaire sain d'un état de stress oxydant.

Le but de la collaboration tissée avec l'IRD de la faculté de Pharmacie de Toulouse a été de concevoir un biocapteur cellulaire type microélectrode afin de mesurer globalement la réponse d'une cellule et/ou d'un tissu à un stress oxydant à partir de la mesure d'un signal électrique particulier (spectroscopie d'impédance). Le biocapteur a été élaboré avec des globules rouges subissant un stress microbiologique très important (infection par *Plasmodium falciparum*, l'agent du paludisme) (Fig. 28). Ce biocapteur cellulaire a été mis au point en comparant la réponse électrique aux réponses obtenues avec d'autres méthodes physico-chimiques et biologiques, afin de valider sa réponse et sa spécificité.

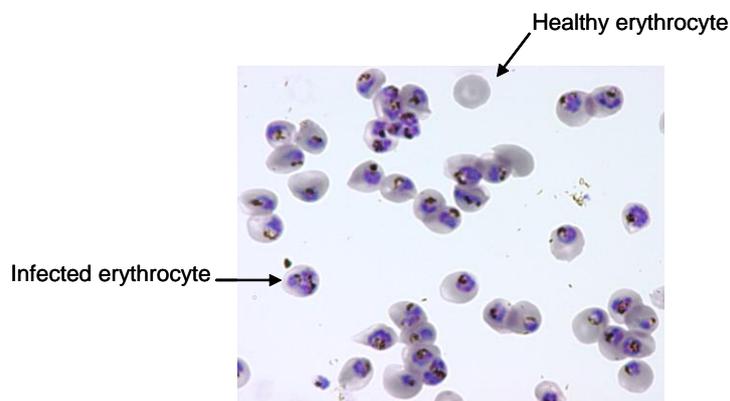


Figure 28 : Photo de globules sains ou parasités

Le travail a consisté en la fabrication d'un biocapteur cellulaire pour la mesure d'une réponse globale liée à une agression biologique. Le choix s'est porté sur des substrats Pyrex avec un dépôt métallique semi-transparent afin de pouvoir opérer à une vérification optique lors du dépôt des globules rouges (Fig. 29). De plus, une cavité en

polysiloxane a été réalisée dans le but, d'une part, d'obtenir une microcuvette (surface de travail bien délimitée) et d'autre part, de profiter des propriétés d'hydrophobie du PSX qui ont permis un dépôt sélectif uniquement dans la cuvette (Fig. 30). La couche sensible choisie, après plusieurs autres essais, est constituée de thiol + polylysine qui permettent de faire adhérer les globules rouges.

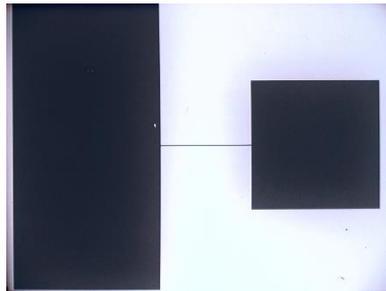


Figure 29 : Microélectrode sur substrat Pyrex

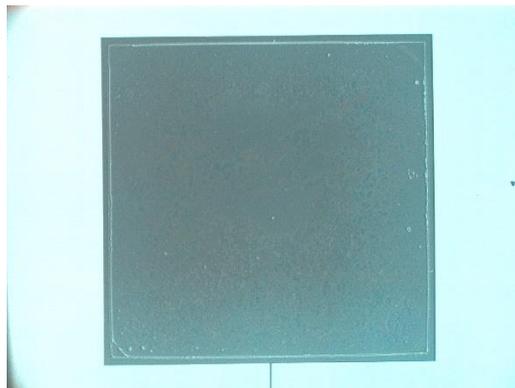


Figure 30 : Cavité en polysiloxane

Puis est intervenue la mesure du signal d'impédance modélisable permettant des études de corrélation avec les signaux physico-chimiques et biologiques liés au stress oxydant (Fig. 31).

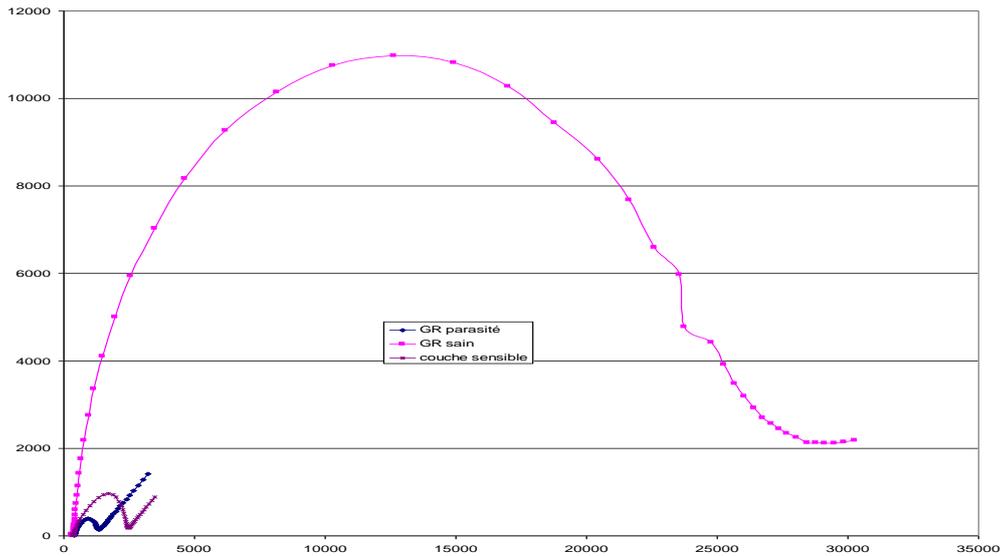


Figure 31 : Réponse impédancemétrique pour des globules sains ou non

Comme pour le cas de la détection de l'ion potassium, a suivi une phase de modélisation par un schéma électrique équivalent afin d'expliquer les phénomènes biochimiques mis en jeu. Il a ainsi été démontré que les variations de caractéristiques étaient dues à une modification des propriétés de l'enveloppe cellulaire qui devenait plus poreuse lorsqu'elle était infectée (résistance équivalente plus faible) couplée à à une augmentation significative de la taille du globule rouge non sain (capacité équivalente augmentée).

L'application se situe dans le domaine de la découverte de nouveaux médicaments, l'aide au diagnostic rapide d'état de stress oxydant et d'applications biomédicales en infectiologie.

En conclusion, ces premiers travaux « exploratoires » concernant l'intégration de capteurs électrochimiques ont permis d'acquérir des connaissances préliminaires dans l'équipe à travers l'utilisation de la spectroscopie d'impédance comme méthode de caractérisation de microcapteurs bioélectrochimiques.

Par rapport à un électronicien pour lequel une couche métallique n'est « qu'un » conducteur d'électrons qui véhiculent son signal, l'électrochimiste s'intéressera de près aux propriétés à

l'interface de la couche métallique. Nous avons donc dû optimiser nos dépôts afin d'obtenir des électrodes métalliques aux propriétés identiques à des électrodes « massives ».

Un autre aspect est la qualité de la passivation qui permet de définir une zone active de détection. La qualité et surtout la quantité du signal étant liées à la surface en interaction avec le milieu, la passivation qui est utilisée pour protéger les pistes métalliques et les bords des électrodes doit être le garantie d'une bonne définition et de tenir dans le temps. Il s'avère de plus que le matériau utilisé ne doit pas interagir avec la solution d'analyse.

D'un point de vue négatif maintenant, ces premiers travaux préliminaires ont été l'objet de tâtonnements. Ils ont mis en avant tout, les limites des microélectroniciens quand ils se confrontent à l'électrochimie. Outre l'aspect d'apprendre un nouveau langage, équivalente à une langue étrangère, nous avons conclu de ces premiers travaux qu'un rapprochement collaboratif fort avec des collègues purement électrochimistes était obligatoire de façon à avancer sereinement dans nos travaux, faisant le lien entre la communauté Capteurs et la communauté Biologiste qui utilise le dispositif final. En interne, nous avons décidé que les futurs recrutements de doctorants et post-doctorants se feraient dans les thématiques bioélectrochimie afin de créer une équipe cohérente qui s'affiche comme étant « MicroCapteurs BioElectroChimiques en Phase Liquide ». Les cloisonnements actuels au CNRS n'ont jamais permis d'intégrer des chercheurs permanents ayant ces compétences en interne et d'un autre côté, les étudiants recrutés par la suite nos thématiques ont enrichi leur CV par le panel « microsysteme » et « microfabrication en salle blanche ».

V - Mode de détection ampérométrique et cellules électrochimique à trois électrodes :

⇒ **V - A - Introduction.**

Dans la communauté des électrochimistes, les religions diffèrent quant aux méthodes à utiliser pour tirer la quintessence de structures à microélectrodes. Evidemment, chaque technique a ses avantages et inconvénients et ses types d'applications. Certains collègues électrochimistes vont privilégier la spectroscopie quand certains diront qu'il n'est pas optimum de pratiquer toute cette gamme de fréquence, lors de la mesure, pour

principalement tirer de la courbe finale un couple « RC » qui sera majoritairement porteur d'informations (dixit un collègue du LGC de Toulouse, dont je tairai le nom. Et merci par la même occasion à Maurice COMTAT de nous avoir prodiguer ses enseignements en électrochimie, pour toute notre équipe, dans les locaux du LAAS !). Ainsi une partie de la communauté privilégiera l'ampérométrie comme méthode de caractérisation. Celle-ci permet d'avoir un large spectre des réactions d'oxydo-réduction qui peuvent intervenir à l'interface d'une électrode de travail dont le choix du matériau aura convenablement été choisi. A noter que ces remarques quant à l'utilisation de l'une ou l'autre des méthodologies de caractérisation en électrochimie pour des structures de microélectrodes émane d'un modeste microélectronicien, simple utilisateur de ces différentes méthodes de mesures...

Après de premiers travaux basés sur la spectroscopie d'impédance, nous nous sommes confrontés aux tracés issus de la voltamétrie cyclique, de la chronoampérométrie, ou de mesure de potentiel à courant nul, ..., entre autre. Ce repositionnement a permis à notre équipe d'avoir une plus large ouverture sur « l'électrochimie », avec la mise en place d'une nouvelle brique technologique : la microcellule électrochimique à trois électrodes intégrées.

⇒ **V - B - Configuration du dispositif électrochimique miniaturisé.**

Pour le cas d'une cellule électrochimique, qui sera utilisée lors de nos projets décrits plus tard dans ce chapitre, et pour une utilisation en ampérométrie, celle-ci est en général composée de trois électrodes : une électrode de travail, une électrode auxiliaire et une électrode de référence. Parfois même, lors de mesure de faibles courants dans la cellule, elle peut se résumer à une structure à deux électrodes : l'électrode auxiliaire étant supprimée. Nous développerons donc ici le cas le plus complexe : le cas d'une structure à trois électrodes

Tous les travaux de miniaturisation de telles cellules ont donné lieu à divers géométries et agencements (Fig. 32). Certaines structures proposent un agencement simple en parallèle (Figure 32, B), dans lequel l'électrode de travail se retrouve plus proche de l'électrode de référence que de l'électrode auxiliaire. L'électrode de travail peut également être disposée entre les deux autres électrodes (Fig. 32, E). D'autres équipes préfèrent un agencement concentrique où l'électrode de travail est le cœur du dispositif, encerclée soit

par l'électrode auxiliaire, soit par l'électrode de référence (Fig. 32, A, C, D et F). Le choix des tailles des électrodes et des espacements entre elles n'est pas toujours bien explicité dans la bibliographie.

Le dispositif proposé par Triroj *et al.* [47] (Fig. 32, C) comprend une ultra-microélectrode de travail en or, une électrode auxiliaire en or et une électrode de référence Ag/AgCl. Cette dernière est positionnée dans un environnement très proche de l'électrode de travail (espacement de 9 μm) pour réduire la chute ohmique liée à l'électrolyte. Ces travaux détaillent la surface de chaque électrode : 9 μm^2 , 585 μm^2 et 675 μm^2 pour l'électrode de travail, l'électrode auxiliaire et l'électrode de référence respectivement. L'équipe de Popovtzer *et al.* [45] a conçu son dispositif avec les mêmes matériaux d'électrodes (Fig. 32, A) mais la notion de microélectrode n'est pas évoquée, les dimensions n'étant pas indiquées [45]. Les éléments mentionnés permettent simplement de comprendre que la cellule électrochimique est agencée dans un disque de 800 μm de rayon. Cette absence de données géométriques et dimensionnelles se retrouve également dans les travaux présentés par Morimoto *et al.* [46]. Ces cellules électrochimiques, certes intégrées, ont des surfaces actives relativement importantes, qui peuvent atteindre des tailles de l'ordre du millimètre [50, 51]. C'est le cas du dispositif de Miyashita *et al.* [48], avec une électrode de travail de 1,35 mm de diamètre (Figure 32, D). Enfin, si les recherches sont davantage axées sur les microélectrodes, elles s'intéressent d'autant plus aux réseaux de microélectrodes, pour les avantages évoqués décrits plus tard dans ce chapitre. Ces microélectrodes ont généralement des dimensions inférieures à 30 μm mais les rapports de tailles et d'espacement entre elles et les électrodes auxiliaires ou les électrodes de référence ne sont pas mentionnés [20, 49]. Des microélectrodes de taille plus petite peuvent être également produites mais nécessitent des techniques moins répandues, comme le FIB (gravure par faisceau d'ions) [52].

Même si l'agencement de ces trois électrodes les unes par rapport aux autres ainsi que leurs surfaces actives divergent d'un auteur à un autre, il existe cependant certaines « règles » qu'il est indispensable de respecter afin de pouvoir faire des observations électrochimiques interprétables.

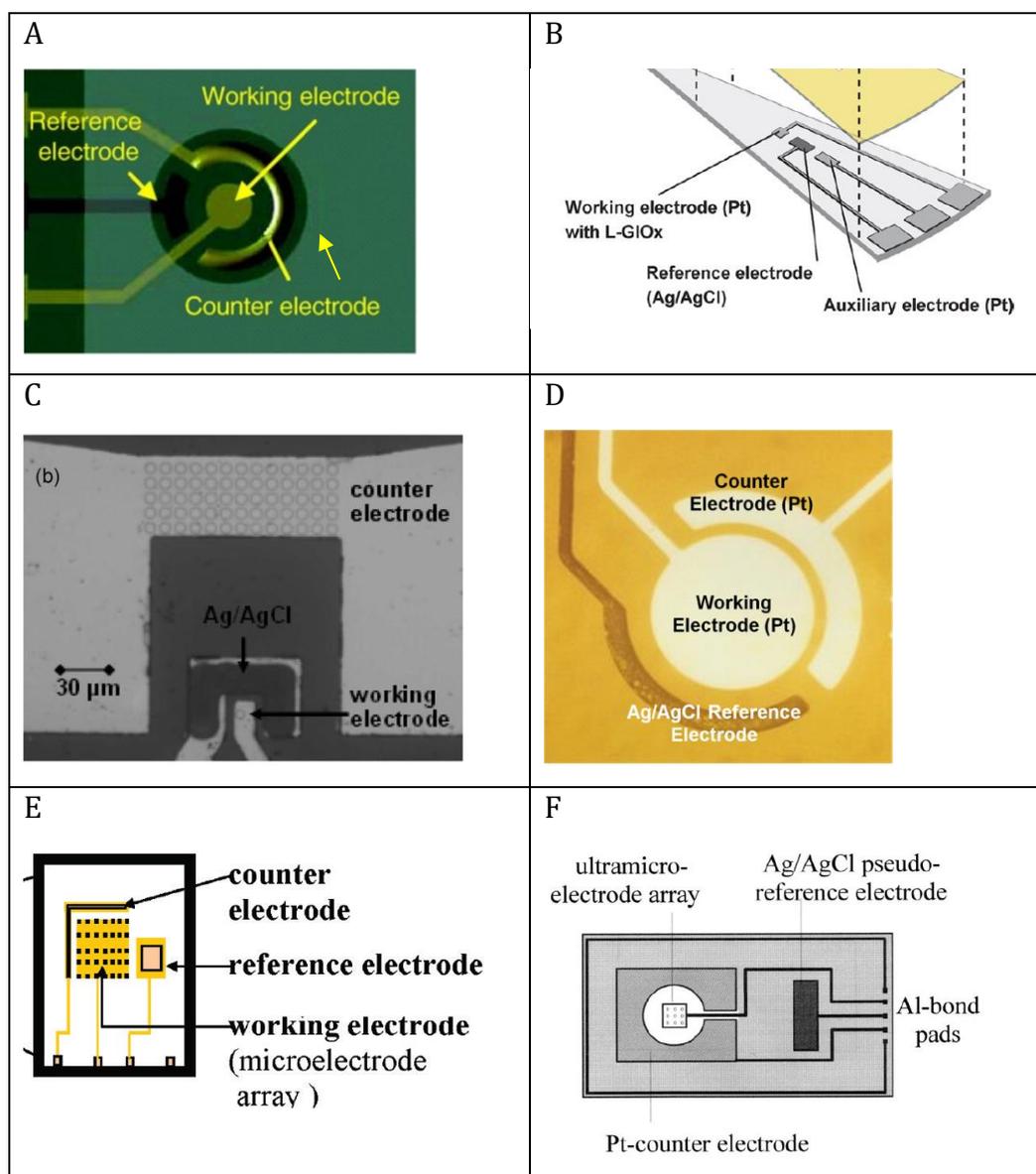


Figure 32 : Exemples d'agencements de cellules électrochimiques miniaturisées composées d'électrodes, de microélectrodes ou de réseaux de microélectrodes : A) cellule électrochimique pour l'analyse d'anticancéreux [45], B) microsystème intégré pour la détection ampérométrique du L-glutamate [46], C) développement d'un réseau de cellules électrochimiques imbriquées dans un réseau de microcanaux [47], D) capteur ampérométrique de glucose pour les urines [48], E) immunocapteur électrochimique [21], F) développement d'un réseau de microélectrodes fabriquées par les technologies silicium, pour la détection du peroxyde d'hydrogène dans les eaux de piscine [49].

La cellule électrochimique est en général constituée de trois électrodes. Il faut pouvoir, d'une part, contrôler le potentiel de l'électrode de travail et, d'autre part, mesurer le courant résultant des réactions qui ont lieu à sa surface. Le potentiel de l'électrode de travail est mesuré par rapport au potentiel de l'électrode de référence. Afin de minimiser la chute ohmique, il est préférable de placer l'électrode de référence au plus proche de l'électrode de travail. Cependant, nous mettons en œuvre des microélectrodes, ce qui implique des courants de très faible intensité (dans la gamme du nanoampère) ; la chute ohmique est par conséquent faible, voire négligeable.

Par ailleurs, l'électrode auxiliaire doit être judicieusement choisie pour que ses propriétés électrochimiques n'affectent pas le comportement de l'électrode de travail, et que les espèces éventuellement produites à sa surface n'interfèrent pas dans les réactions qui ont lieu à l'électrode de travail. Elle est habituellement d'une surface bien plus importante que l'électrode de travail.

Hormis ces deux conditions d'agencement, les géométries des microdispositifs restent très variées en termes de disposition, de taille et d'espacement. Le « design » des cellules miniaturisées n'a pas, à ce jour, donné lieu à des explications ou à une étude comparative.

Cependant, des travaux sur les réseaux de microélectrodes détaillent les espacements entre les microélectrodes de travail et l'agencement les unes par rapport aux autres. Plusieurs travaux sur le traitement théorique du transport des espèces par diffusion peuvent être trouvés dans la bibliographie. Lee *et al.* [53] ont simulé des voltammogrammes cycliques pour un réseau de microélectrodes disques en fonction de la distance inter-électrodes. Des travaux similaires, présentés par Davies *et al.* [54], ont redéfini la théorie autour des profils de diffusion et ont corroboré leurs résultats avec des données expérimentales. Ces études ont permis également de catégoriser, en fonction de la vitesse de balayage, le comportement d'un réseau de microélectrodes (Tableau I-5).

Le profil de diffusion hémisphérique, sans recouvrement des zones de diffusion individuelles, permet d'obtenir le meilleur rapport signal sur bruit. Grâce au modèle proposé, il est possible de prévoir la vitesse de balayage à laquelle le recouvrement des profils de diffusion a lieu. Ce modèle peut être utilisé pour concevoir un réseau de microdisques en fonction des paramètres de fonctionnement et des applications visées, notamment s'il s'agit de déterminer la concentration d'espèces rédox. Plus récemment,

les travaux de Berduque *et al.* [56] ont évalué l'influence de l'espace inter-électrodes, de la géométrie, du nombre et des dimensions des microélectrodes en réseau et ont comparé leurs résultats expérimentaux aux différents modèles existants afin de déterminer une configuration aux performances optimales. Le réseau comprenant la plus petite taille d'électrode (3 μm de diamètre) et une distance inter-électrodes supérieure ou égale à trente-trois fois le diamètre de l'électrode présente les plus importantes densités de courant. Le rapport entre l'espacement des électrodes et leur rayon doit donc être défini correctement pour conserver les avantages d'une microélectrode (profil hémisphérique), considérer la réponse du réseau comme la somme des réponses de toutes les microélectrodes qui le forment et miniaturiser au mieux le système. Cependant, il n'y a pas de consensus sur la valeur optimale de ce ratio [57]. La distance inter-électrode doit être généralement supérieure ou égale à dix fois le diamètre de l'électrode [35].

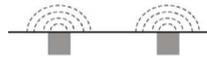
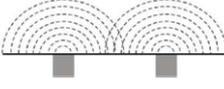
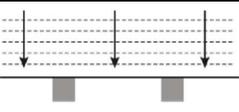
	Diffusion linéaire Petites couches de diffusion individuelles	Diffusion hémisphérique	Recouvrement des couches de diffusion	Diffusion linéaire Recouvrement important des couches de diffusion
				
	$\delta < R_b$	$\delta > R_b$	$\delta > R_b$	$\delta > R_b$
	$\delta < d$	$\delta < d$	$\delta > d$	$\delta \gg d$
Type de réponse	Pic : I_p	Etat stationnaire, palier : I_{lim}	Pic plus ou moins marqué : I_p	Pic : I_p
$I=f(v)$?	Oui $I_p \propto v^{0,5}$	Non $I_{lim} \propto R_b$	Oui -	Oui $I_p \propto v^{0,5}$

Tableau I-5 : Caractéristiques associées aux quatre profils de diffusion pouvant être obtenus avec un réseau de microélectrodes en voltammétries linéaire et cyclique. (δ : épaisseur de la zone de diffusion, R_b : rayon du microdisque, d : distance de séparation centre à centre des microélectrodes, v : vitesse de balayage) [55].

Le profil géométrique de l'électrode a été étudié depuis que les techniques de photolithographie permettent de produire des microélectrodes : l'influence de l'épaisseur d'encastrement et des profils des flancs de la passivation a été détaillée et modélisée par différentes équipes [58 – 60]. Amatore *et al.* [61, 62] ont développé une méthode de simulation des profils de concentration pour une microélectrode disque à fleur, en retrait et en avant de la couche d'isolation. Aguiar *et al.* [57] ont validé expérimentalement ce modèle pour un réseau de microélectrodes en or encastrées. Cependant, les études réalisées avec des microélectrodes issues des microtechnologies effectuent leurs calculs à partir de la définition du courant limite obtenu avec une microélectrode disque plan sans observer d'atténuation du courant liée à cette épaisseur d'encastrement [63]. Si le rapport h/r_d (h =profondeur du puits d'encastrement et r_d =rayon de l'électrode) est inférieur à 0,5 et que l'angle d'encastrement α (angle entre le microdisque plan et le matériau d'isolation) est supérieur ou égal à $3\pi/4$ (Figure 33), l'erreur réalisée en omettant ce dénivelé est évaluée à environ 9% [49].

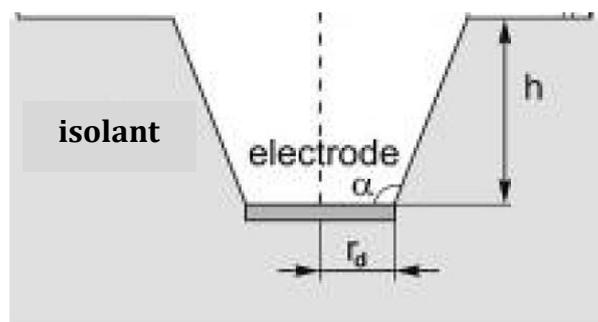


Figure 33 : Profil de l'électrode encastrée

Aujourd'hui, la miniaturisation des cellules n'est pas en soi répandue et il n'y a pas de retour d'expérience sur les tailles et les agencements à employer. De plus, aucun travail n'a porté, à notre connaissance, sur la disposition planaire à l'échelle micrométrique de l'électrode de travail par rapport à l'électrode auxiliaire et à l'électrode de référence.

Par ailleurs, ces différentes études ont présenté les méthodes de fabrication d'un dispositif électrochimique complet à trois électrodes via les microtechnologies. Cependant, à ce jour, peu d'informations ont émergé concernant à la fois les procédés de fabrication et les caractéristiques d'une cellule électrochimique totalement intégrée, avec plus particulièrement des microélectrodes de travail et des matériaux d'électrodes variés.

L'ensemble de ces données est le point de départ de la conception de nos dispositifs. Pour proposer un outil d'analyse performant pour l'étude de milieux complexes, ces différentes géométries ont été prises en compte et retranscrites dans le cadre du cahier de charges des différents projets qui vont maintenant être décrit principalement du point de vue technologique et par validations expérimentales en utilisant l'ampérométrie.

⇒ **V - C - Principes / théorie des mesures ampérométriques et avantages des microcellules électrochimiques dans ce cas d'application.**

Les mesures ampérométriques

Les méthodes ampérométriques exploitent des réactions d'oxydoréduction, qui engendrent, par l'application d'un potentiel spécifique de l'espèce électroactive, des échanges d'électrons entre un métal d'électrode et une solution. Le courant électrique induit par ces réactions chimiques est appelé "courant faradique" et dépend linéairement de la concentration de la cible dans l'analyte. Dans le cas des biocapteurs ampérométriques, les éléments de reconnaissance biologique qui réagissent sélectivement avec l'analyte d'intérêt sont principalement des réactions enzymatiques ou des mécanismes anticorps-antigène (biomolécules) [64]. Historiquement, nous pouvons distinguer trois générations de biocapteurs ampérométriques basés sur des réactions enzymatiques, définies selon les différents mécanismes liés au transport électronique [65]. Les biocapteurs de première génération sont basés sur l'électroactivité du substrat (ou produit) enzymatique. Ceux de deuxième génération utilisent des médiateurs redox, libres ou immobilisés sur la biomolécule. Enfin, la troisième génération est basée sur un principe de transfert électronique direct entre la biomolécule redox et la surface de l'électrode [66] (Figure 1).

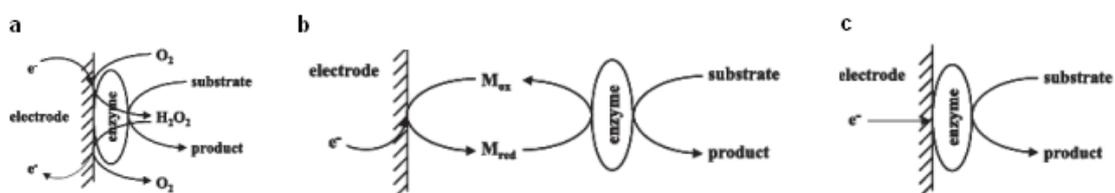
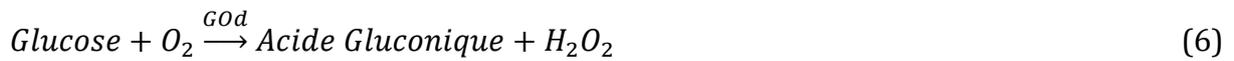
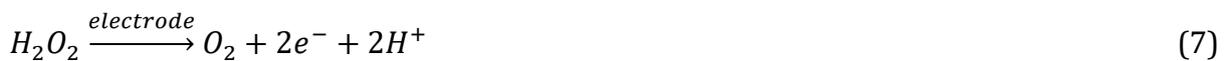


Figure 1 : Principes d'échanges électroniques des différentes générations de biocapteurs enzymatiques: (a) première, (b) deuxième et (c) troisième génération [65]

Afin d'illustrer ces propos, prenons comme exemple le capteur de glucose qui est le biocapteur le plus célèbre. Pour les premières générations, et de manière simplifiée, une réaction d'oxydation, catalysée par une enzyme de type glucose oxydase (GOd) produit du peroxyde hydrogène (H_2O_2) tel que :

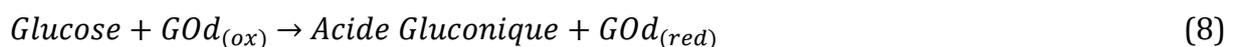


En un second temps, sous l'effet d'un potentiel appliqué à l'électrode, le peroxyde d'hydrogène va s'oxyder à sa surface de la manière suivante :



Ainsi, le signal ampérométrique obtenu est linéairement dépendant de la concentration en glucose [67]. Bien que ce type de capteur soit relativement simple à mettre en œuvre, sa faible sélectivité électrochimique, causée par l'oxydation de diverses espèces présentes dans des fluides biologiques, ainsi que sa dépendance envers l'oxygène, ont contribué à son amélioration et à l'arrivée d'une seconde génération.

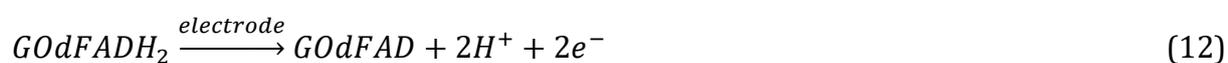
Pour des capteurs de seconde génération, l'oxygène est remplacé par un donneur d'électrons synthétique (médiateur), capable de transporter les électrons de l'enzyme jusqu'à la surface de l'électrode [68]. Les dérivés de ferrocène sont les principaux médiateurs utilisés. La forme oxydée du médiateur réagit avec la forme réduite de l'enzyme, et vice-versa, tel que:



L'oxygène n'étant plus utilisé en tant que co-substrat, sa dépendance envers la réponse du capteur n'est plus de mise. L'oxydation du ferrocène est effectuée à des potentiels plus faibles que pour l'oxygène. À de tels potentiels, les interférences avec les autres espèces oxydables deviennent moindres, ce qui a pour conséquence d'améliorer la sélectivité du capteur. L'inconvénient majeur de cette génération de capteurs est la diffusion du médiateur dans le milieu d'analyse. Sa toxicité n'autorise pas une utilisation *in vivo*. Les travaux effectués en vue de résoudre ce problème ont conduit au développement d'autre

moyens de transporter les électrons du centre de l'enzyme jusqu'à la surface de l'électrode. Des polymères redox hydrophobes [69] voire même des nano-fils [70] permettent ainsi de faciliter le transfert électronique.

Le fonctionnement optimum de ces précédentes techniques consiste en un transfert direct d'électrons, dont le potentiel d'utilisation serait très faible (proche du potentiel redox de l'enzyme elle-même). L'absence de médiateur, qui est l'avantage de ces capteurs, dits de "troisième génération", impliquerait donc une haute sélectivité. Lorsque la glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose, un de ses groupements, la flavine adénine dinucléotide (FAD), est réduit sous la forme FADH₂:



Cependant, il est difficile pour la FADH₂ d'être directement oxydée par la réaction d'électrode car c'est un centre actif qui est "contenu" dans l'enzyme et sa distance jusqu'à l'électrode excède généralement la distance critique de l'effet tunnel. Malgré ce verrou technologique sur cette technique encore très récente, de nombreux travaux sont à l'ouvrage [71].

L'ampérométrie est principalement utilisée dans le but d'étudier des réactions chimiques ou d'analyser des espèces électro-actives (qui ont la possibilité d'échanger un électron dans leur milieu de mesure).

La voltammétrie cyclique

Différentes techniques de voltammétrie peuvent être mises en œuvre pour étudier la réponse d'un système électrochimique soumis à une polarisation : voltammétrie linéaire, cyclique, à vague carrée.... Chacune présente une modulation particulière du potentiel en fonction du temps. Le choix se fait généralement au regard des informations souhaitées : les méthodes impulsionnelles sont très souvent mises en place pour détecter de très faibles concentrations (nanomolaires), leur seuil de détection et leur sensibilité sont améliorés par une minimisation du courant capacitif.

La voltammétrie cyclique est une des plus importantes techniques d'électroanalyse et une des plus largement utilisées. Sa force réside dans la simplicité de mise en œuvre et la richesse des informations collectées pour l'étude de processus rédox. Cette technique consiste à faire varier linéairement avec le temps, le potentiel de l'électrode de travail entre deux bornes de potentiel et de mesurer le courant qui en résulte. Le balayage du potentiel se fait dans un sens puis dans l'autre, définissant un cycle de mesure.

$$E = E_i \pm vt \quad (13)$$

avec v vitesse de balayage du potentiel.

L'allure de ces courbes donne de nombreuses informations cinétiques et mécanistiques. Concernant les informations issues des voltammogrammes, considérons une solution électrolytique contenant une espèce réduite. En balayant le potentiel vers les surtensions anodiques, le réducteur s'oxyde : trois régimes se succèdent, régime d'activation pur, puis régime mixte et enfin régime de diffusion. Au balayage retour, si l'espèce oxydée est capable de se réduire, alors les mêmes phénomènes et observations apparaissent. Si le flux de convection est nul (électrode immobile et non agitation de la solution), la courbe intensité-potentiel présente alors un pic en oxydation et en réduction. En effet, à une électrode immobile (et sans agitation de la solution), la couche de diffusion s'étend avec le temps et la concentration à la surface de l'électrode devient de plus en plus faible. L'intensité diminue après avoir atteint un maximum ce qui se traduit par l'apparition d'un pic et non d'un palier. La différence des potentiels des pics d'oxydation et de réduction donne alors une information sur la réversibilité du système (Fig. 35).

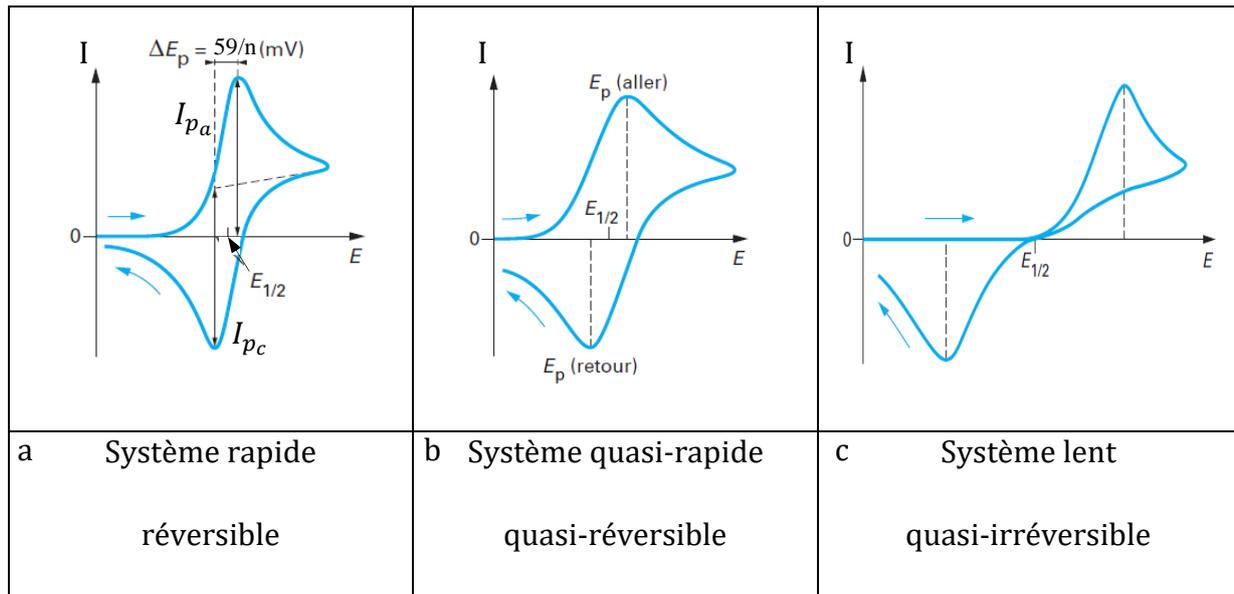


Figure 35 : Allure des voltammogrammes cycliques selon la réversibilité du système [72]

Les avantages liés à l'utilisation d'ultramicroélectrodes

Comme il est clairement établi depuis de nombreuses années, l'usage « d'ultramicroélectrodes », c'est-à-dire de capteurs présentant un diamètre inférieur ou égal à $10\mu\text{m}$, permet de tirer bon nombre d'avantages de sa géométrie et de sa taille :

- Une densité de courant mesurée plus importante à une microélectrode qu'à une électrode plane de taille classique grâce à la composante sphérique de son régime de diffusion,
- Un courant capacitif plus faible et un temps de réponse plus court dus à la taille de son rayon,
- Une diminution de la chute ohmique grâce à des courants faibles et donc la possibilité de travailler en milieu résistif,
- L'analyse de faibles volumes ou de façon très localisée grâce à leurs faibles dimensions,
- La possibilité d'obtenir un courant plus fort en construisant un ensemble de microélectrodes en réseaux en conservant leurs propriétés individuelles.

⇒ V - D - Première étude : Suivi du stress oxydant à la surface de la peau par l'utilisation de microélectrodes – Projet MICASSO

Ce projet de recherche "Microélectrodes chimiques" a été mené en collaboration avec le Laboratoire de Génie Chimique de l'UPS et le CERPER, le Laboratoire de Recherche pour la Peau des Laboratoires Pierre Fabre. Elle a fait l'objet d'un dépôt de projet Région et Madame Céline Christophe a débuté son doctorat début mai 2007 sur le sujet. Cette collaboration réunit des compétences complémentaires en microtechnologie, électrochimie et analyse biochimique.

L'objectif du projet est de concevoir et développer un dispositif multi-électrodes en technologie silicium. Ces capteurs permettront d'évaluer en temps réel l'état d'oxydation global de milieux biologiques complexes et de détecter à la surface de la peau les marqueurs redox associés. Les résultats devaient contribuer à une meilleure connaissance du stress oxydant. Ils permettront à terme d'évaluer directement l'efficacité de protocoles thérapeutiques.

Définition du stress oxydant pour la peau :

Il est aujourd'hui clairement admis que de nombreuses maladies (neurodégénératives, métaboliques, cancers ...) sont associées à des variations de l'état d'oxydoréduction de l'organisme. Ce dérèglement de l'état redox est à l'origine du stress oxydant. Il se caractérise par une production excessive de molécules et de radicaux oxydants très réactifs. Ces espèces réactives engendrent à leur tour la formation de radicaux organiques en chaîne et provoquent des dommages sur les protéines. Les méthodes expérimentales d'étude et d'analyse des effets du stress oxydant sur l'organisme sont diverses. Elles sont en général difficiles à mettre en œuvre, nécessitent un protocole opératoire souvent complexe et impliquent un appareillage onéreux. De plus, elles sont invasives puisqu'elles nécessitent souvent une biopsie du tissu étudié. Enfin, elles fournissent des résultats différés dans le temps qui hypothèquent toute étude dynamique.

Conception/fabrication des microcapteurs sur substrat Si :

Le dispositif analytique doit utiliser des techniques électrochimiques, non invasives et fiables grâce à une méthodologie simple et à une technologie peu onéreuse.

Le procédé analytique repose sur l'emploi d'un réseau de microcapteurs électrochimiques permettant de réaliser des mesures simultanées à haute résolution. L'objectif est de disposer d'outils qui donnent des informations en direct de l'état d'oxydation qui permettent de suivre la dynamique des processus métaboliques et d'enregistrer en temps réel la réponse du milieu biologique à diverses agressions.

Les premières campagnes de mesure avec des électrodes en verre ont montré les limites du mode de fabrication manuelle de ces microélectrodes. Pour remédier à ce problème, un travail consiste à remplacer ce protocole par un procédé de fabrication collective de microélectrodes utilisant les microtechnologies silicium. Ce procédé permet en outre de diversifier la nature du matériau d'électrode de façon à obtenir des données électrochimiques complémentaires. Dans ce cadre, les éléments à appréhender sont :

- l'étude et l'optimisation des procédés d'intégration des couches métalliques propres aux réactions électrochimiques étudiés : or, platine, argent,
- la conception et la réalisation en technologie silicium de procédés de fabrication collective à faible coût, de microélectrodes adaptées à l'analyse de la peau.
- L'objectif in fine est de proposer un réseau de microcapteurs de nature et de fonctionnalité complémentaires sur une surface de l'ordre du cm^2 avec un système d'interfaces de mesure adapté.

Des microcellules électrochimiques (ElecCell) (EltCell) et (Au - Pt - Ag / AgCl) et (Au - Pt - Ag / AgCl) ont été fabriquées sur des substrats de silicium oxydées (épaisseur d'oxyde: $\sim 1 \mu\text{m}$) (Fig. 36). Les différentes couches métalliques minces ont été déposées par évaporation dans des équipements de PVD classiques, et modelées à l'aide du processus lift off de résines photoréticulables en bicouches afin d'améliorer la reproductibilité de la fabrication. Trois procédés de PVD ont été mis en œuvre en série : premièrement, une couche de platine de 200 nm a été déposée sur une sous-couche de titane de 20 nm afin d'assurer l'adhérence du platine sur l'oxyde de silicium, suivie d'une couche d'or à 800 nm et d'une couche d'argent à 400 nm. Ces différentes valeurs d'épaisseur ont été choisies afin d'améliorer les propriétés d'adhérence tout en limitant les défauts technologiques liés aux contraintes mécaniques et aux phénomènes d'interdiffusion des atomes métalliques (Ti, Pt, Au et Ag). En effet, la sous-couche de platine sous la couche finale d'or

permettra d'éviter toute remontée de spots de titane à la surface de l'or, ce qui pourrait s'avérer gênant lors des mesures électrochimiques.

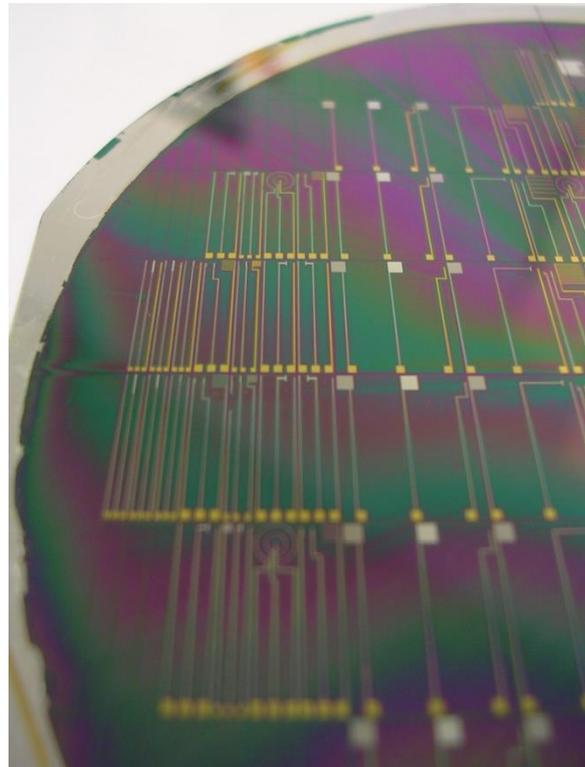


Figure 36 : Photo des microcapteurs électrochimiques sur substrat silicium

Enfin, une couche de passivation biocompatible SU-8 (épaisseur: 1,6 ou 3 μm) a été déposée au niveau du substrat en utilisant les techniques de photolithographie. Ce processus de passivation a été utilisé pour isoler électriquement les différentes couches métalliques et définir avec précision les différentes surfaces actives. Les microélectrodes de travail en or ou en platine ont été définies comme des disques et leur surface électroactive sont d'environ $4,9 \times 10^{-4} \text{ mm}^2$ (diamètre: 25 μm). En revanche, une très grande microélectrode de référence argent / chlorure d'argent ($0,02 \text{ mm}^2$) et une contre-électrode au platine (1 mm^2) ont été fabriquées (Fig. 37).

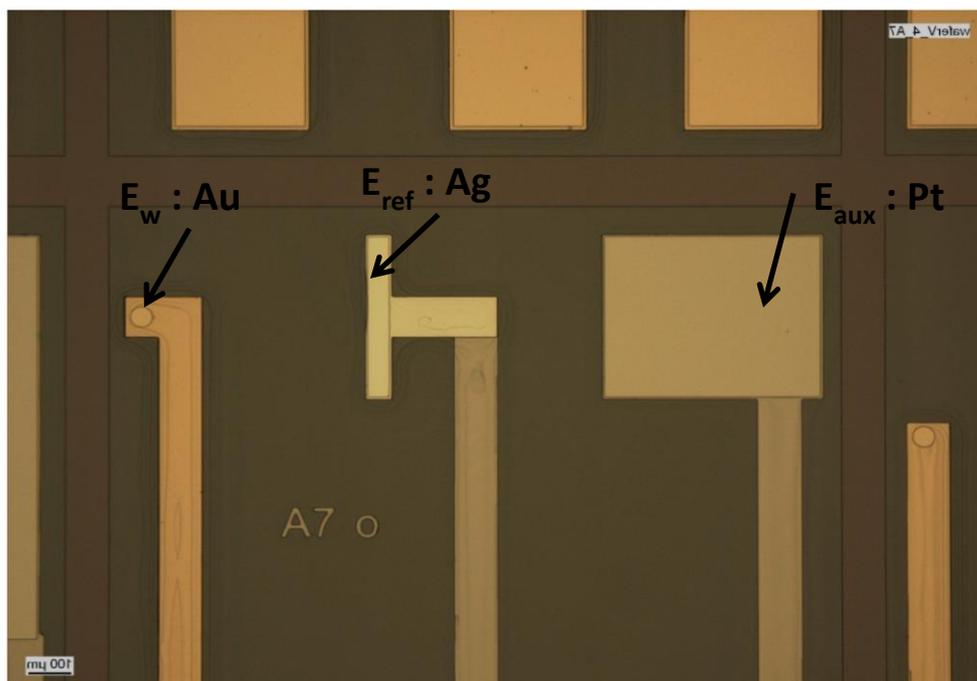


Figure 37 : Photo d'une cellule électrochimique à trois électrodes intégrée sur silicium

Les microdispositifs électrochimiques (Pt - Pt - Ag) et (Au - Pt - Ag) ont ensuite été placés et collés à l'aide d'un glop-top en silicone sur un circuit imprimé. Ensuite intervient l'étape de microsoudure d'un micro-fil qui sera encapsulé avec le reste du microsysteme (figure 38).

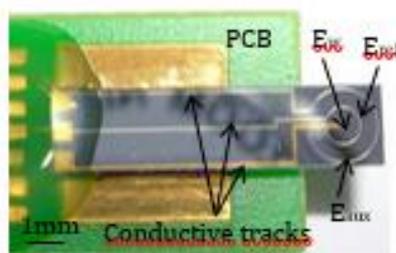


Figure 38 : Microcellule électrochimique reportée sur PCB

Pour chaque microdispositif, la référence Ag/AgCl a finalement été obtenue en oxydant post-process la couche métallique d'argent dans une solution de KCl 0,01 M.

Caractérisation de la filière ElecCell : mesure sur la peau pour la détermination de la capacité antioxydante

Les microcellules électrochimiques (Au - Pt - Ag / AgCl) ont finalement été testées pour une analyse cutanée afin de déterminer la faisabilité de détecter de la capacité globale en antioxydants. Le protocole expérimental était assez simple puisque les microdispositifs sont appliqués directement sur l'avant-bras sans aucun traitement préalable (Fig. 39). Le principe de base est d'utiliser le film hydrolipidique naturel du "stratum corneum" pour garantir le contact électrique entre les microélectrodes de travail, auxiliaire et de référence.

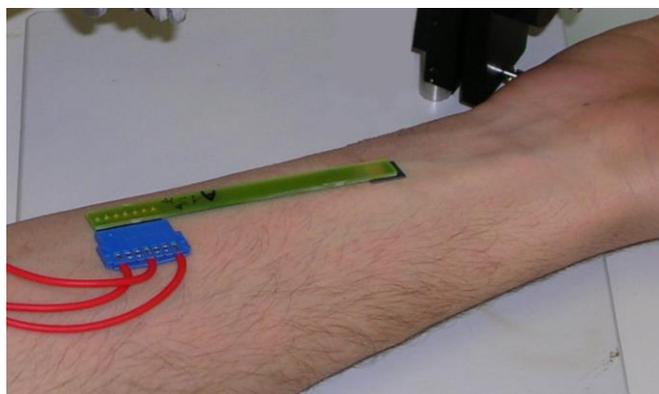


Figure 39 : utilisation d'une microcellule électrochimique pour l'analyse sur la peau

Les microcapteurs dotés d'une couche de passivation SU-8 de $3\mu\text{m}$ d'épaisseur ont d'abord été étudiés. Dans ce cas, aucun signal ampérométrique n'a été mis en évidence sur la peau lors de l'expérience de voltamétrie cyclique. Cependant, dès que quelques gouttelettes de solution tampon phosphate (PBS) de pH 7,0 sont déposées à la surface de la peau, le voltamogramme typique de l'or a été retrouvé. Un tel résultat démontre que le film hydrolipidique n'était pas suffisant pour assurer le contact électrique entre les différentes microélectrodes car son épaisseur est connue pour être d'environ un micron. Afin de supprimer ce problème, étant donné que les microélectrodes sont encastrées, et donc afin d'améliorer le contact électrique à la surface de la peau, l'épaisseur de la couche de SU-8 a dû être diminuée. Ainsi, les microcapteurs ElecCell avec une couche de passivation SU-8 de $1,6\mu\text{m}$ d'épaisseur ont également été utilisés pour l'analyse de la peau par voltampérométrie cyclique (Fig. 40). Dans ce cas, grâce à la diminution de l'épaisseur

de passivation, un bon contact électrique a été obtenu avec le film hydrolipidique. Ainsi, les voltammogrammes obtenus sont typiques des propriétés électrochimiques de la peau. L'oxydation de l'acide ascorbique est à l'origine de la première vague de courant autour de 0,6 V / SCE. Ensuite, la deuxième vague autour de 0,8 V / SCE est liée à l'acide urique, au nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et à la cystéine. La dernière vague autour de 1,2 V / SCE est associée à l'oxydation du glutathion. Enfin, le pic de réduction observé autour de 0,4 V / SCE est dû aux oxydes d'or.

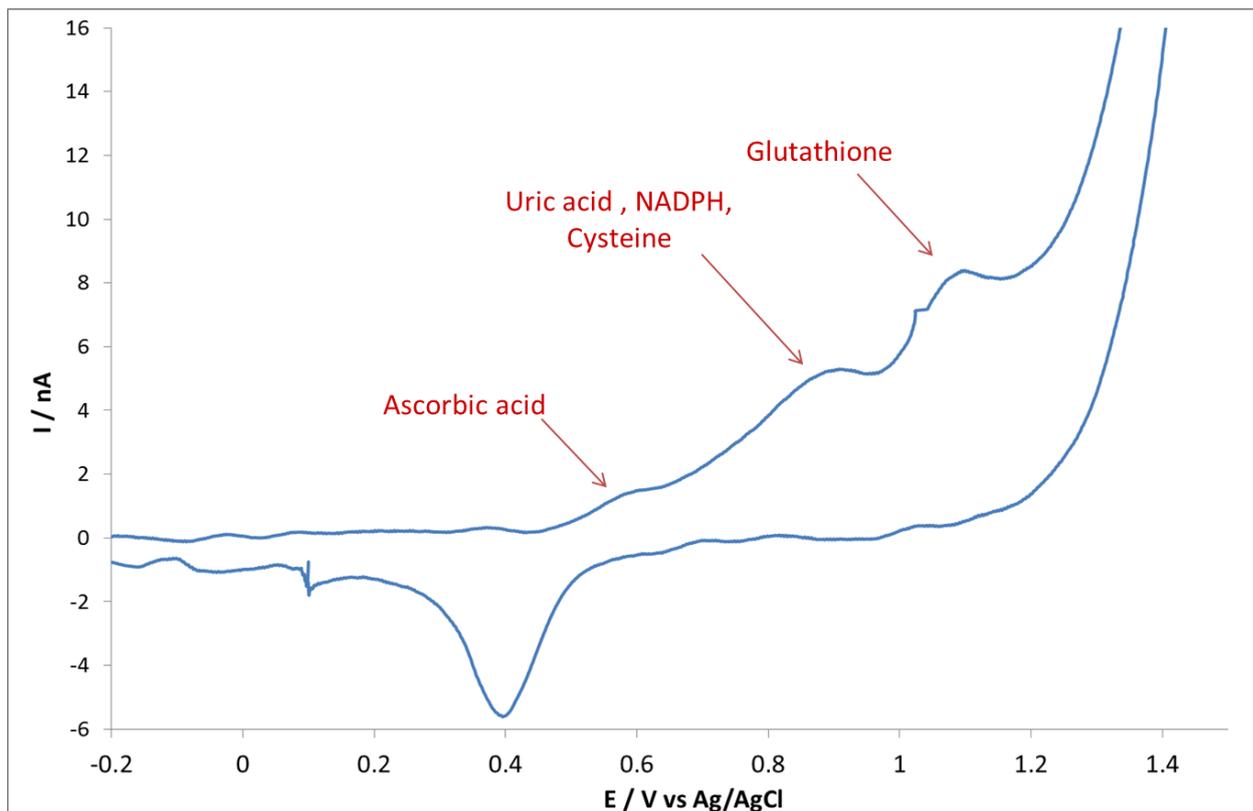


Figure 40 : Voltammogramme pour une microcellule électrochimique à la surface de la peau (vitesse de balayage : 50 mV.s⁻¹)

Au final, en diminuant l'épaisseur de la couche de SU-8 et donc le retrait des microélectrodes à 1,6 μm , le film hydrolipidique cutané a été suffisant pour obtenir un bon contact électrique entre les différentes microélectrodes et nous avons réussi à détecter des espèces antioxydantes différentes sur le plan électrochimique présentes à la surface de la peau.

On peut voir que ce premier projet a fourni d'énormes avancées pour notre thématique dans l'équipe. Les matériaux d'électrode ont été finalisés, leurs signatures électrochimiques validées et enfin leur stabilité vérifiée.

Les premières réalisations de microcellules électrochimiques complètement intégrées sont issus de ces travaux. Nous retrouvons des électrodes de travail avec un choix de matériaux qui sera dicté par sa compatibilité avec les procédés de microfabrication en salle blanche. Nous avons également démontré lors de ce projet qu'il était parfaitement possible d'effectuer des fonctionnalisations post-process à façon, ce qui simplifie énormément le procédé et surtout offre des possibilités « à l'infini » quant aux couches de détection. Par exemple, nous avons au cours de ce même projet électrodéposé du PEDOT sur de l'or ou du platine afin d'améliorer les propriétés de détection de nos microcellules électrochimiques [73]. De plus, nous avons oxydé post-process une couche mince d'argent afin de fournir une pseudo-électrode de référence à notre système, dont la stabilité est bien suffisante eu égard au temps de mesure nécessaire.

Suite à cette thématique, des microcapteurs électrochimiques à trois électrodes (WE/CE/RE) toutes intégrées ont été fiabilisés. Cette brique générique, qui aura demandé trois années d'optimisation lors des travaux de doctorat de Mlle Céline CHRISTOPHE, servira de base aux thématiques déclinées par la suite.

Un point dur émerge néanmoins de ces premiers dispositifs de détection : c'est la mise en œuvre d'une couche de passivation simple à réaliser, bas coût et avec des durées de vie suffisantes quelle que soit l'application, y compris dans des milieux agressifs, la SUB présentée ici étant un organique « fragile » ...

⇒ **V - E – Pour aller plus loin : Meures de nutriment dans le milieu marin –
Projet ANESIS**

Contexte du Projet

La réalisation d'observatoires in situ océaniques autonomes et multifonctionnels est l'enjeu du 21ème siècle en océanographie. Elle permettra d'acquérir un grand nombre de données à faible coût et d'accéder à la variabilité des phénomènes océaniques en couvrant de larges échelles spatio-temporelles, de la haute fréquence à l'échelle interannuelle voire décennale, et de la submésoséchelle à l'échelle d'un bassin océanique, et donc d'apporter

des éléments de réponse aux enjeux climatiques. La compréhension de l'évolution du climat de notre planète qui dépend fortement de l'océan, requiert une surveillance à long terme de l'océan côtier et hauturier. Acidification, réchauffement et désoxygénation des océans (<http://www.eur-oceans.eu/conf-oxygen>) apparaissent comme des problèmes majeurs ayant de sévères impacts sur la santé des écosystèmes marins et sur les grands cycles biogéochimiques du carbone, de l'azote, du phosphore, de la silice,... Ce monitoring climatique nécessite une instrumentation biogéochimique *in situ*, autonome, fiable, précise, opérationnelle sur de longues durées (~3 mois) en pression (jusque 2000 m de profondeur) et peu demandeuse en énergie. Les réseaux de plateformes autonomes (flotteurs lagrangiens ARGO, gliders, etc..) équipées de capteurs chimiques et/ou physiques constituent la solution pour résoudre le problème criant de sous échantillonnage de l'océan côtier et hauturier.

Le défi de ce projet est d'ensemencer l'océan global avec de capteurs de sels nutritifs. Les sels nutritifs (nitrate (NO_3^-), phosphate (PO_4^{3-}), silicate (SiO_4^{4-})) font partie des traceurs océaniques. Leur connaissance permet d'évaluer le mélange des masses d'eaux océaniques et de déterminer leur origine. Il est également possible, après déconvolution, d'obtenir une information sur l'activité biologique du milieu. Le suivi de ces traceurs dans le temps permet de déterminer si une masse d'eau a évolué (flux diminué ou augmenté...) et permet ainsi de déterminer une tendance liée au réchauffement climatique. Ces données introduites dans des modèles doivent ainsi contribuer à la prédiction de l'évolution climatique des années à venir et au suivi du cycle du carbone dans l'océan.

La détection électrochimique pour la mesure de la concentration des silicates et des phosphates est la méthode chimique la mieux adaptée pour aller vers la miniaturisation, la flexibilité, la réduction du temps de réponse, la diminution de la consommation en énergie et la portabilité de ces capteurs de sels nutritifs en s'affranchissant de l'ajout de réactifs [74, 75] et de calibration [76].

L'objectif à terme est d'implanter ces capteurs sur des mouillages fixes, des véhicules autonomes tels que les profileurs ARGO ou les Gliders, des ferry-box ou tous autres supports submersibles possibles. Les capteurs devront être capables de mesurer en continu pendant plusieurs mois, les sels nutritifs (silicates et phosphates) de 0 à 3000 mètres de profondeur, pour des températures d'eaux comprises entre $-2\text{ }^\circ\text{C}$ et $+30\text{ }^\circ\text{C}$ et des salinités de 33 à 40.

Ces capteurs pourraient également être adaptés aux eaux douces et continentales pour des applications de traitement d'eaux usées (boues) par exemple (intérêt de Véolia Environnement).

Mode de détection pour les silicates

Ce projet a pour principaux objectifs de développer et de valider des microcapteurs chimiques in situ pour l'analyse en continu des concentrations de composés ayant un impact sur le changement global et de la spéciation dynamique d'éléments présents à l'état de traces. Il s'oriente autour de l'analyse des nutriments impliqués dans la croissance du phytoplancton (milieu océanique, plus particulièrement l'analyse des silicates).

La mesure électrochimique des silicates en milieu marin est réalisée par voltammétrie cyclique suite à la formation en milieu acide d'un complexe silicomolybdique électroactif. Cette méthode permet d'atteindre des gammes de concentrations classiquement rencontrées en milieu marin s'échelonnant entre 0,1 et 140 μM . La partie innovante de ce développement concerne les mesures de concentration sans apport de réactifs. Pour cela, une électrode de molybdène est ajoutée dans la cellule de mesure permettant, suite à son oxydation, de produire les molybdates et les protons nécessaires à la formation du complexe silicomolybdique. De la même manière, un second défi a été relevé en intégrant dans la cellule de mesure une autre électrode de travail ayant une taille de surface électroactive différente. En mesurant successivement le courant avec ces deux électrodes et en résolvant les équations de diffusion correspondantes, cette méthode permet d'atteindre la concentration en silicate dans le milieu, sans courbe d'étalonnage.

Réalisation microtechnologique

La miniaturisation de ce système électrochimique comportant cinq électrodes est réalisée en technologie silicium (Fig. 41). Les matériaux d'électrodes et leur mise en œuvre reprennent les fondements de la brique technologique développée lors du projet précédent MICASSO. Nous retrouvons des électrodes de travail en or, ainsi qu'un large contre électrode en platine et une pseudo-électrode de référence en argent, elle aussi de forme rectangulaire (Fig. 41).

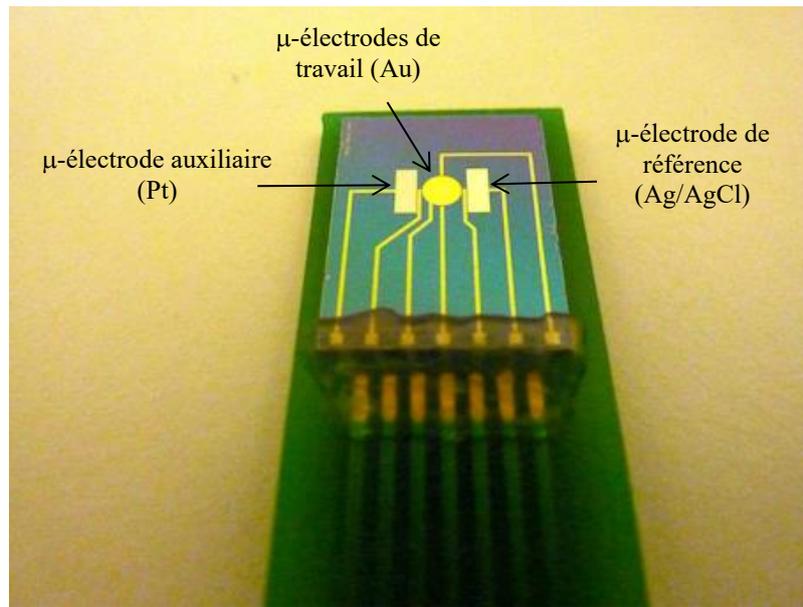


Figure 41 : Microcapteurs reporté sur PCB pour la mesure des silicates

Pour ce type d'application en milieu marin corrosif, une couche de passivation inorganique spécifique a été développée [77]. Il s'agit d'une couche de nitrure de silicium déposée par ICP-PECVD à basse température ($< 100^{\circ}\text{C}$). Nous avons développé un procédé innovant de modelage de résine photosensible en forme de T (Fi. 42), qui permet d'effectuer un procédé de lift off même si le mode de dépôt est conforme [Réf], ce qui garantit l'excellente qualité de passivation de nos microcellules électrochimiques en terme de durée de vie (6 mois de fonctionnement en eau de mer démontré ici). Les premiers microdispositifs testés pour cette application ayant une couche de passivation en SU8 ont montré une durée de vie très limitée en milieu marin, due au décollement très précoce de cette couche organique.

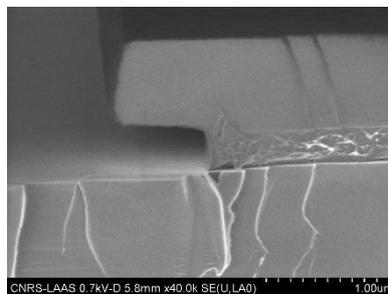


Figure 42 : Bicouche de photorésines en forme de T pour le dépôt de nitrure de silicium en ICPECVD

Intégration et tests

Afin de réaliser les mesures « de paillasse », l'ensemble des manipulations a été réalisé avec la cuve de mesures modifiée et adaptée pour les microdispositifs du LAAS (Fig 43).



Figure 43 : Cuve de mesure avec microcapteur inséré

De premiers résultats encourageants ont été obtenus avec nos microdispositifs (fig. 44). Ils démontrent la détection du complexe silicomolybdique pour la détection de l'ion silicate SiO_4^{4-} pour les analyses de nutriments dans les eaux marines.

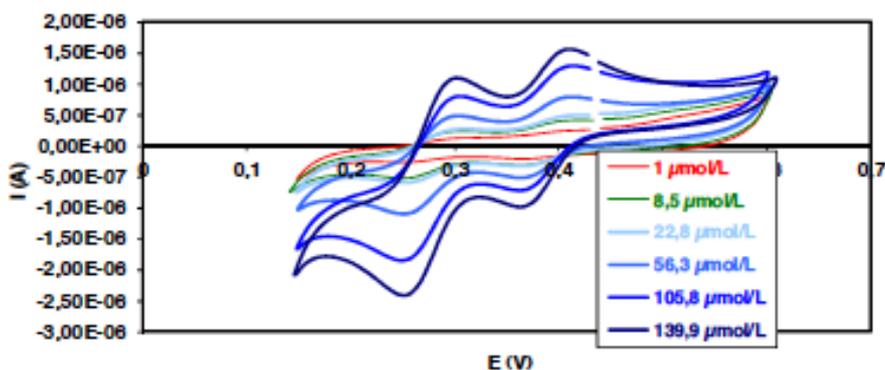


Figure 41 : Voltammogrammes pour différentes concentrations de complexe silicomolybdique (vitesse de balayage 100mV/s)

Néanmoins, le manque de reproductibilité des résultats obtenus n'a pas permis d'aboutir à l'intégration des capteurs sur des véhicules sous-marins et notamment sur des flotteurs ARGO de type PROVOR/ARVOR. La trop faible tenue mécanique de la couche de

passivation sur l'or a été mise en cause dans le cas de mesures en milieux corrosifs. Ces nombreux travaux ont été réalisés dans le cadre du post-doctorat d'Emilie Vanhove.

Ces travaux, même s'ils ne sont pas tout à fait aboutis par rapport à la finalité qui était de les intégrer sur des véhicules marins de façon autonome, ont permis dans notre thématique de largement avancer sur la fiabilité de nos microdispositifs. En effet, grâce à l'acquisition dans notre salle blanche d'un bâti de dépôt ICP-PECVD, nous avons pu développer une nouvelle couche de passivation : le nitrure de silicium "base température" qui peut être modelé par lift off, donc en évitant toutes procédures (RIE, nettoyage plasma puissant, etc...) qui pourraient endommager les propriétés des couches sous-jacentes, comme l'argent qui s'est avéré relativement fragile et dégradé de façon définitive dans certains cas.

Outre le fait que le Si_3N_4 n'a aucune activité électrochimique qui pourrait troubler nos mesures lors de détection, sa longue durée de vie nous a fait abandonner définitivement l'utilisation de la résine SU8, qui plus est, est relativement onéreuse...

Notons ici que le principal problème rencontré a été la tenue mécanique de la couche de passivation sur l'or. Même si cela n'est pas réellement une surprise pour celui qui travaille à la mise en œuvre de ce matériau pour la microélectronique.

Nous nous sommes orientés, à la suite de ce projet, vers des électrodes de travail en platine, autant que possible. L'utilisation d'une électrode de travail en or peut toujours se faire en électrodéposant de l'or (mésoporeux par exemple pour augmenter les propriétés de détection) en post-process, directement sur une base de film mince en platine...

⇒ **V - F - Vers le Lab-On-Chip : Développement d'un laboratoire sur puce pour la mesure de polluants dans l'eau par le suivi de changements physiologiques de biocapteurs type microalgues - Projet DOLFIN**

Contexte

Ces travaux ont tout d'abord été initié par une collaboration via le Fonds France Canada pour la Recherche (FFCR) sur lequel nous avons obtenu des fonds de fonctionnement et surtout une bourse de thèse internationale (thèse d'Aliki TSOPELA). Le laboratoire partenaire était l'Université du Québec à Montréal (UQAM) situé dans la ville de Montréal. Nous avons travaillé avec Ricardo IZQUIERDO et Philippe JUNEAU, respectivement microtechnologue sur les composants organiques et écotoxicologue.

Cette première collaboration aux fonds modestes a permis, le démarrage de la thématique avec l'obtention de premiers résultats sans lesquels la soumission à des appels d'offre de plus grande ampleur est (toujours...) compliquée. S'en est ainsi suivi une année de CRCT (Congé pour Recherches ou Conversion s Thématiques) en 2012 qui m'a permis d'effectuer des missions longues à Montréal et l'acceptation d'un financement ANR Jeune Chercheur entre 2013 et 2017. Nous avons pu ainsi financer une post-doctorante (Fadhila SEKLI) sur une période de 18 mois (2016-2017).

Problématique

L'évaluation de la qualité de l'eau suscite un vif intérêt depuis quelques années, car il est impératif de préserver les sources d'eau douce telles que les lacs, les rivières, les réservoirs d'eau et les eaux souterraines. Plusieurs facteurs peuvent être responsables de la dégradation de la qualité de l'eau, tels que la présence de métaux lourds, de contaminants organiques, de micro-organismes pathogènes ainsi qu'un excès d'éléments nutritifs conduisant à l'eutrophisation. Un intérêt particulier a été mis sur la détection des pesticides en raison de leur nombre croissant mais aussi l'absence de législation pour leur application correcte.

Les herbicides représentent une catégorie de pesticides utilisés pour protéger les cultures et les zones non cultivées et pour empêcher la croissance de mauvaises herbes indésirables. Les herbicides peuvent facilement pénétrer dans le sol, être transportés

dans les rivières par des voies souterraines et souvent détectés dans différents plans d'eau tels que des lacs et des rivières. Le diuron ou 3- (3,4-dichlorophényl) -1,1-diméthylurée est un herbicide à base d'urée largement utilisé pour le contrôle total et non sélectif de la végétation [78]. Il est principalement utilisé sur des zones non cultivées, dans des canaux d'irrigation ou de drainage, mais a également trouvé des applications dans les peintures pour protéger des encrassements. Selon des enquêtes menées, le Diuron a été trouvé dans 70% des rivières européennes et figure également parmi les principaux contaminants de l'eau pour les agences australiennes, canadiennes et américaines, ce qui représente une menace considérable pour les microorganismes aquatiques.

La détermination et la détection des herbicides sont le plus souvent effectuées en laboratoire. Les méthodes classiques incluent des techniques instrumentales avancées telles que la chromatographie en phase gazeuse et liquide couplée à différentes techniques de détection telles que la spectrométrie de masse, la chimiluminescence ou la détection électrochimique. Ces techniques sont très sensibles, sélectives et incluent des protocoles contrôlés et validés. Cependant, il est toujours essentiel de répondre au besoin sans cesse croissant de systèmes appropriés pour une analyse rapide sur site. Dans ce cadre, les biocapteurs sont des dispositifs de détection analytique qui convertissent un phénomène biochimique en un signal détectable et mesurable, qui peut être amplifié et traité. Ces dispositifs répondent aux exigences d'une application nécessitant un système portable de détection des coûts à faible coût, fournissant une indication précoce en triant les échantillons devant être analysés plus en détail au moyen de techniques classiques. Les biocapteurs sont constitués de deux parties principales: l'élément de détection biologique, le biorécepteur, et le transducteur physique.

Afin de déterminer l'élément de détection biologique et le transducteur physique à utiliser pour la détection des herbicides, il est essentiel d'étudier le mode d'action de chaque herbicide sur la végétation ciblée. Ils peuvent inhiber la croissance cellulaire, la fluorescence et la photosynthèse en fonction de leur structure moléculaire et de leur site d'action [79]. Plus particulièrement, le Diuron, comme 50% des herbicides utilisés aujourd'hui, inhibe la photosynthèse en agissant sur les systèmes vitaux de l'appareil photosynthétique. Comme indiqué par Davison, étant donné que la physiologie des algues ressemble à celle de la végétation ciblée, les microalgues sont directement affectées par les herbicides [80]. Ils peuvent donc être utilisés avec succès comme éléments de reconnaissance biologique parmi les biocapteurs aux herbicides [81]. En outre, ils

intègrent plusieurs autres avantages liés à l'utilisation de cellules entières, tels que leur robustesse, leur stabilité ainsi que les procédures simples liées à leur culture, leur isolement et leur manipulation [82]. D'après des études écotoxicologiques précédemment rapportées sur le suivi de l'effet des herbicides sur les organismes vivants [83], *Chlamydomonas reinhardtii*, une microalgue sauvage, a été sélectionnée comme élément de reconnaissance biologique car elle a été étudiée et caractérisée de manière approfondie.

Au final, la présence de l'herbicide Diuron a un impact visible sur la production d'oxygène photosynthétique et sur la fluorescence des algues émises. La majorité des biocapteurs de microalgues qui visent à détecter le Diuron reposent donc soit sur la surveillance de la fluorescence, soit sur la production photosynthétique d'oxygène [81]. Ces deux approches sont des alternatives efficaces à la méthode conventionnelle qui est le test de croissance standard, où l'inhibition de la croissance des algues est mesurée [84]. En fait, bien que cette méthode donne de bons résultats en termes de limite de détection et de sensibilité, une longue durée de dosage est un problème important lorsque des résultats rapides sont souhaités. En ce qui concerne les biocapteurs à fluorescence, ils reposent sur un système de transduction optique permettant de détecter les photons émis par les algues, tandis que la transduction pour la surveillance de l'oxygène est réalisée au moyen de mesures électrochimiques.

Il est démontré dans la littérature que les biocapteurs à base de fluorescence utilisés pour la détection de Diuron ont souvent des performances élevées avec des limites de détection basses [85]. Cependant, ils exigent souvent des temps de stabilisation élevés et ne peuvent être efficaces que lorsque des échantillons optiquement clairs et non troubles sont examinés [86]. Par conséquent, un biocapteur électrochimique complémentaire peut être bénéfique pour la détermination du niveau de pollution, car ce type de capteur peut donner des systèmes solides et stables, faciles à miniaturiser et simples à utiliser.

Parmi les travaux expérimentaux antérieurs basés sur l'activité photosynthétique des algues en tant qu'indicateur de la présence de Diuron, la surveillance ampérométrique est rapportée à plusieurs reprises comme technique de détection [87, 88]. L'effet inhibiteur sur l'activité photosynthétique des algues est évalué en contrôlant électrochimiquement l'oxygène produit par la photosynthèse et en estimant la concentration inhibant 50% de l'activité (CI50).

Objectif

Le but de cette étude est de développer un « laboratoire sur puce » (LOC) avec des capteurs électrochimiques et à fluorescence intégrés permettant une détection double complémentaire. Le projet spécifiquement présenté ici, consiste donc au développement du système de détection électrochimique intégré sur une plateforme fluïdique pour la détection de substances toxiques basée sur la physiologie des algues. Nous nous focaliserons ici sur la partie détection électrochimique, en rapport avec mon travail personnel, le côté optique ayant été élaboré et caractérisé par nos collègues du LAAS (Isabelle SEGUY, Eléna BEDEL et Véronique BARDINAL).

Le système utilise de petites quantités d'échantillons en raison de l'incorporation de structures microfluidiques, et est simple à utiliser pour les mesures sur site. Le système électrochimique à trois électrodes, intégrant un dépôt de noir de platine (Pt-BI) à ultramicroélectrodes (UME), peut effectivement suivre les modifications des taux de production d'oxygène photosynthétiques dues aux polluants (Fig. 42). La conception du dispositif électrochimique est compatible avec la technologie optique afin d'intégrer de plus la source de lumière d'excitation pour la photosynthèse et la détection de fluorescence, sur le même substrat.

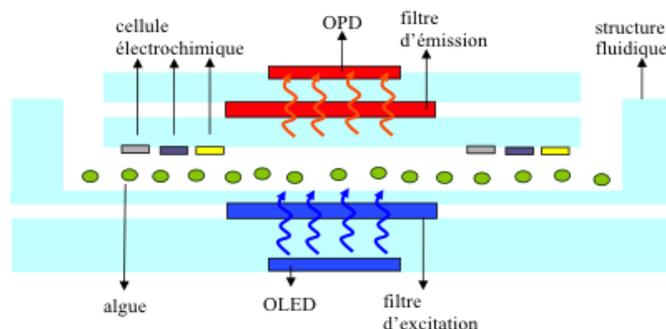


Figure 42 : plateforme fluïdique instrumentée.

Le but principal du projet est de démontrer la pertinence d'une plateforme multicapteur générique couplant les principes de l'électrochimie et de l'optoélectronique autour d'une structure microfluidique permettant des mesures simples et rapides in situ pour des applications environnementales. Ce projet constitue donc une approche pluridisciplinaire

faisant appel à la chimie, la physique, la biologie, l'ingénierie des microsystèmes dans le but de fournir un microsystème complet et miniaturisé pour la détection de polluants.

L'association de la multi-détection utilisant plusieurs espèces différentes d'algues ou de cyanobactéries pourrait, d'une part, augmenter la fiabilité du test sur le plan qualitatif en augmentant la liste de polluants détectés, et, d'autre part, obtenir un test sélectif sur les catégories de polluant présents dans l'eau. En effet, chaque espèce d'algue possède une morphologie et une physiologie propre et donc leur sensibilité aux polluants diffère. Une analyse approfondie des polluants présents serait effectuée dans un second temps en laboratoire, cette approche permettant une diminution significative des coûts d'analyse de l'eau, car seuls les échantillons toxiques seraient analysés de façon complète par des laboratoires spécialisés.

Réalisation technologique

La plate-forme LOC considérée ici consiste en des chambres fluidiques intégrant des capteurs électrochimiques (*in situ*) et des chambres dédiées à la détection optique à fluorescence avec des dispositifs optiques collés des deux côtés de la puce. Deux générations de LOC ont été réalisées au cours de ce projet.

La première génération de LOC (Fig. 43) a été optimisée et réalisée lors des travaux de doctorat d'A. TSOPELA.

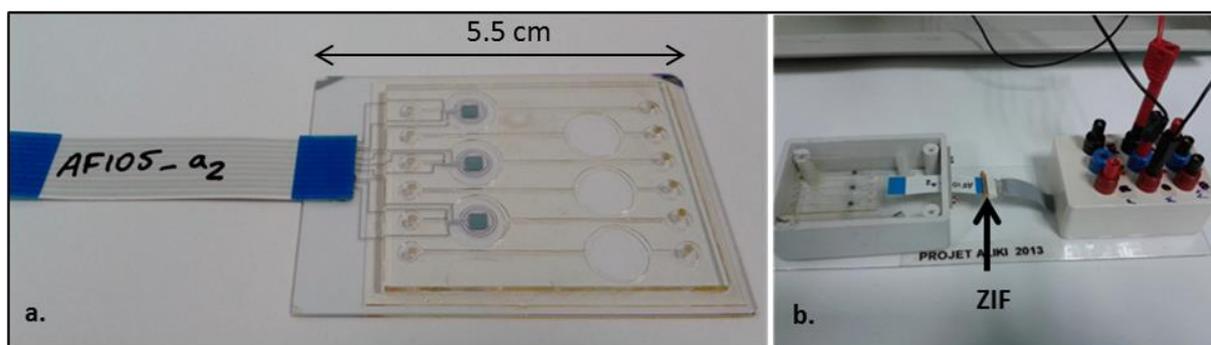


Figure 43 : LOC réalisé sur substrat verre ;

a) avec la connexion électrique Flex, b) connecté à l'appareillage de mesure

Pour commencer le processus de fabrication du LOC, les substrats de verre sont traités avec un plasma d'oxygène (800 W, 15 min) pour améliorer l'adhésion du métal. L'élaboration des microcellules électrochimiques à trois électrodes (ElecCell) a été établie comme suit : (i) pseudo-électrode de référence - dépôt PVD de Ti/Pt/Ag suivi d'une oxydation du film mince d'argent post-process pour former le film Ag/AgCl

(ii) contre-électrode - dépôt de Ti/Pt,

(iii) électrodes de travail - pour la détection de O_2 , une fonctionnalisation Ti/Pt avec électro-dépôt de noir de platine Pt-BI (Black Platine) est utilisé afin d'obtenir une couche nanostructurée améliorant la surface de collection et de bénéficier de propriétés catalytiques accrues (Fig. 44) [89].

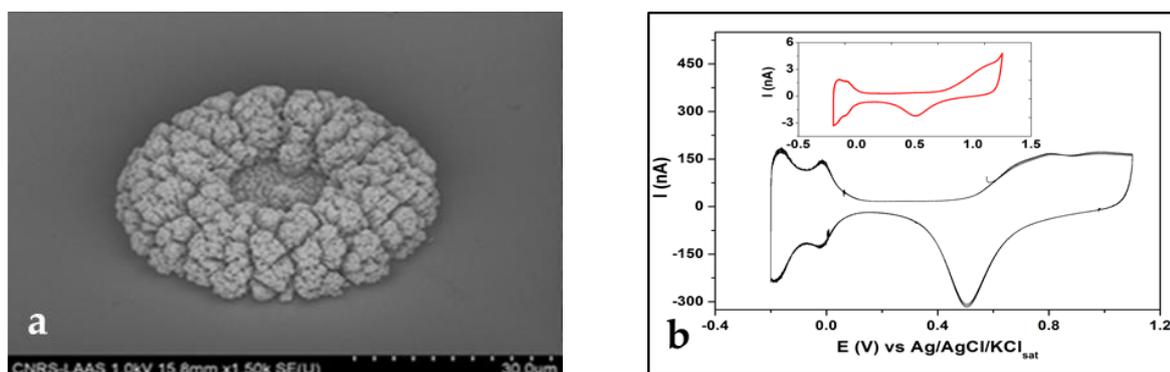


Figure 44 : a) image de microscopie électronique à balayage d'une microélectrode après platinisation. b) voltammogrammes cycliques des microélectrodes en platine dans une solution d'acide sulfurique 0,5 M avant (inset) et après la platinisation.

Afin de garantir l'isolement électrique des pistes les unes par rapport aux autres et la définition des surfaces d'électrodes qui permettent de relier les courants mesurés à la concentration des analytes, nous avons opté pour un dépôt PECVD type « Inductive Coupled Plasma » (ICP) de nitrure de silicium Si_3N_4 comme couche de passivation. Le procédé complet est synthétisé sur la figure 45.

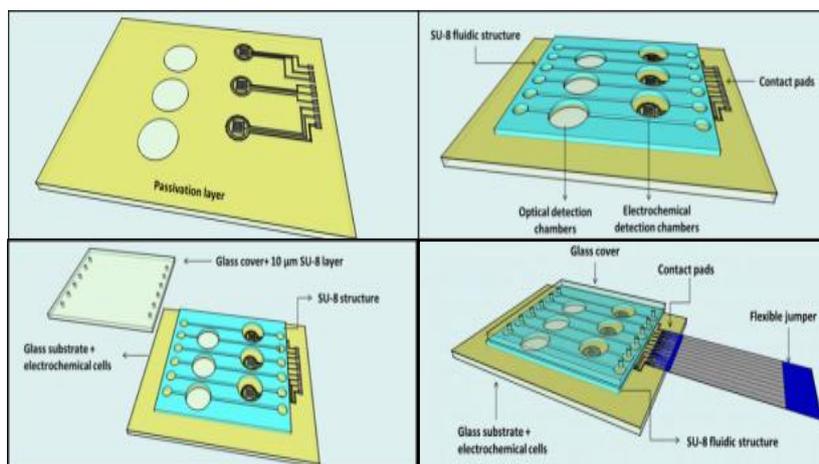


Figure 45 : Principales étapes de la microfabrication de la première génération de LOC

Le premier dispositif a pu être couplé avec une OLED (Organic Light Emitting Diode) de première génération elle aussi (Fig. 46) afin de mettre en avant le principe d'intégration système, même s'il est hybride dans le cas présent. Cette source lumineuse sert d'excitation pour initier la photosynthèse et donc la production d'oxygène dissout.

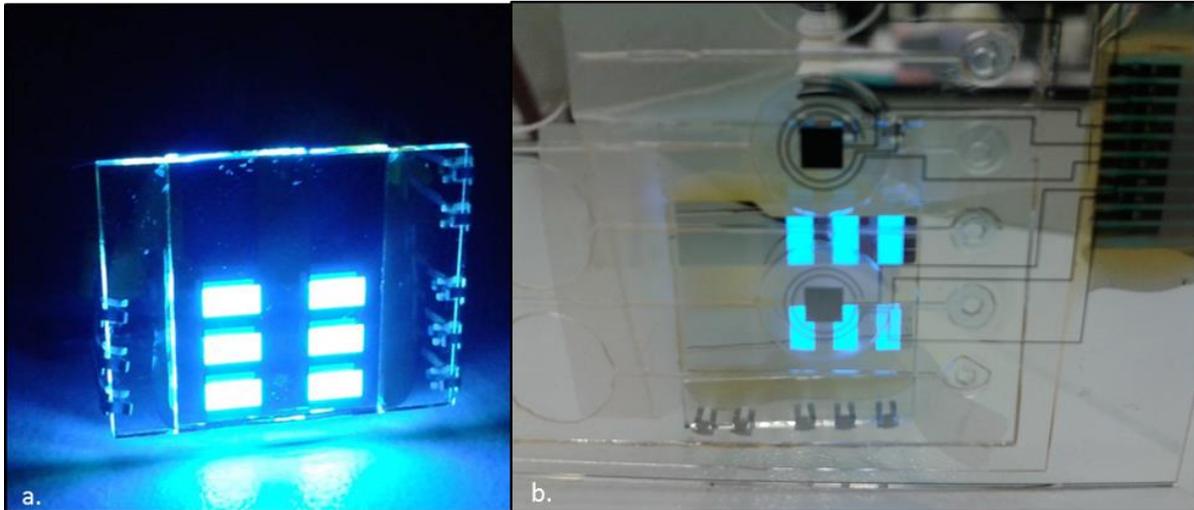


Figure 46 : OLED collée sur le LOC pour assurer l'excitation lumineuse

Pour la deuxième génération de LOC (Fig. 47), un nouveau système fluïdique est conçu pour améliorer l'injection de liquide, les protocoles de nettoyage et réduire les coûts grâce, entre autres, à l'utilisation de film sec (DFR, DF 1050 d'EMS Adhesives) à la place de la résine photosensible SU-8 utilisée dans les précédents LOC. Cette nouvelle structure fluïdique, appelée DFR-LOC, fournit également un outil de mesure multiparamètre utilisant une puce unique avec les cellules électrochimiques complètement intégrées dans trois des chambres tandis que les trois autres sont dédiées à la détection optique basée sur la fluorescence.

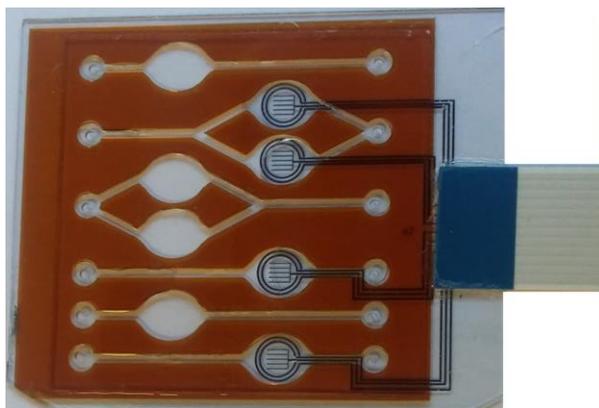


Figure 47 : deuxième génération de LOC

Les électrodes de travail ont été évidées au niveau du design pour les rendre semi-transparentes afin d'améliorer la récupération de la lumière dans la chambre fluidique et la détection de la photosynthèse des algues à proximité du capteur électrochimique. Des diodes organiques électroluminescentes (OLED) et une photodiode organique (OPD) sont disposées de chaque côté de la chambre fluidique (Fig. 48).



Figure 48 : Vue de la deuxième génération de LOC avec la partie optique reportée. 1) partie microfluidique (épaisseur $\sim 250 \mu\text{m}$) en film DF. 2) cuve incluant les cellules électrochimiques. 3) cuve pour la mesure optique de fluorescence. 4) photodiode organique (OPD) pour la mesure de fluorescence des algues. 5) source d'excitation optique (OLED).

A l'occasion de la deuxième génération de LOC, une attention toute particulière a été donnée à l'électrode référence qui est, dans ce cas, issue d'un dépôt PVD de Ti/Pt suivi d'un dépôt électrolytique d'une épaisse couche d'argent et de son oxydation/chloration pour former le film Ag/AgCl (Fig. 49-a). Le chlorure d'argent, d'une épaisseur d'environ $4 \mu\text{m}$, est constitué de grains homogènes d'une taille variant d'un à deux micromètres. Dans ce cas précis, l'augmentation de l'épaisseur de la couche a permis d'augmenter la stabilité et la durée d'utilisation possible de cette pseudo-référence (Fig 49-b).

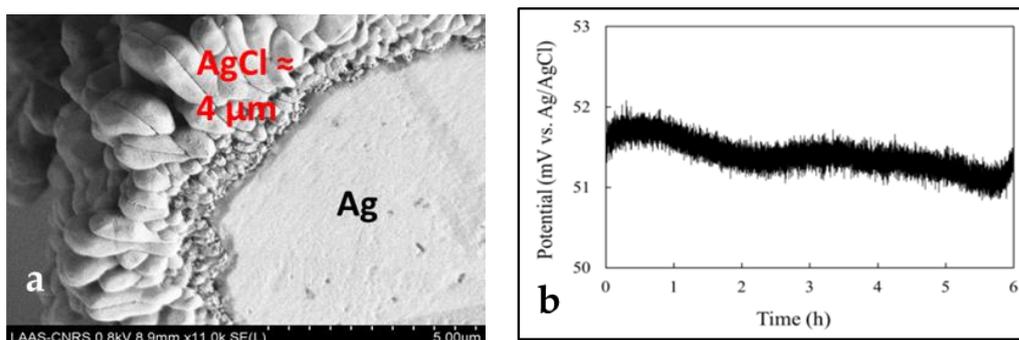


Figure 49 : a) Image obtenue au microscope électronique à balayage d'une microélectrode de référence Ag/AgCl. b) Courbe du potentiel à courant nul d'une microélectrode de référence Ag/AgCl dans une solution 0,1 M.

Caractérisation des différents microcapteurs électrochimiques

Les périodes d'obscurité et de lumière ont été établies afin que les modifications de la teneur en O₂ puissent être enregistrées, comme illustré sur la figure 50 qui présente l'évolution du courant enregistré au fil du temps, reflétant la variation de la concentration en oxygène dans la solution pour la première génération de LOC. Il a tout d'abord été vérifié que les changements de courant enregistrés (augmentation-diminution) n'étaient pas liés à des interférences lumineuses, mais uniquement à la photosynthèse d'algues (résultats non présentés). Les algues ont d'abord été laissées dans l'obscurité (non présentées dans le graphique). Le début de la photosynthèse est indiqué par une augmentation du courant cathodique qui représente la production d'oxygène lorsque la lumière est allumée. D'autre part, lorsque la lumière est éteinte, les algues consomment de l'oxygène de par leur respiration.

Il faut noter que pour ces premiers tests, les solutions algales ont été concentrées six fois de façon à être sûr de pouvoir récupérer des signaux exploitables sur ces premiers prototypes préliminaires. Nous y reviendrons lors des tests avec la deuxième génération de LOC.

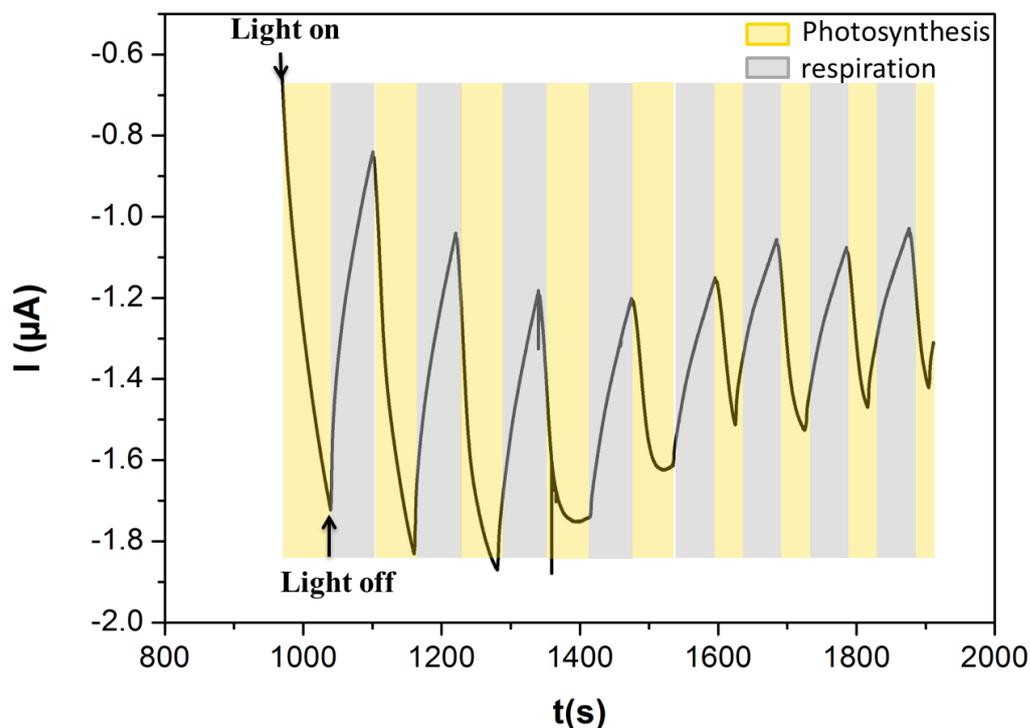


Figure 50 : mesure du courant de réduction de l'oxygène pendant des périodes de lumière et d'obscurité

Pour étudier les effets de l'éclairage sur la photosynthèse des algues, deux sources de lumière ont été évaluées et comparées pour la première génération de LOC : une lampe à halogène classique afin de travailler sur une source « modèle » et une diode électroluminescente organique (OLED) de longueur d'onde spécifique adapté à l'absorption de l'algue et fabriquée au LAAS dans le cadre de ce projet. La mise au point de la deuxième option a été envisagée afin d'obtenir un laboratoire sur puce de détection avec source de lumière intégrée pour un premier concept de prototype.

La figure 51 présente la réponse des algues à des concentrations de Diuron allant du témoin jusqu'à 1 μM , illustrée par le graphique donnant le courant en fonction du temps. Le dégagement d'oxygène induit par la lumière a été mesuré pendant environ deux minutes et les changements dans les taux de production d'oxygène soulignent l'effet toxique du Diuron. Le taux de production d'oxygène correspond à la pente obtenue pour la réduction du courant dans le temps pendant l'éclairage. Le taux de production d'oxygène a diminué lors de l'ajout de Diuron et a varié en fonction de la concentration.

En particulier, lorsque la concentration de Diuron augmente, la pente et par conséquent le taux de production d'oxygène diminue, confirmant l'inhibition de l'activité photosynthétique des algues induite par le polluant. Comparativement à d'autres méthodes de détection qui exigent de longues périodes de stabilisation, dans notre cas, la diminution du taux de production d'O₂ était évidente immédiatement après l'injection d'herbicide.

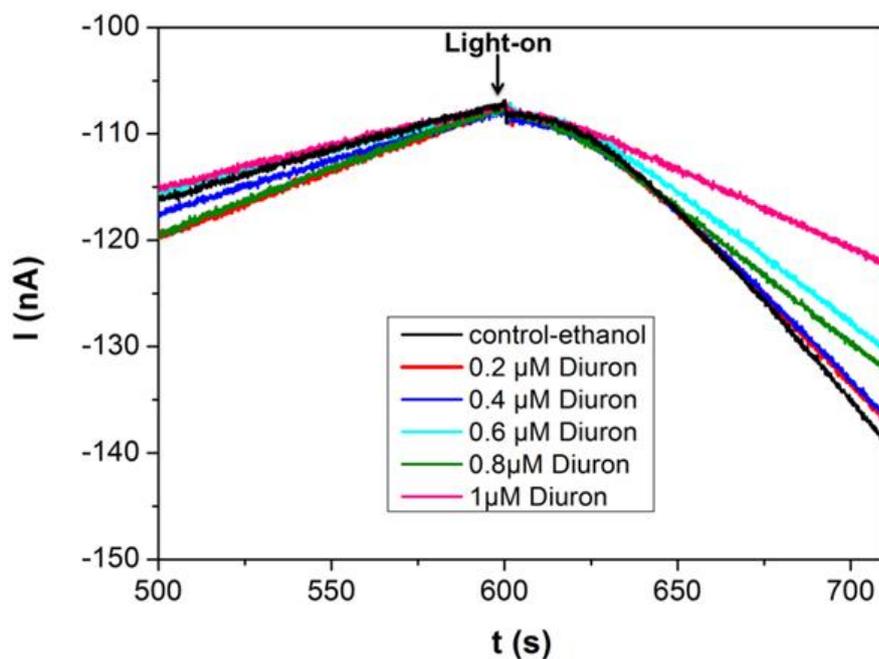


Figure 51 : Variation du courant de réduction de l'oxygène pour différentes concentrations de Diuron

Les courbes d'étalonnage présentant les taux de production d'O₂ par rapport à la concentration en Diuron ont été comparées pour deux intensités lumineuses différentes (Fig. 52). Une variation de comportement a été constatée pour les deux intensités lumineuses testées et la sensibilité du capteur fabriqué a été évaluée.

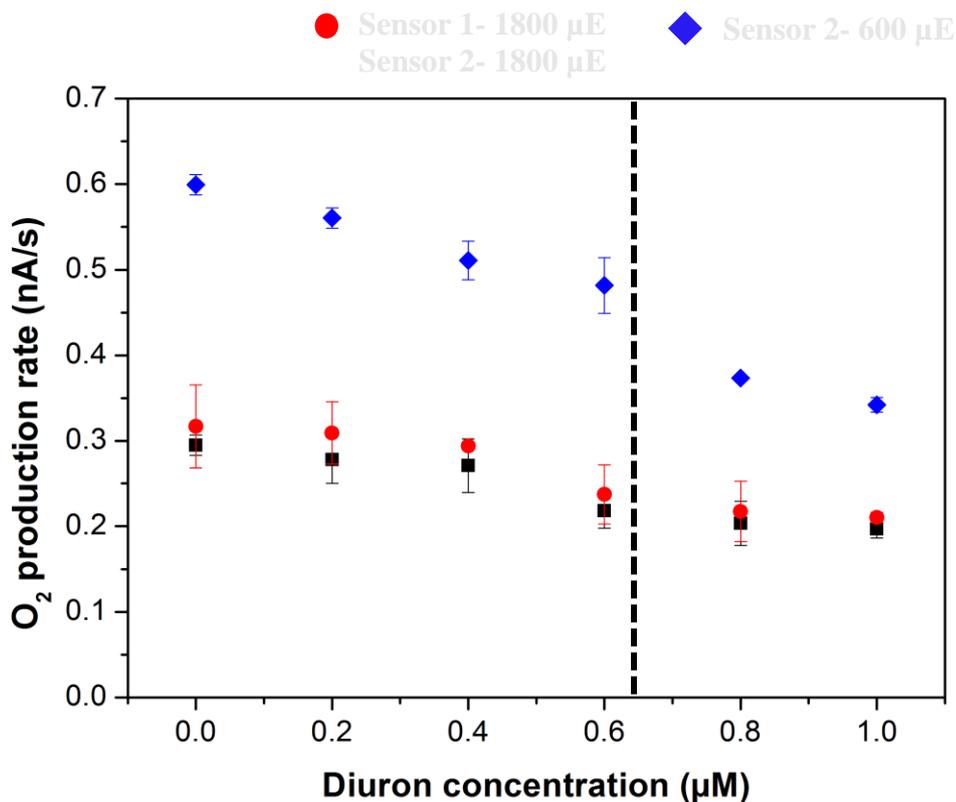


Figure 52 : Sensibilité du LOC pour deux intensités de source lumineuse

Il est important de préciser que la sélection de la plage de concentration du diuron testée (contrôle-1µM) est basée sur la valeur de concentration maximale acceptable suggérée par le gouvernement canadien (0,64 µM). Comme le montre la figure 52, l'activité photosynthétique des solutions d'algues témoins était plus élevée pour une intensité lumineuse de 600 µE.m⁻².s⁻¹ par rapport à celle obtenue pour 1800 µE.m⁻².s⁻¹, démontrant que l'appareil photosynthétique est plus efficace dans le premier cas. Ce résultat est conforme aux résultats présentés par Deblois et al. sur *Chlamydomonas* indiquant qu'il existe une intensité lumineuse correspondant à un taux de croissance maximal [90]. Il est important de préciser que cette valeur indiquée à la figure 52 est donnée pour une source blanche halogène dont le spectre n'est pas optimisé par rapport au spectre d'absorption de l'algue. On peut donc en déduire que pour cette souche d'algues particulière et son état physiologique, une intensité lumineuse de 1800 µE.m⁻².s⁻¹ générée par une source halogène blanche introduit un stress supplémentaire qui a un impact sur la physiologie de l'algue et par conséquent sur la sensibilité du dispositif en ce qui concerne la détection des herbicides. En fait, l'intensité lumineuse joue un rôle important dans la procédure de photosynthèse.

La sensibilité a été déterminée en estimant la variation des taux de production de O₂ entre des solutions de contrôle et 1 µM de Diuron. Une valeur de 0,26 nA.s⁻¹.µM⁻¹ a été calculée pour la mesure effectuée à 600 µE.m⁻².s⁻¹ comparée à la valeur de 0,1 nA.s⁻¹.µM⁻¹ à 1800 µE.m⁻².s⁻¹. Ce résultat démontre que pour une intensité lumineuse plus adaptée, l'activité photosynthétique est renforcée et la sensibilité plus grande et souligne la forte contribution des conditions de lumière à l'activité photosynthétique. Cependant, des études supplémentaires pourraient être menées afin de déterminer l'intensité lumineuse optimale pour la configuration finale du dispositif.

Afin de démontrer la possibilité d'intégrer la source de lumière sur la plate-forme microfluidique, une OLED bleue fabriquée dans notre laboratoire a été utilisée ensuite pour la détection d'herbicides. Une double détection (électrochimique et optique) étant envisagée pour l'application finale, le développement des OLED a été réalisé afin de créer un composant unique utilisé simultanément pour l'excitation des algues pour la mesure de la photosynthèse et de la fluorescence.

L'OLED a donc été produite afin de produire une lumière d'excitation ayant les propriétés spectrales spécifiques souhaitées pour les spectres d'absorption et d'excitation des algues (résultats non présentés ici).

Un graphique de sensibilité a ensuite été obtenu (Fig. 53), présentant la réponse du capteur à différentes concentrations de Diuron en utilisant l'OLED comme source de lumière. Les résultats obtenus avec l'OLED ont été comparés à ceux obtenus, avec des échantillons d'eau de lac non purifiés, en utilisant la source de lumière blanche halogène d'une intensité lumineuse de 600 µE.m⁻².s⁻¹. Pour le dispositif qui comprend l'OLED, la sensibilité obtenue dans la gamme des solutions de Diuron autour de 0,6 µM est de 0,48 nA.s⁻¹.µM⁻¹, ce qui correspond à plus du double de la valeur de 0,25 nA.s⁻¹.µM⁻¹ obtenue avec la source externe halogène. L'appareil photosynthétique est plus efficace avec l'OLED, ce qui est être attribué à la longueur d'onde utilisée, plus adaptée au spectre d'absorption des algues.

Il a donc été démontré que l'activité photosynthétique de chaque cellule d'algue était plus efficace et donc de plus grande amplitude lorsqu'on utilisait l'OLED. La plage dynamique de l'activité photosynthétique est donc plus grande, la variation induite par l'herbicide plus visible et la sensibilité améliorée.

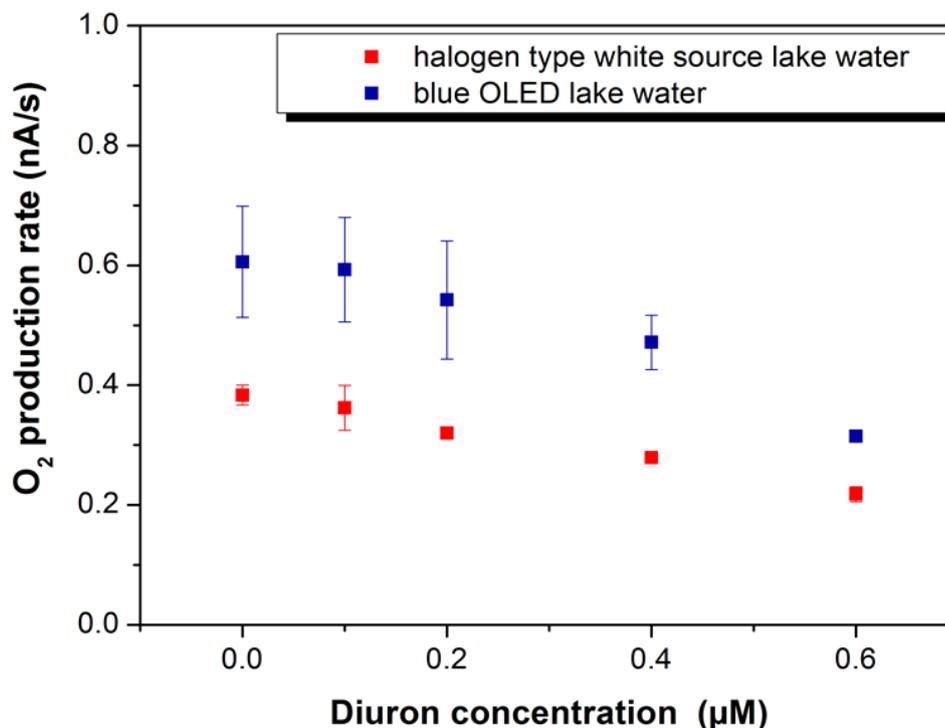


Figure 53 : Courbe de réponse en sensibilité du LOC comparant deux sources lumineuses

Pour la deuxième génération de LOC, nous avons également tester les propriétés de détection quant au Diuron. Une réponse linéaire est observée (Fig. 54) dans une large gamme de concentrations d'herbicides (0,1 à 1 µM), et le Diuron peut être mesuré avec une gamme de concentration allant jusqu'à 0,1 nM, même avec une solution d'algues non concentrée. En fait, aucun autre test utilisant une solution concentrée six fois n'a été effectué car les propriétés de détection liées à la variation de la production d'oxygène sont suffisamment représentatives avec une solution non concentrée ici. Nous soulignons donc que pour une utilisation future in situ, aucun prétraitement pour l'utilisation du biocapteur ne sera nécessaire pour procéder aux mesures électrochimiques.

Par rapport aux travaux précédents avec la première génération de LOC, une variation linéaire a été constatée pour les concentrations les plus élevées de Diuron (> 0,1 µM), tandis qu'une inhibition renforcée est mise en évidence pour les plus faibles (<0,1 µM).

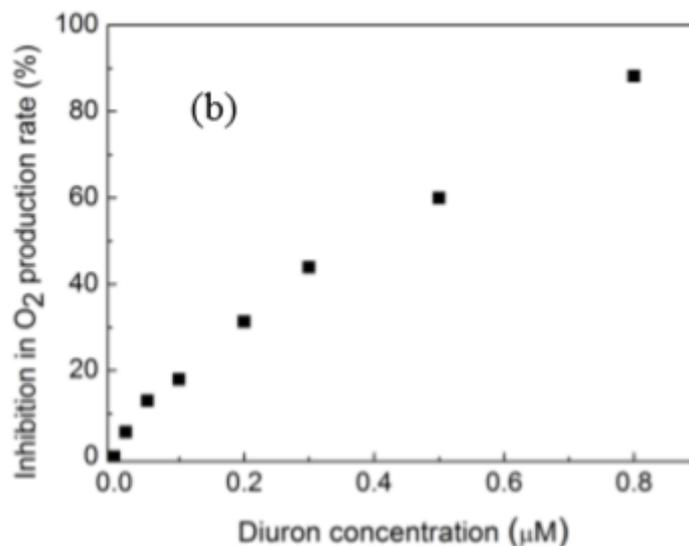


Figure 54 : courbe de détection du Diuron avec la deuxième génération de LOC

Ces premiers résultats ont permis d'atteindre les spécifications précisées au début du projet quant à la sensibilité obtenue avec notamment un seuil de détection proche des normes mondiales de l'OMS.

Ces travaux ont démontré la maturité de la brique technologique qu'est la microcellule électrochimique à trois électrodes. Différentes détections ont été démontrées (oxygène dissout, peroxyde d'hydrogène et pH) avec ce LOC (résultats non montrés pour H₂O₂ et le pH) et avec des méthodes variées, liées à l'électrochimie (voltamétrie cyclique, chronoampérométrie, potentiel à courant nul). Ces recherches ont été l'occasion de transférer notre technologie sur un autre type de substrat après le silicium (projet MICASSO) : le substrat en verre permet de mettre en avant une double détection optique et électrochimique.

C'est aussi le premier pas vers la notion « système » de nos dispositifs centrés sur l'électrochimie : la mise en place d'un laboratoire sur puce intégrant l'incorporation des fluides par de la millifluidique.

Ces réalisations récentes ouvrent beaucoup de perspectives qui seront décrites dans le chapitre "Prospectives" suivant, en se focalisant d'un côté sur la double détection et d'un autre côté sur l'aspect système.

⇒ **V - G - Changeons de dimension : Développement de micropuits instrumentés de nanoélectrodes électrochimiques pour le suivi métabolique de mitochondries - Projets NANOMITO, ONCODEVICE et MITOCARD**

Contexte.

Ces différents travaux de mesures électrochimiques sur nos microdispositifs ont été réalisés en intégralité par l'équipe de Stéphane Arbault au NSysa à Bordeaux.

Cette thématique purement tournée vers la biologie et le médical a eu la chance d'être soutenu depuis 2011 par deux projets ANR et un projet local toulousain sur le cancer. Aussi, je présenterai ici deux types de microdispositifs de détection électrochimique.

La première réalisation, basée sur les acquis présentés précédemment, revient à retrouver des microcellules électrochimiques toutes intégrées à trois électrodes, mais de façon matricielle (2 x 2) afin de pouvoir permettre différentes mesures en parallèle sur le même échantillon. Cette plateforme à quatre microcellules électrochimiques est reportée sur un support mécanique original : un stylo au bout duquel se retrouvent les microcomposants, celui-ci étant adapté à son insertion dans une chambre d'oxygraphie.

La seconde réalisation microtechnologique présentera le transfert de nos connaissances sur une nouvelle typologie de micro/nano-capteurs électrochimiques : des nano-anneaux métalliques comme électrode de travail, intégrés dans des micropuits de mesure.

Problématique.

La problématique générale de cette étude est de comprendre des mécanismes des maladies mitochondriales, et pour cela de créer des nanocapteurs pour le suivi du stress oxydant. Des micro- et nano-technologies ont alors été mises en œuvre pour réaliser des systèmes d'analyse dédiés à cette application. Ils sont ici appliqués à l'étude des activités de populations restreintes de mitochondries, afin de trouver de nouvelles clés de compréhension des pathologies d'origine mitochondriale.

Aussi se pose la question : comment analyser l'état de stress oxydant des mitochondries ?

Notre projet de recherche fondamentale se situe en amont de la recherche biomédicale sur les pathologies mitochondriales. Ces pathologies incluent des myopathies, des neuropathies, ainsi que des cancers dues à des déficiences d'une sous-unité des cellules vivantes : la mitochondrie. Les mitochondries sont des organites cellulaires essentiels aux organismes aérobies. La mitochondrie est considérée comme la « centrale énergétique » des cellules, en transformant l'oxygène respiré et des substrats (sucres, acides gras) en ATP, cette dernière molécule étant utilisée comme substrat énergétique par beaucoup de mécanismes biologiques. Cependant, la respiration mitochondriale peut aussi conduire à la production de « radicaux libres » oxygénés (dont le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 est la molécule centrale) ou azotés. Lorsque produites en trop grandes quantités, ces molécules peuvent être dangereuses voire létales pour la mitochondrie elle-même et plus généralement pour la cellule-hôte. Ce dérèglement conduit à terme à des mécanismes pathologiques, aussi bien chez les cellules musculaires (cardiaques), que des neurones et d'autres cellules, et aboutit ainsi à de nombreux processus pathologiques : myopathies, cancers, maladies neuro-dégénératives, ...

Il est donc essentiel de comprendre ces mécanismes pour mieux les contrôler d'un point de vue pharmacologique et médical. Comprendre veut dire avant tout mesurer et analyser. Notre travail se situe à ce niveau en cherchant à développer de nouveaux outils pour mesurer très fidèlement en quantité et en temps plusieurs métabolismes mitochondriaux (respiration, production énergétique d'ATP et production de « radicaux libres »). Nous avons ainsi développé des capteurs, fondés sur les micro- et nanotechnologies, de ces métabolites afin d'obtenir des mesures multi-paramétriques simultanées. Les méthodes et capteurs électrochimiques (microélectrodes) ont montré leur intérêt, depuis près de deux décennies, dans la détection sélective et quantitative d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (O_2^\bullet , H_2O_2 , NO^\bullet , NO^- , $ONOO^-$...), notamment à l'échelle de la cellule vivante [91]. Nous avons donc développé dans ce projet **des microsystèmes intégrant plusieurs de ces capteurs électrochimiques** afin d'analyser simultanément et en temps-réel, sur des mitochondries isolées, les corrélations entre substrats et produits de la respiration mitochondriale dans différentes conditions de couplage/découplage du métabolisme. En particulier, nous avons effectué des analyses optiques ou électrochimiques sur quelques centaines de mitochondries pour comprendre les propriétés de cette organelle. Nous nous concentrerons ici sur la présentation sur la partie électrochimie, la partie optique (mesures de fluorescence) ayant été réalisée en

totalité par nos confrères du NSysa, équipe dirigée par S. ARBAULT, spécialiste de la mesure d'activités mitochondriales.

Développement de dispositifs intégrables dans des chambres d'oxygraphie.

Afin de débiter notre étude dans une configuration « connue » et plus aisée avec un grand nombre de mitochondries, notre premier dispositif de détection devait avoir la forme d'un « stylo » dont le diamètre devait permettre son insertion dans une chambre d'oxygraphie (8mm de diamètre) (Fig. 55) qui allait contenir un « bouillon » de mitochondries, en quantité suffisante afin de garantir la récupération d'un signal significatif pour nos structures multi-capteurs.

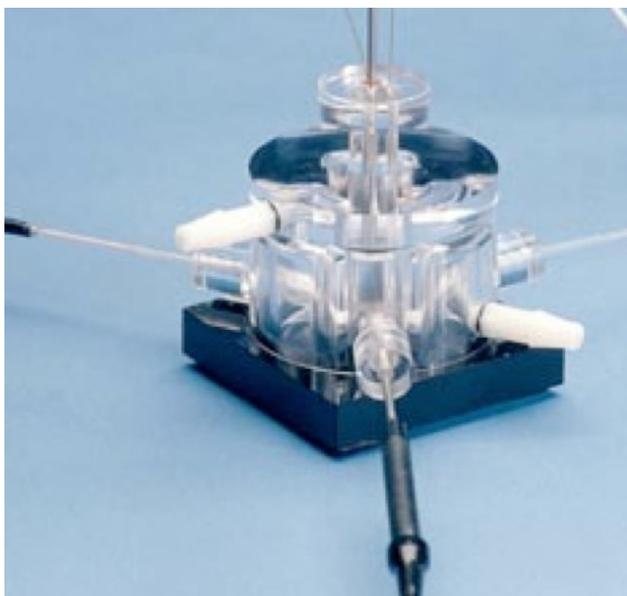


Figure 55 : Exemple de chambre d'oxygraphie

S'appuyant sur les briques technologiques de notre équipe sur l'intégration de microcellules électrochimiques toutes intégrées à trois électrodes, nous avons conçu un design à haut degré d'intégration permettant d'obtenir *in fine* quatre microcapteurs sur la même puce (Fig. 56).

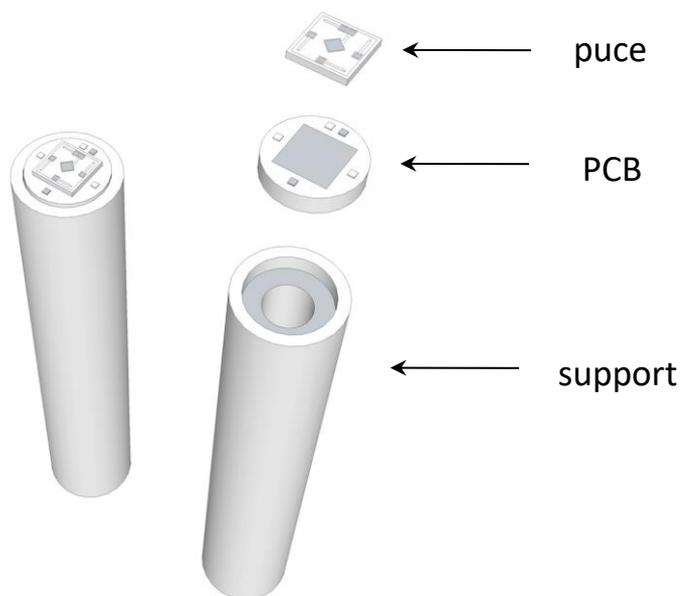


Figure 56 : Schéma de concept de la structure multicateur « stylo »

Nous pouvons voir sur la figure 57, d'une part la puce reportée sur un PCB et celui-ci collée en bout d'un tube en Delrin. Son positionnement à plat en bout de tube, même s'il représente une large difficulté au point de vue report de composant, favorise le contact des microdétecteurs avec les éléments d'intérêt.



Figure 57 : Puce en silicium reportée en bout d'une structure « stylo » avec sa connectique

On retrouve sur la deuxième partie de l'illustration 57, le dispositif complet avec les différentes connectiques qui permettent de relier indépendamment les quatre capteurs. On reconnaît également un joint qui assurera l'étanchéité par serrage.

Les mesures de validation de ce dispositif ont permis de détecter sur une même population de mitochondries modèle de levures [92], le peroxyde d'hydrogène, avec la fonctionnalisation d'une microélectrode de platine avec électrodépôt de noir de platine, et l'oxygène dissout par une électrode de Clark classique, elle « extérieure » (Fig. 58).

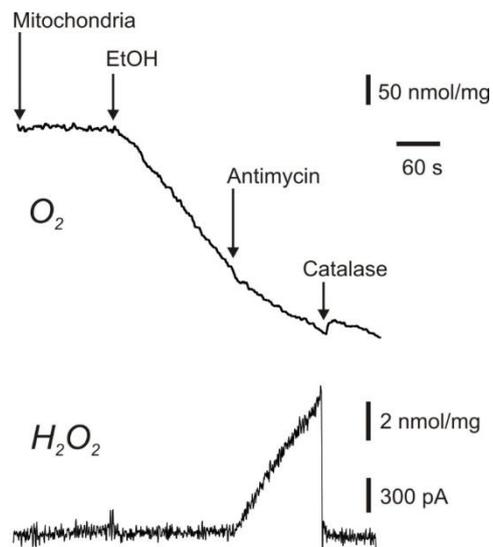


Fig. 58 : Mesure chrono-ampérométrique (+300 mV vs. Ag / AgCl) avec un réseau d'ultramicroélectrodes platinées (charge coulométrique de platinisation: $1,6 \mu C \cdot \mu m^{-2}$) de la production de peroxyde d'hydrogène par les mitochondries, en association avec la mesure de leur consommation en oxygène par macroélectrode Clark (-850 mV vs. Ag/AgCl).

Par la suite, nous avons été en mesure de réaliser avec notre microdispositif, des mesures d'oxygène dissout, en plus de la détection du peroxyde d'hydrogène (Fig. 59) grâce au même composant. Un réseau de microélectrodes de platine est également utilisé pour ce type de détection. On peut voir une nouvelle fois le bon comportement de notre microsystème électrochimique pour cette mesure d'activité mitochondriale.

On peut par la même imaginer de rajouter d'autres détections grâce à la même structure comme par exemple le pH...

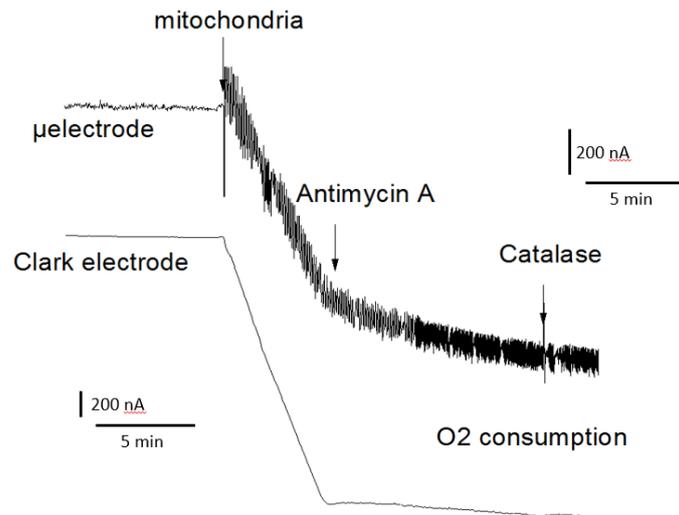


Figure 59 : Détection de l'oxygène dissout avec un microdispositif et comparaison avec la réponse d'une électrode de Clark ($V = -850 \text{ mV vs. Ag/AgCl}$).

Développement de micropuits instrumentés par des nanoélectrodes annulaires.

Une descente en échelles d'analyse et un couplage des méthodes optiques et électrochimiques a ensuite été mise en œuvre. Ainsi, les chambres ont été miniaturisées pour effectuer des analyses in-situ sur une petite population composée de quelques centaines de mitochondries. En effet, les efforts sont concentrés sur le développement de capteurs sub-micrométriques, c'est-à-dire des nano-capteurs, afin d'analyser la production de certains métabolites actifs au niveau de la mitochondrie.

Le concept présenté ici consiste en l'intégration de nanoélectrodes en anneau (RNE) dans un réseau de micropuits. Compte tenu de l'emplacement des mitochondries / cellules au fond du micropuits, le confinement lié à la structure géométrique optimise le taux de collecte du capteur puisque les couches de diffusion ferment presque totalement le micropuits. Autrement dit, presque toutes les espèces entrant ou sortant du micropuits sont détectées par le RNE. Nous avons développé et fabriqué des microdispositifs à base de micropuits instrumentés (OptoElectrochemical microwell = OptoElecWell) sur une plaquette transparente afin de fournir un système optoélectrochimique permettant d'abord d'évaluer le taux de remplissage des micropuits pendant une expérience, mais également de permettre la réalisation simultanée d'études électrochimiques et optiques

(Fig. 60). Des expériences à long terme sont envisageables car la plateforme microscopique est à température contrôlée.

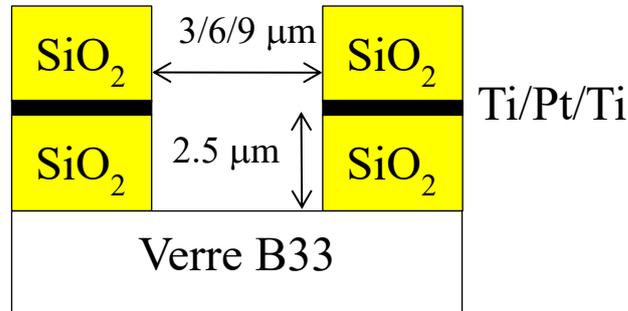


Figure 60 : Schéma de concept de l'OptoElecWell

Le procédé de fabrication a demandé de nombreux tests, générations de composants et au final d'études de microfabrication pour cette structure inédite. Des optimisations des procédés de gravure ont été réalisées, entre autre, afin de pouvoir aboutir, *in fine*, à des réseaux de puits de 5µm de hauteur pour des diamètres variant entre 3 et 9µm.

Partant d'un substrat en verre B33, un premier dépôt PECVD (Plasma enhanced Chemical Vapor Deposition) de 2,5µm d'oxyde de silicium (SiO₂) forme la partie basse du futur puits. Par la suite, un dépôt alliant titane/platine/titane forme la couche métallique pour la nanoélectrode de travail. On notera ici que le titane ne sert que de couche d'accroche et n'a pas montré de caractère interférent pour les futures mesures électrochimiques. Un deuxième dépôt de 2,5µm de SiO₂ termine le procédé avant les ouvertures : une première attaque humide au buffer HF permet de récupérer le contact d'électrode tandis qu'une attaque ionique réactive dont la recette a été mise au point au laboratoire, permet, elle, de creuser l'empilement SiO₂/Ti/Pt/Ti/SiO₂ afin de former des puits de mesure (Fig. 61).

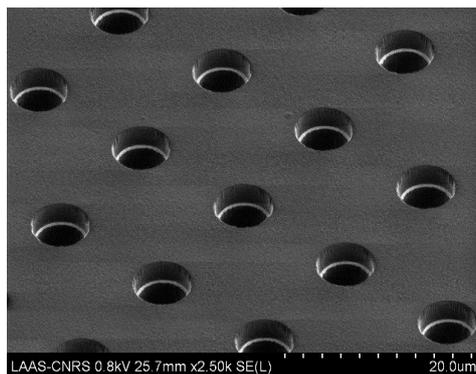


Figure 61 : Vue au MEB d'un des premiers prototype d'OptoElecWell

Après individualisation des puces, il est également possible de fonctionnaliser l'électrode travail en platine en y électrodéposant du noir de platine (Fig. 62).

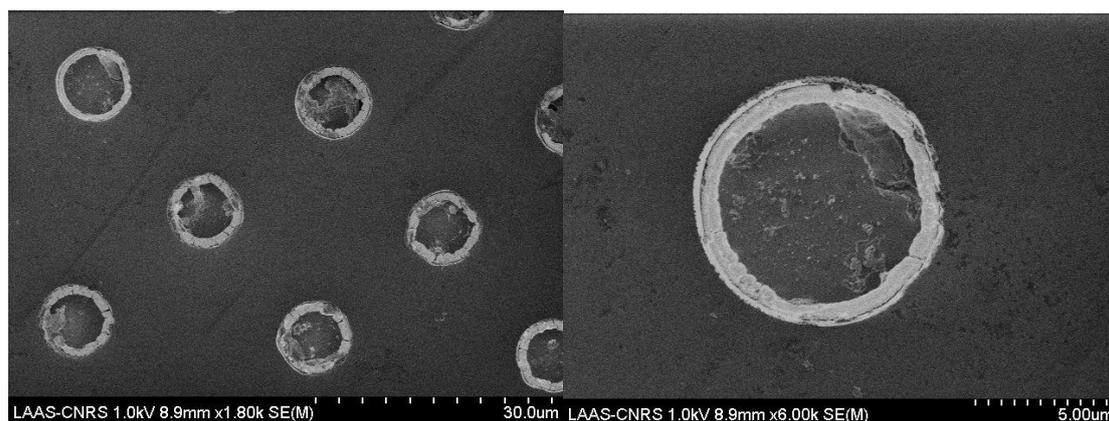


Figure 62 : Vues au MEB montrant l'anneau de noir de platine sur une structure OptoElecWell

Ces travaux ont fait l'objet de nombreux concepts de puits instrumentés dont la densité de trous, le diamètre des trous et leur configuration ont changé. Leur optimisation a également été réalisé via des travaux de simulation qui ont permis d'établir le positionnement idéal de l'électrode annulaire dans le trou et d'estimer les performances dues au confinement suivant les rapports de forme Diamètre/Hauteur. Nous avons également dû prendre en compte la configuration des trous pour ne pas voir apparaître de recouvrement quant aux sphères de diffusion pour chacun des puits instrumentés.

Aussi, après avoir testé une première génération de microdispositifs, nous avons repensé et optimisé leurs géométries (micropuits de 3 et 6 μm de diamètre, nombre en parallèle variable) (Fig 63). Il a été également décidé de profiter de l'expertise sur l'intégration de microcellules électrochimiques, en intégrant à la surface des puits de mesure, une électrode auxiliaire et une pseudo-électrode de référence.

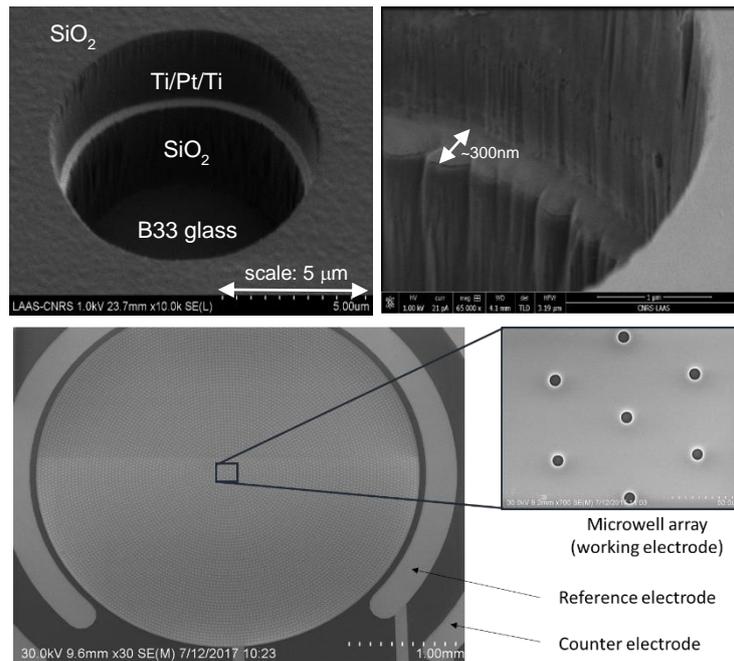


Figure 63 : nouvelle génération d'OptoElecWell tout intégrés

La géométrie du microdispositif permet maintenant de l'intégrer aisément à une structure fluide adaptée aux plateformes de microscopie (Warner Inst.) (Fig. 64). En effet, les générations précédentes de microcomposants comportaient des microstructures fluidiques intégrées (anneaux de résine SU8, cuve de PDMS reportée à l'unité, ...). Néanmoins, dans la plupart de ces cas, nous nous éloignons du microdispositif aisément utilisable ou, parfois, ces structures présentaient au final fuites et interférences de mesure associées... Donc de façon pragmatique, nous avons préféré nous orienter vers un outil largement utilisé en microscopie pour de la mesure d'espèces biologiques sur lamelle de verre. En contrepartie, nous avons dû optimiser mécaniquement le support du dispositif Warner (joint, passage de connectique, ...) (Fig. 65).

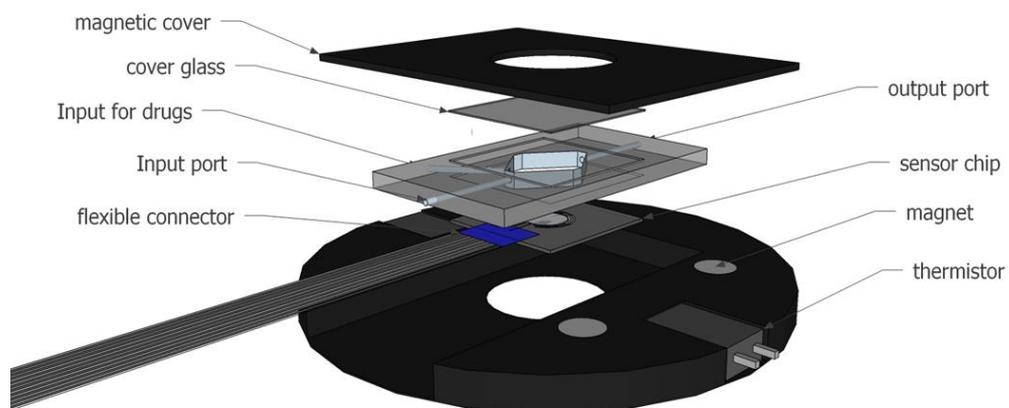


Figure 64 : Vue schématique du système Warner adapté aux OptoElecWell

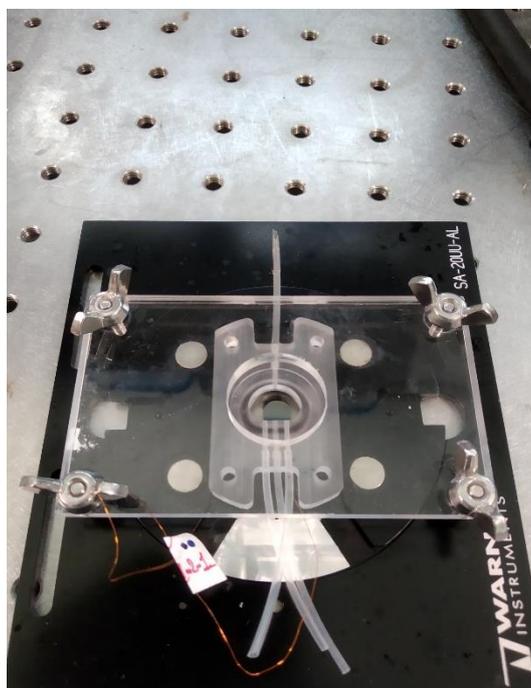


Figure 65 : Photo du dispositif intégré dans le système Warner prêt à la mesure

Des premières analyses électrochimiques de la respiration de mitochondries isolées de cardiomyocytes ou de levure ont été réalisées avec succès (Fig. 66). Ces toutes premières mesures se confrontent à l'hétérogénéité biologique des échantillons. Aussi, nous devons actuellement progresser sur la méthodologie de mesure afin de pouvoir reproduire aisément ce type de résultat.

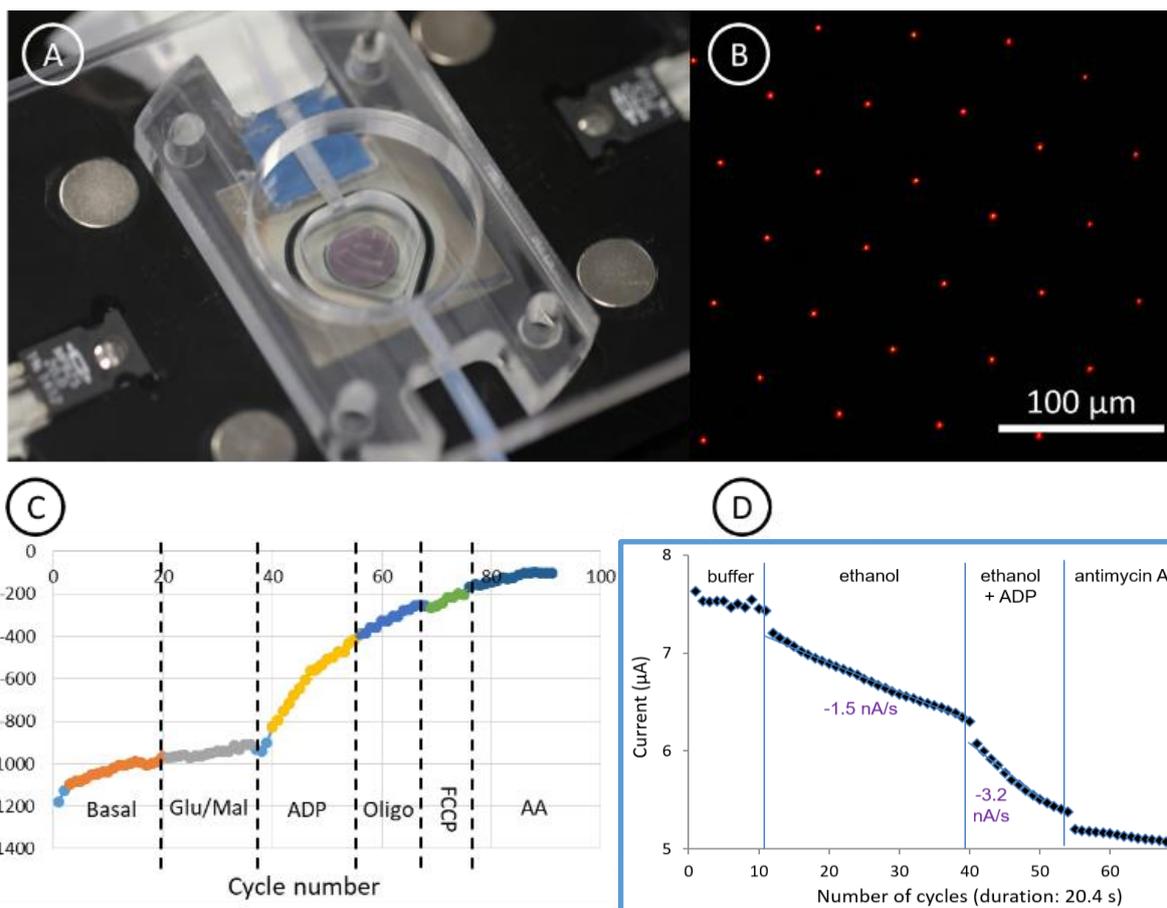


Figure 66 : (A) OptoElecWell monté sur sa plateforme de microscopie ; (B) mitochondries dans des micropuits (fluorescence TMRM); (C) variations de concentration en oxygène dissout en fonction du temps pour des mitochondries de cardiomyocytes; (D) mesure de consommation d'oxygène sur des mitochondries de levure en utilisant des réseaux 100x100 de RNE - EtOH 1%, 1mM ADP, 1.8 μM AA

Il faut prendre en compte que tous ces travaux, très rapidement résumés dans ces quelques lignes, sont le fruit de sept années de recherche. Comme déjà mentionné, cette structure de puits a vu sa géométrie et sa technologie largement évoluer : de puits en réseau instrumentés par des nanoélectrodes annulaires, nous sommes arrivés à des composants électrochimiques

à trois électrodes complètement intégrés en pratiquant à l'intégration de pseudo-électrode de référence et de contre électrode à la surface des puits et de façon concentrique.

Le procédé de fabrication est dorénavant durci mais, néanmoins, nous avons rencontré énormément de problèmes. Du côté biologique, nous nous sommes confronté à la non reproductibilité d'échantillons. Côté dispositif de détection, nous avons dû revoir nos espérances quant aux nombre de mitochondries réellement présentes dans le microdispositif lors de la mesure de signaux avec des problèmes de remplissage de micropuits, entre autre. Des soucis inhérents au prototypage ont également ralenti nos travaux : problème de contact électrique, fuites de solutions d'analyse, etc...

Cette thématique fondamentale n'en est qu'à ses prémices mais les champs d'application nous semblent énormes. Et cette plateforme désormais mise en place laisse entrevoir des voies d'amélioration encore, ainsi que des utilisations pour d'autres études connexes. Ceci sera présenté dans la partie prospective du rapport.

Bibliographie

- [1] B.K. Sohn et al.: "A new pH-ISFET based dissolved oxygen sensor by employing electrolysis of oxygen", *Sensors and Actuators B*, 34, 435-440, (1996)
- [2] Morita M. et al.: "Solid-state voltammetry in a three electrode electrochemical cell-on-a-chip with a microlithographically defined microelectrode", *Anal. Chem.*, 60, 2770-2775 (1988)
- [3] Suzuki H.: "Advances in the microfabrication of electrochemical sensors and systems", *Electroanalysis*, 12, 703-715 (2000)
- [4] Fiaccabrino G.C. *et al.* : "Thin-film microfabrication of electrochemical transducers", *Electroanalysis* , 10, 217-222, (1998)
- [5] Nicolet A.: "Diffusion barriers in thin films", *Thin Solid Films* , 52, 415-443, (1978)
- [6] Martinez W.E. *et al.* : "Titanium diffusion in gold thin films", *Thin Solid Films* , 518, 2585-2591, (2010)
- [7] Ripka P. *et al.*: "Modern sensors handbook" (Chap. 11: New technologies and Materials). London: ISTE, (2007)
- [8] Tudorache M. *et al.*: "Biosensors based on screen-printing technology, and their applications in environmental and food analysis", *Anal. Bioanal. Chem.*, 388, 565-578, (2007)
- [9] Williams K.R. *et al.*: "Etch rates for micromachining processing", Part II., *J. Microelectromech. Syst.*, 12, 761-777, (2003)
- [10] Feeney R. *et al.*: "Microfabrication ultramicroelectrode arrays: developments, advances, and applications in environmental analysis", *Electroanalysis*, 12, 677-684, (2000)
- [11] Spiegel C. *et al.*: "Chip based electroanalytical systems for cell analysis", *Electroanalysis*, 20, 680-702, (2008)

- [12] Cugnet C. *et al.*: "A novel microelectrode array combining screen-printing and femtosecond laser ablation technologies: Development, characterization and application to cadmium detection", *Sens. Actuators, B*, 143, 158-163, (2009)
- [13] Chen Z. *et al.*: "A novel disposable amperometric UA strip", *Sens. Actuators, B*, 129, 710-715, (2007)
- [14] Laschi S. *et al.*: "Planar electrochemical sensors for biomedical applications", *Med. Eng. Phy.*, 28, 934-943, (2006)
- [15] Zhang S. *et al.*: "Materials and techniques for electrochemical biosensor design and construction", *Biosens. Bioelectron.*, 15, 273-282, (2000)
- [16] Thibault C. *et al.*: "Direct microcontact printing of oligonucleotides for biochip applications", *J. Nanobiotechnol.*, 3, 7-19, (2005)
- [17] Falconnet D. *et al.*: "Surface engineering approaches to micropattern surfaces for cell-based assays", *Biomaterials*, 27, 3044-3063, (2006)
- [18] Lakard B. J *et al.*: "Fabrication of a miniaturized cell using microsystem technologies for electrochemical applications", *Electrochimi. Acta* , 50, 1863-1869, (2005)
- [19] Triroj N. *et al.*: "Microfluidic three-electrode cell array for low-current electrochemical detection", *IEEE Sens. J.*, 6, 1395-1402, (2006)
- [20] Parker C.O. *et al.*: "Electrochemical immunochip sensor for aflatoxin M1 detection", *Anal. Chem.*, 81, 5291-5298, (2009)
- [21] Strong T.D. *et al.*: "A microelectrode array for real-time neurochemical and neuroelectrical recording in vitro", *Sens. Actuators, A*, 91, 357-362, (2001)
- [22] Kristensen B. *et al.*: "Biocompatibility of silicon-based arrays of electrodes coupled to organotypic hippocampal brain slice cultures", *Brain Res.*, 896, 1-17, (2001)
- [23] Voskerician G. *et al.*: "Biocompatibility and biofouling of MEMS drug delivery devices", *Biomaterials*, 24, 1959-1967, (2003)
- [24] Xie X. *et al.*: "Development of an ultramicroelectrode arrays (UMEAs) sensor for trace heavy metal measurement in water", *Sens. Actuators, B*, 97, 168-173, (2004)

- [25] www.vp-scientific.com/parylene_properties.html
- [26] Geddes L.A. *et al.*: "Criteria for the selection of materials for implanted electrodes", *Ann. Biomed. Eng.*, 31, 879-890, (2003)
- [27] Lee C.Y. *et al.*: "Fabrication of micro sensors on a flexible substrate", *Sens Actuators, A*, 147, 173-176, (2008)
- [28] Shugg W.T.: "Handbook of electrical and electronic insulating materials", 2nd Ed. New York: IEEE, Inc, (1995)
- [29] Stieglitz T.: "Flexible biomedical microdevices with double-sided electrode arrangements for neural applications", *Sens. Actuators, A*, 90, 203-211, (2001)
- [30] Myllymaa S. *et al.*: "Fabrication and testing of polyimide-based microelectrode arrays for cortical mapping of evoked potentials", *Biosens. Bioelectron.*, 24, 3067-3072 Myllymaa *et al.*, (2009)
- [31] Mercanzini A. *et al.*: "Demonstration of cortical recording using novel flexible polymer neural probes", *Sens. Actuators, A*, 143, 90-96, (2008)
- [32] Cheung K.C. *et al.*: "Flexible polyimide microelectrode array for in vivo recordings and current source density analysis", *Biosens. Bioelectron.*, 22, 1783-1790, (2007)
- [33] Abgrall P. *et al.*: "SU-8 as a structural material for labs-on-chips and microelectromechanical systems", *Electrophoresis*, 28, 4539-4551, (2007)
- [34] Tijero M. *et al.*: "SU-8 microprobe with microelectrodes for monitoring electrical impedance in living tissues", *Biosens. Bioelectron.*, 24, 2410-2416, (2009)
- [35] Gardner R.D. *et al.*: "Development of a microelectrode array sensing platform for combination electrochemical and spectrochemical aqueous ion testing", *Sens. Actuators, B*, 136, 177-185, (2009)
- [36] Lowinsohn D. *et al.*: "Design and fabrication of a microelectrode array for iodate quantification in small sample volumes", *Sens. Actuators, B*, 113, 80-87, (2006)
- [37] B-Y. Chang *et al.*: "Electrochemical impedance spectroscopy", *Annu. Rev. Anal. Chem.*, 3, 207-229, (2010)

- [38] F. Lisdat: "The use of electrochemical impedance spectroscopy for biosensing", *Anal Bioanal Chem*, 391, 1555-1567, (2008)
- [39] N. R. Stradiotto: "Electrochemical Sensors: A Powerful Tool in Analytical Chemistry", *J. Braz. Chem. Soc.*, 14-2, 159-173, (2003)
- [40] M. Pohanka: "Electrochemical biosensors – principles and applications", *J. Appl. Biomed.*, 6, 57–64, (2008)
- [41] A. C. Barton *et al.*: "Labelless AC impedimetric antibody-based sensors with pg ml⁻¹ sensitivities for point-of-care biomedical applications", *Biosensors and Bioelectronics*, 24, 1090-1095, (2009)
- [42] Q. Gao *et al.*: "Highly sensitive impedimetric sensing of DNA hybridization based on the target DNA-induced displacement of gold nanoparticles attached to ssDNA probe", *Electrochemistry communications*, 13, 335-337, (2011)
- [43] R. K. Shervedani *et al.*: Impedimetric sensing of uranyl ion based on phosphate functionalized cysteamine self-assembled monolayers ", *Analytica Chimica Acta*, 562, 223-228, (2006)
- [44] L. M. Olivier *et al.*: "An impedimetric sensor for monitoring the growth of *Staphylococcus epidermidis*", *Proceedings of the 28th IEEE*, (2006)
- [45] Popovtzer R. *et al.*: "Electrochemical lab on a chip for high-throughput analysis of anticancer drugs efficiency. *Nanomedicine: NBM*, 4, 121-126, (2008)
- [46] Morimoto K. *et al.*: "Electrochemical microsystem with porous matrix packed-beds for enzyme analysis", *Sens. Actuators, B*, 124, 477-485, (2007)
- [47] Triroj N. *et al.*: "Microfluidic three-electrode cell array for low-current electrochemical detection", *IEEE Sens. J.*, 6, 1395-1402, (2006)
- [48] Miyashita M. *et al.*: "Development of urine glucose meter based on micro-planer amperometric biosensor and its clinical application for self-monitoring of urine glucose", *Biosens. Bioelectron.*, 24, 1336-1340, (2009)

- [49] Schwake A. *et al.*: "Chrono amperometric determination of hydrogen peroxide in swimming pool water using an ultramicroelectrode array", *Sens. Actuators, B*, 46, 242-248, (1998)
- [50] Li H. *et al.*: "An amperometric bienzyme biosensor for rapid measurement of alanine aminotransferase in whole blood", *Sens. Actuators, B*, 119, 419-424, (2006)
- [51] Matsumoto T. *et al.*: "A multilayer membrane amperometric glucose sensor fabricated using planar techniques for large-scale production", *J. Biotechnol.*, 122, 267-273, (2006)
- [52] Lakard B. *et al.*: "Fabrication of a miniaturized cell using microsystem technologies for electrochemical applications", *Electrochim. Acta*, 50, 1863-1869, (2005)
- [53] Lee H.J. *et al.*: "Cyclic voltammetry at a regular microdisc electrode array", *J. Electroanal. Chem.*, 502, 138-145, (2001)
- [54] Davies T.J. *et al.*: "The cyclic and linear sweep voltammetry of regular arrays of microdisc electrodes : Fitting of experimental data", *J. Electroanal. Chem.*, 585, 51-62, (2005)
- [55] Davies T.J. *et al.*: "The cyclic and linear sweep voltammetry of regular and random arrays of microdisc electrodes : Theory", *J. Electroanal. Chem.*, 585, 63-82, (2005)
- [56] Berduque A. *et al.*: "Voltammetric characterisation of silicon-based microelectrode arrays and their application to mercury-free stripping voltammetry of copper ions", *Talanta*, 71, 1022-1030, (2007)
- [57] Aguiar F.A. *et al.*: "Conical recessed gold microelectrode arrays produced during photolithographic methods: Characterisation and causes", *Electrochem. Commun.*, 9, 879-885, (2007)
- [58] Bond A.M. *et al.*: "A comparison of the chronoamperometric response at inlaid and recessed disc microelectrodes", *J. Electroanal. Chem.*, 249, 1-14, (1988)
- [59] Ferrigno R. *et al.*: "Finite element simulation of the chronoamperometric response of recessed and protruding microdisc electrodes", *Electrochim. Acta*, 42, 1895-1903, (1997)

- [60] Guo J. *et al.*: "Cyclic voltammetry at shallow recessed microdisc electrode: theoretical and experimental study", *J. Electroanal. Chem.*, 629, 180-184, (2009)
- [61] Amatore C. *et al.*: "Construction of optimal quasi-conformal mappings for the 2D-numerical simulation of diffusion at microelectrodes. Part 1: Principle of the method and its application to the inlaid disk microelectrode", *J. Electroanal. Chem.*, 597, 69-76, (2006)
- [62] Amatore C. *et al.*: "Construction of optimal quasi-conformal mappings for the 2D numerical simulation of diffusion at microelectrodes. Part 2. Application to recessed or protruding electrodes and their arrays", *J. Electroanal. Chem.*, 597, 77-85, (2006)
- [63] Orozco J. *et al.*: "Characterization of microelectrode arrays combining electrochemical techniques and optical microscopy imaging", *Electrochim. Acta*, 53, 729-736, (2007)
- [64] S. Borgmann *et al.*: "Advances in Electrochemical Science and Engineering", Edition WILEY-VCH Verlag GmbH, (2011)
- [65] W. Vastarella: "Enzyme modified electrodes in amperometric biosensors", *PHD thesis*, (2001)
- [66] R. S. Freire *et al.*: "Direct Electron Transfer: An Approach for Electrochemical Biosensors with Higher Selectivity and Sensitivity", *J. Braz. Chem. Soc.*, 14-2, 230-243, (2003)
- [67] E. Wilkins *et al.*: "Glucose monitoring: State of the art and future possibilities", *Med. Eng. Phy.*, 18, 273-288, (1996)
- [68] J. Wang: "Electrochemical Glucose Biosensors", *Chem. Rev.*, 108, 814-825, (2008)
- [69] T. Chen *et al.*: "In vivo Glucose Monitoring with Miniature "Wired" Glucose Oxidase Electrodes", *Analytical Sciences*, 17, 297-300, (2001)
- [70] D. Pradhan *et al.*: "High-Performance, Flexible Enzymatic Glucose Biosensor Based on ZnO Nanowires Supported on a Gold-Coated Polyester Substrate", *Applied materials and interfaces*, 2-8, 2409-2412, (2010)
- [71] C. X. Guo *et al.*: "Direct electron transfer of glucose oxidase and biosensing of glucose on hollow sphere-nanostructured conducting polymer/metal oxide composite", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 12, 12153-12159, (2010)

- [72] Trémillon B.: « Electrochimie analytique et réactions en solution », Tome 2, Réactions et méthodes électrochimiques, Paris: Masson, (1993)
- [73] F. Sekli Belaidi *et al.*: "PEDOT-modified integrated microelectrodes for the detection of ascorbic acid, dopamine and uric acid", *Sensors and Actuators*, B214, 1-9, (2015)
- [74] Lacombe *et al.*: "Silicate determination in sea water: Toward a reagentless electrochemical method", *Marine Chemistry*, Volume 106, Issues 3–4, 489-497, (2007)
- [75] Lacombe *et al.*: "Silicate electrochemical measurements in seawater: Chemical and analytical aspects towards a reagentless sensor", *Talanta*, Volume 77, Issue 2, 744-750, (2008)
- [76] W. Giraud *et al.*: "Reagentless and calibrationless silicate measurement in oceanic waters", *Talanta*, Volume 97, 157-162, (2012)
- [77] E. Vanhove *et al.*: "Final capping passivation layers for long-life microsensors in real fluids", *Sensors and Actuators: B. Chemical*, 351-358, (2013)
- [78] C. Fedtke *et al.*: "Plant Toxicology", Fourth Edition, Chapter 7, (2004)
- [79] M. Ross *et al.*: "Herbicide Mode-of-Action Summary", Purdue Univ. Dep. Bot. Plant Pathol. West Lafayette Rep. No WS-23-W, (1996)
- [80] I.R. Davison: "Environmental effects on algal photosynthesis: temperature", *J. Phycol.*, 27, 2-8, (1991)
- [81] R. Brayner *et al.*: « Micro-algal biosensors », *Anal. Bioanal. Chem.*, 401, 581-597, (2011)
- [82] M. T. Giardi *et al.*: "Biotechnological Applications of Photosynthetic Proteins", Landes Bioscience, Springer Publishers, Church ST, Georgetown, USA, (2006)
- [83] D. Schubnell *et al.*: "ISFET-algal (*Chlamydomonas*) hybrid provides a system for ecotoxicological tests", *Biosens. Bioelectron.*, 14, 465-472, (1999)
- [84] J. Ma *et al.*: "Differential sensitivity of two green algae, *scenedesmus obliquus* and *chlorella pyrenoidosa*, to 12 pesticides", *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 52, 57-61, (2002)

- [85] M. Naessens *et al.*: "Fiber optic biosensor using chlorella vulgaris for determination of toxic compounds", *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 46, 181-185, (2000)
- [86] D. Haigh-Flórez *et al.*: "Microalgae dual-head biosensors for selective detection of herbicides with fiber-optic luminescent O₂ transduction", *Biosens. Bioelectron.*, 54, pp. 484-491, (2014)
- [87] I. Shitanda *et al.*: "Amperometric screen-printed algal biosensor with flow injection analysis system for detection of environmental toxic compounds", *Electrochim. Acta*, 54, 4933-4936, (2009)
- [88] M. Koblížek *et al.*: "A biosensor for the detection of triazine and phenylurea herbicides designed using Photosystem II coupled to a screen-printed electrode", *Biotechnol. Bioeng.*, 78, 110-116, (2002)
- [89] A. Tsopele *et al.*: "Integrated electrochemical biosensor based on algal metabolism for water toxicity analysis", *Biosens. Bioelectron.*, 61, 290-297, (2014)
- [90] C.P. Deblois *et al.*: "Comparison of photoacclimation in twelve freshwater photoautotrophs (chlorophyte, bacillaryophyte, cryptophyte and cyanophyte) isolated from a natural community", *PLoS. One*, 8, e57139, (2013)
- [91] C. Amatore *et al.*: "Electrochemical Monitoring of Single Cell Secretion: Vesicular Exocytosis and Oxidative Stress", *Chem. Rev.*, 108, 7, 2585-2621, (2008)
- [92] S. Ben-Amor *et al.*: "Enhanced Detection of Hydrogen Peroxide with Platinized Microelectrode Arrays for Analyses of Mitochondria Activities", *Electrochimica Acta*, pp. 171-178, (2014)

*Travaux antérieurs Systèmes
de mesure*

Chapitre II : Réalisation de Systèmes de mesure

J'ai participé lors de mes années de chercheur, à des travaux que l'on peut définir comme proche de l'ingénierie mais qui font partie intégrante de la thématique « Développement » du sigle R&D. Je vais ainsi présenter quelques exemples aboutis de microsystèmes qui ont été intégrés à de véritables plateformes d'instrumentation, afin d'aboutir à de réels outils de mesures, simple d'utilisation et conviviaux.

J'ai délibérément choisi trois exemples couvrant des champs d'applications assez différents : la mesure de l'activité bactérienne, la mesure directe sur le corps humain et pour finir la mesure dans le sol.

I - Intégration des techniques de pH-métrie, application aux anti-biogrammes

Ces travaux ont fait l'objet du post-doctorat de Marie-Laure POURCIEL-GOUZY.

⇒ I - A - Contexte et premier concept

Cette thématique s'est déroulée au départ sur le projet ITAV NUTRIPUCE. Ce dernier concernait au départ le développement de microcuves réalisées en PDMS reportées sur des capteurs chimiques pH-ISFET pour le suivi de l'activité bactérienne (Fig. 1).

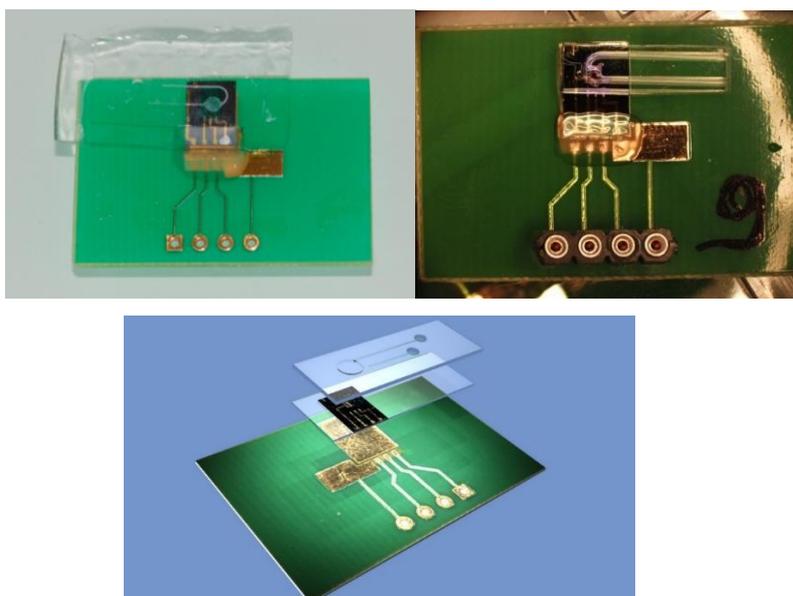


Figure 1 : Composants ISFET avec une millifluidique en PDMS reportée

- réduire les quantités de bactéries nécessaires à chaque test et donc, diminuer d'autant les phases de croissance des diverses souches à évaluer,
- détecter l'inhibition ou non de la croissance de la bactérie par l'antibiotique beaucoup plus rapidement qu'à l'heure actuelle.

⇒ I - B - Réalisation technologique avancée

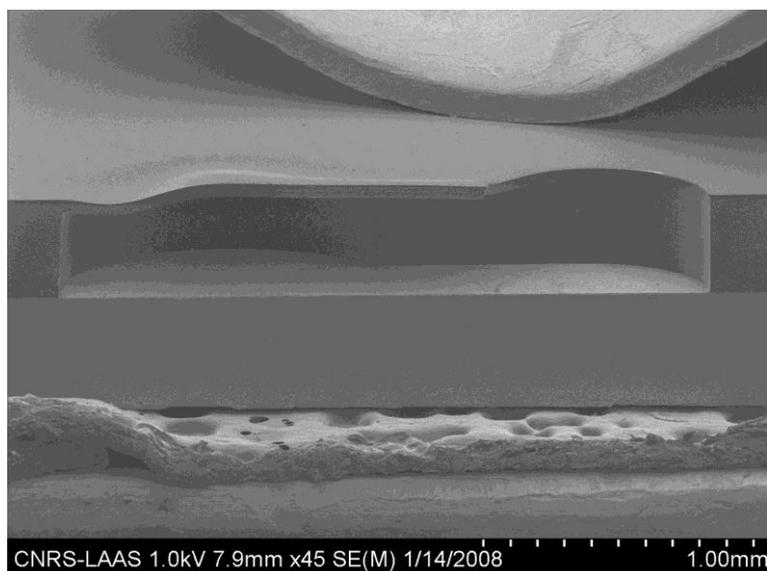
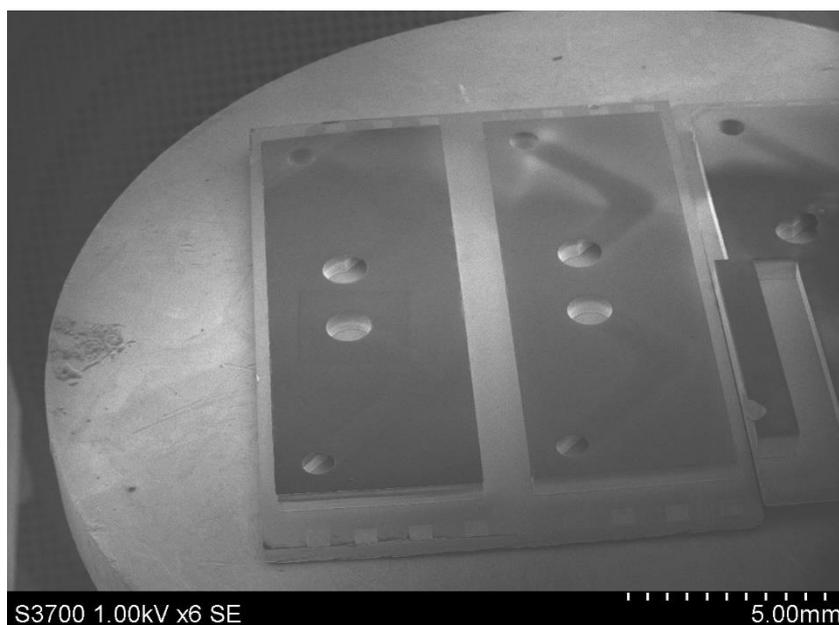
La société Elitech a souhaité développer des microcapteurs chimiques à effet de champ ChemFETs (Chemical Field Effect Transistors) pour la réalisation d'antibiogrammes. L'application vise à la conception, à terme, d'un système multi-capteur intelligent afin de mesurer en continu les variations du potentiel hydrogène liées de façon directe ou indirecte au métabolisme d'une souche bactérienne. Ainsi, le développement de pH-ISFET, i.e. l'utilisation des techniques de pH-ISFET-métrie, devait permettre à terme de déterminer le CMI de divers types d'antibiotiques pour diverses concentrations.

L'innovation apportée par ce système multi-capteur sous forme matricielle minimale (2 x 2) réside également dans la présence de structures fluidiques polymériques (développée en technologie polydiméthylsiloxane puis SU8) permettant d'acheminer et de distribuer des quantités d'échantillons de l'ordre du microlitre et réduisant ainsi considérablement la quantité de matériels biologiques nécessaires à la mesure. Les procédés classiques pour ce type de mesure d'activité étant basés sur la détection par colorimétrie à partir de cultures bactériennes, le problème est que le volume d'analyse est important ($\approx 1 \text{ cm}^3$) et le temps de réponse élevé ($\approx 24 \text{ h}$). Grâce à la diminution du volume d'analyse de nos microsystèmes ($\approx 1 \text{ mm}^3$ voire moins...), il a été possible de diminuer le temps de réponse. En effet, la variation de pH engendrée par l'activité bactérienne (dpH/dt) est proportionnelle à a/V où « a » est l'activité bactérienne et V le volume considéré. Ainsi, la diminution du volume d'analyse V est responsable de l'augmentation de la cinétique bactérienne. Il est également possible d'envisager l'intégration des substrats (sucres) nécessaires aux diverses réactions au sein de la structure lors de la fabrication.

C'est donc pour la première fois que nous avons réalisé l'intégration au sein d'un LOC de nos microcapteurs ISFET, avec le développement multi-capteurs 2 x 2, ainsi que l'intégration à l'échelle du substrat, afin de polariser la solution bactérienne, d'une micro-électrode de référence Ag/AgCl très stable et dont le procédé d'oxydation a été optimisé

pour recouvrir la totalité de la couche mince d'argent d'un précipité d'AgCl pour éviter tout relargage d'argent qui aurait tué les bactéries.

Après les premiers prototypes en PDMS qui sont certes faciles à mettre en œuvre mais présentent souvent des fuites, nous avons ainsi développé un procédé monocouche de dépôt Su8, développé dans le volume par double insolation, permettant à la fois de générer des canaux et des cuves de mesure mais aussi des trous d'entrée/sortie (Fig. 3).



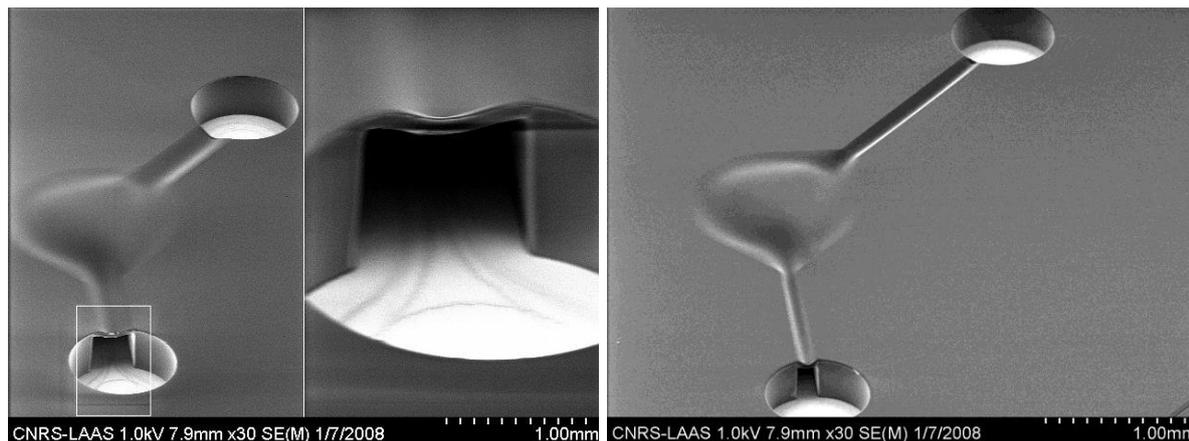


Figure 3 : Vues au MEB des réalisations des canaux, chambres de mesure et trous d'entrée/sortie dans de la résine SU8



Figure 4 : Remplissage de structure en SU8 par simple capillarité

Ce système (mini)fluidique adapté a permis l'étude du transport de fluides au sein de microcanaux en SU8 par capillarité (Fig. 4). Ce procédé de mise en forme de SU8 a alors été intégré dans un procédé de microfabrication d'ISFET nitrure, comportant une pseudo-électrode de référence intégrée (Fig. 5).

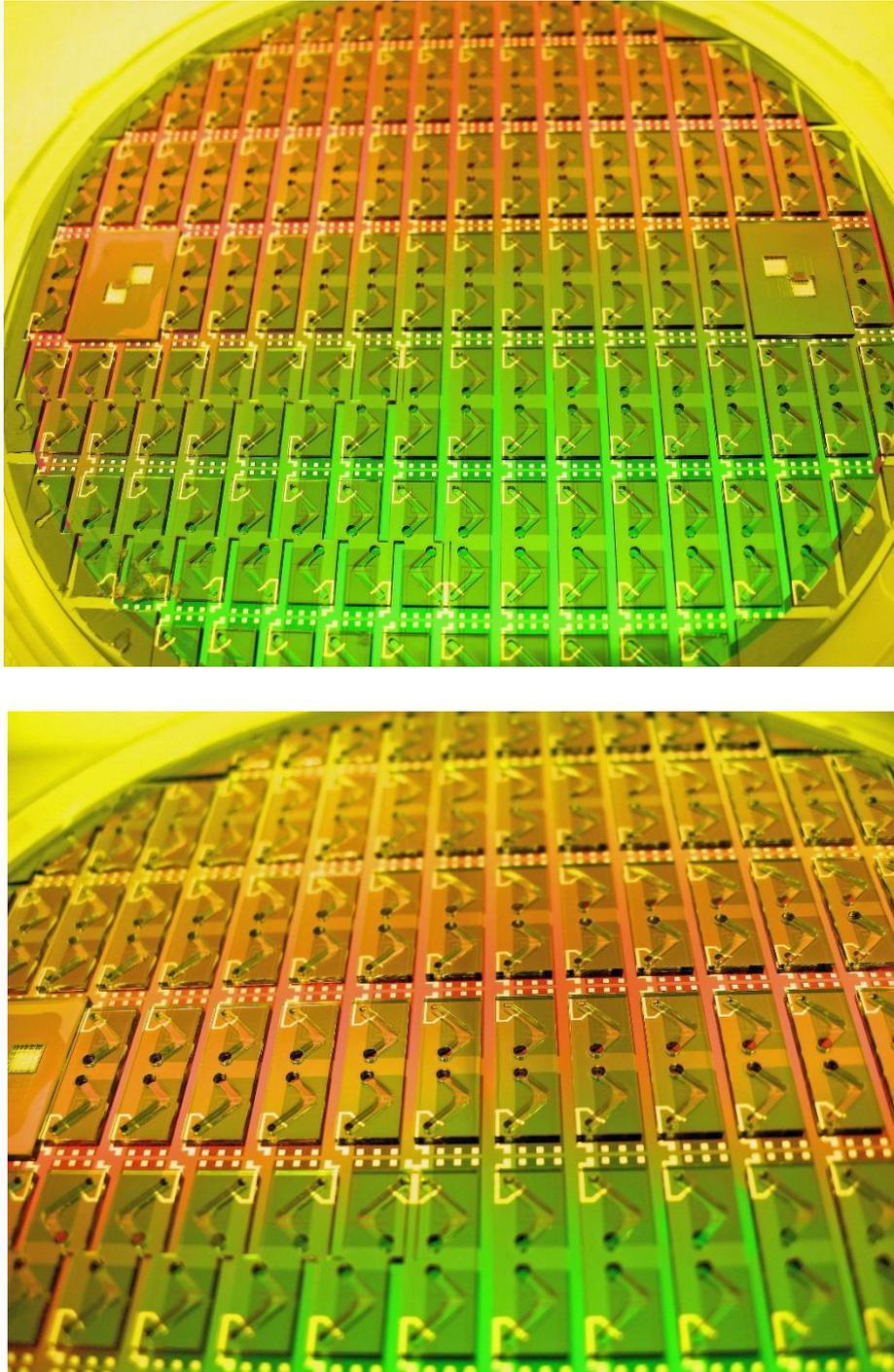


Figure 5 : Système multicapteur-ISFET à microcuves SU8 réalisés sur substrat silicium

Après découpe, nous nous retrouvons ainsi des microcapteurs ISFET qui sont assemblés en laboratoire sur puce, avec une structure matricielle 2 x 2 (Fig. 6).

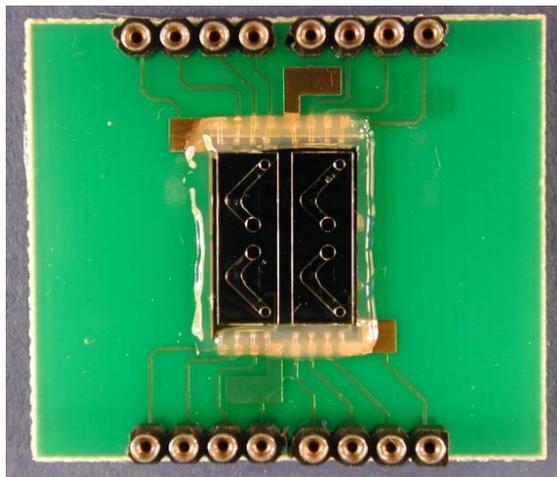


Figure 6 : Quatre ISFET à structure fluïdique SU8 reportés sur PCB

⇒ **I - C - Les différentes caractérisations : de la preuve de concept à l'utilisation industrielle**

Les premiers tests ont porté sur l'étude de bactéries non pathogènes, les lactobacilles (*Lactobacillus crispatus*) afin de déterminer leur activité par mesure de pH : pour la validation du modèle, l'étude concerne le métabolisme principal des bactéries à savoir la consommation de sucres spécifiques avec fabrication d'acide lactique d'où la diminution de la valeur du pH du milieu bactérien (valeur limite: $\text{pH} \approx 4$). La preuve de concept avait été mise en place grâce au premier prototype avec la microfluidique en PDMS. Dans ce cas, nous avons observé pour la première fois l'évolution du pH due à la consommation ou non de sucres (glucose, fructose, xylose, sorbitol) par des bactéries (Fig. 7). La tension de grille est mesurée en fonction du temps. Et la variation de cette tension permet de déduire la variation de pH dans la solution grâce à la valeur de la sensibilité du pH-ISFET.

Nous avons ensuite démontré que la concentration de bactéries pouvait influencer la pente de variation en pH (Fig. 8). On peut donc déduire que la pente de variation du pH en fonction du temps peut être reliée à la quantité de bactéries présentes dans la solution analysée.

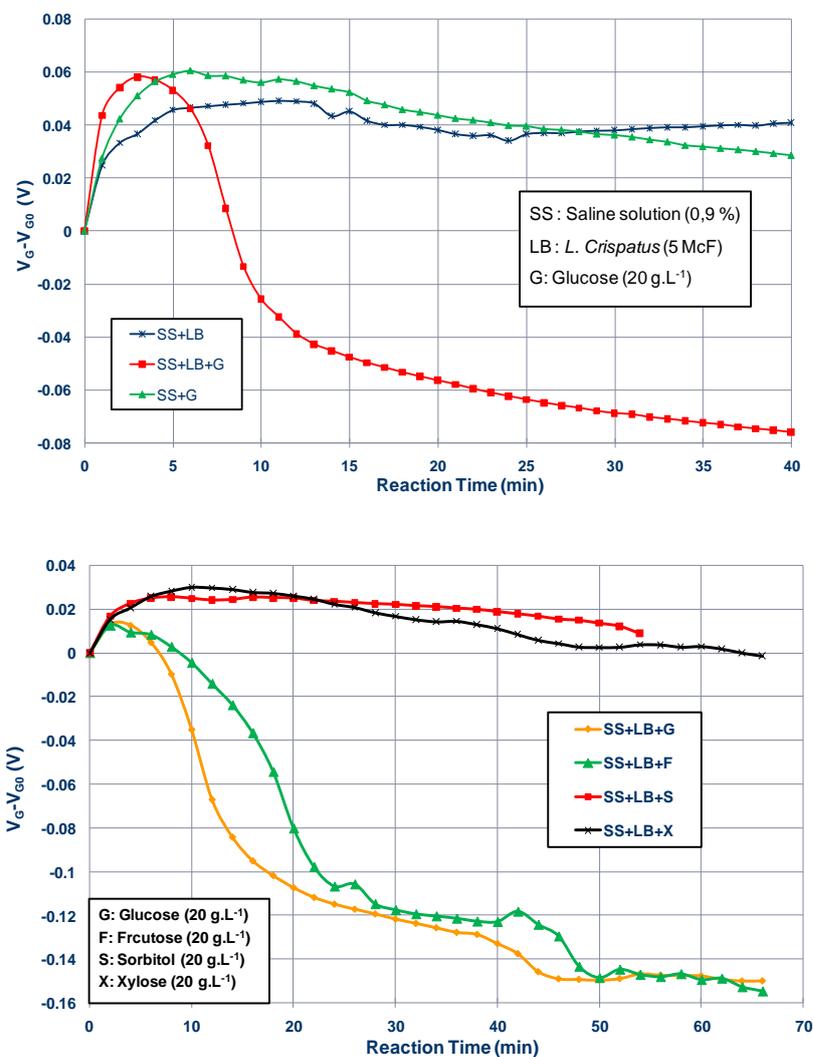


Figure 7 : Evolution de la tension de grille d'un pH en fonction du temps pour des solutions contenant des souches de lactobacilles avec différents types de sucre

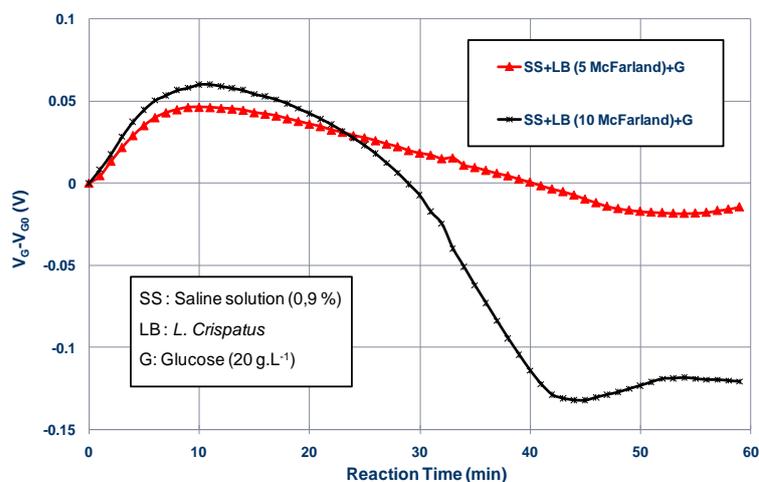


Figure 8 : Evolution de la tension de grille d'un pH-ISFET en fonction du temps pour deux concentrations de bactérie en présence de glucose.

Et enfin, nous avons finalement mis en lumière l'effet de médicament (ampicilline) sur l'activité bactérienne (Fig. 9). Nous avons observé une variation quant au changement de pH, suivant la quantité d'antibiotique apportée.

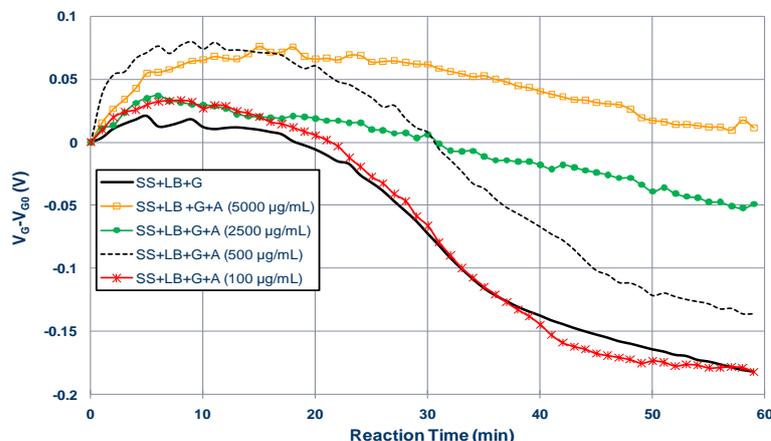


Figure 9 : Variation de la tension de grille d'ISFET en fonction du temps pour des solutions de bactéries avec différentes quantités d'ampicilline.

Les tests avec la deuxième génération de composant intégrant la fluïdique en SU8 ont été faits avec des lactobacilles (*Lactobacillus acidophilus*) en utilisant deux types de sucres caractérisés par différents métabolismes : le glucose et le sorbitol. Le premier est consommé par la bactérie mais pas le second. Les premiers résultats sont présentés succinctement sur la figure 10 :

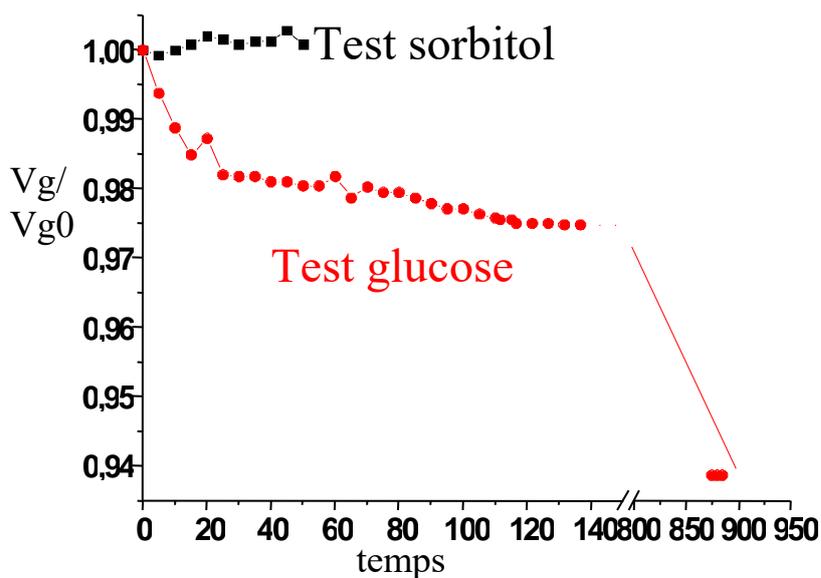


Figure 10 : Evolution de la tension de grille d'un pH-ISFET en fonction du temps pour des solutions de bactéries en présence de glucose ou de sorbitol

Après ce premier test, il a été décidé, pour la première fois dans le cadre de ce projet industriel applicatif, de développer un véritable système de mesure, en s'appuyant sur les compétences de nos services en interne, en Informatique et Instrumentation. Une plateforme reprenant l'effet Peltier permet de thermaliser le laboratoire sur puce et donc de garantir une température de 37 degrés constantes pour les solutions de bactéries (Fig. 11). Le milieu est donc maintenu à température idéale pour un milieu vivant. Et des variations de température pourraient interférer avec nos mesures. Un système d'acquisition des données, spécifique à l'ISFET, nommé ISFETmètre, a de plus été conçu par notre collègue Denis LAGRANGE, ingénieur au LAAS (Fig. 11). Il permet par une boucle de rétroaction de polariser le composant et de récupérer une variation de tension de grille représentative de la variation de pH dans le milieu. Enfin, une interface Homme Machine (IHM) a été créée par notre collègue Sandrine ASSIE, ingénieur au LAAS, afin de commander et récupérer les données issues de l'ISFETmètre.



Figure 11 : ISFETmètre à gauche et plateforme Peltier à droite, sur laquelle est posée la plateforme multicateurs ISFET

On peut retrouver sur la photo 12 l'ensemble des éléments de ce véritable banc de mesure tout intégré. De nouveaux tests ont finalement été effectués (Fig. 13) en laboratoire avec d'autres Lactobacilles (*Lactobacillus Rhamnosus*), et y compris sur le site de la société Elitech à Signes (Bouches du Rhône) montrant des résultats encourageants.

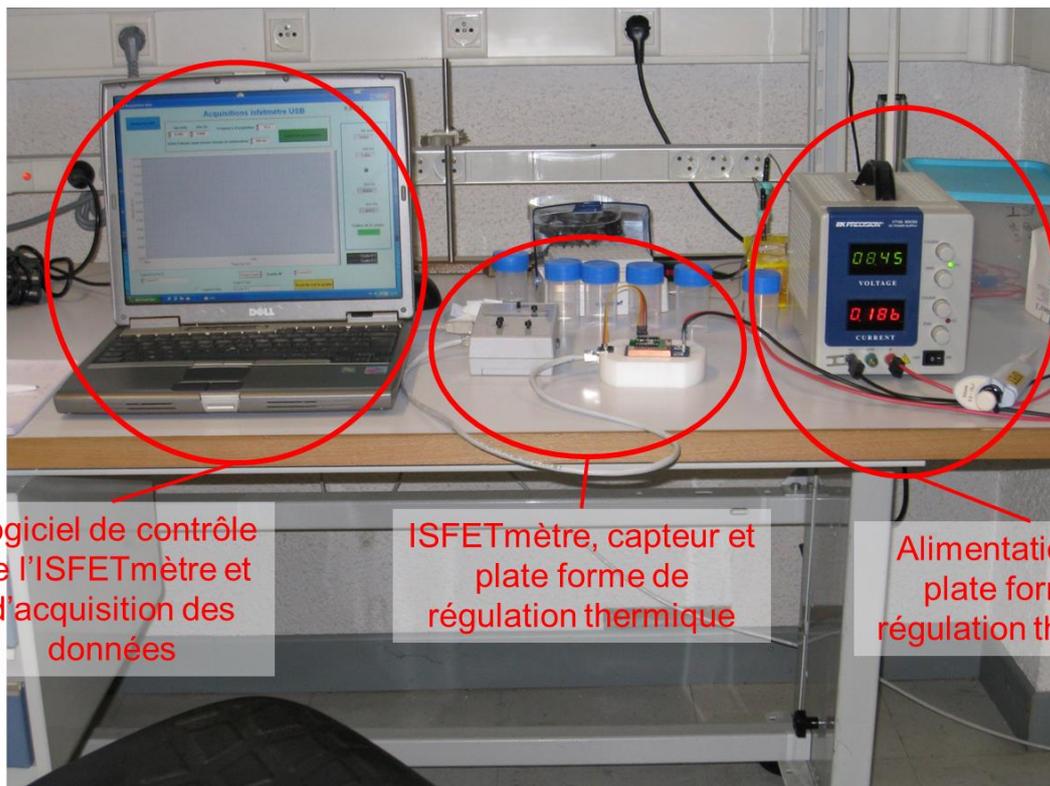


Figure 12 : Banc de mesure développé au LAAS pour la mesure d'antibiogramme

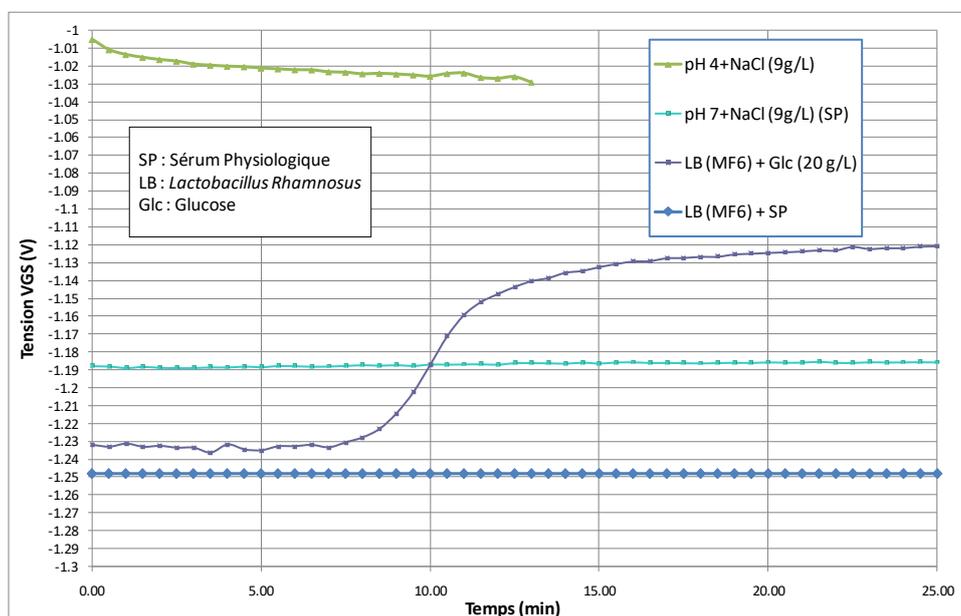


Figure 13 : Evolution de la tension de sortie de l'ISFETmètre en fonction du temps montrant spécifiquement l'activité bactérienne en présence de glucose

Un contrat de collaboration était en signature, avant que la société Elitech ne change de responsable R&D et par la même d'axe prioritaire de développement...

Précisons ici que ce projet a permis la mise en place d'un véritable démonstrateur .

Grâce au travail des services d'instrumentation et informatique du laboratoire, une plateforme clef en main a été réalisé :

- *un support à effet Peltier permet la régulation en température de la matrice de microcapteurs qui est reportée sur le dessus,*
- *un système de mesure dédié et développé au LAAS (appelé ISFETmètre) permet de polariser et récupérer les données issues des capteurs. Cette interface communique et est polarisée par USB,*
- *une IHM permet à l'utilisateur de paramétrer le système et d'obtenir en temps réel le tracé de courbes ou la récupération des valeurs issues des capteurs.*

*Ceci illustre parfaitement le concept de **système de mesure intégré**. C'est le premier démonstrateur « Plug&Analyze » réalisé dans l'équipe atteignant un degré TRL aussi avancé (6-7) avec des tests en laboratoire d'analyse à Signes chez la société Elitech. C'est aussi la première réalisation d'un véritable Laboratoire sur puce multicapteur (matrice 2 x 2) à pseudo-électrode de référence intégrée.*

II - Bandeau pour la sécurité des travailleurs, portant des équipements de protection intégrant des outils d'analyse physiologique biochimique

Ce projet s'est déroulé dans le cadre du Projet ANR SWEAT avec comme partenaires industriels Hémodia pour la fabrication des capteurs et Paul Boyé Technologie, spécialiste de fabrication de vêtements intelligents et techniques. Le CEA-LETI était également impliqué dans cette étude pour la comparaison des technologies ISE et ISFET, ainsi que le Centre de Recherche du Service de Santé des Armées (CRSSA) pour les tests finaux.

⇒ II - A - Contexte

Nous avons proposé dans ce projet de développer un bandeau assurant le suivi physiologique des personnels notamment primo-intervenants dans le domaine de l'urgence (pompiers, protection civile, gendarmerie) ou autres (militaires en opérations...) afin de maintenir les performances et de prévenir les accidents médicaux. Ces personnels

interviennent souvent dans des environnements extrêmes de température, d'humidité... les soumettant à des contraintes physiologiques importantes responsables d'accidents médicaux graves (déshydratations, coups de chaleur...) voire de décès en particulier parmi les primo-intervenants les moins adaptés. Le suivi de certaines variables physiologiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, température corporelle, déshydratation ...) est essentiel pour éviter ces accidents médicaux, particulièrement chez les personnels tels que les primo-intervenants.

Dans l'état actuel, les systèmes de surveillance de santé ont principalement des applications ciblées, basées sur des mesures de variables physiologiques, comme les mouvements corporels, la pression sanguine, les pulsations cardiaques ou bien la température du corps. Sur la base de ces seules mesures, il est absolument impossible d'obtenir un état physiologique réaliste des personnels d'urgence.

⇒ II - B - Réalisation technologique et tests de validation

Pour aller plus loin et améliorer la prévention des primo-intervenants, nous avons proposé de développer un bandeau physiologique (Fig. 14) intégrant des capteurs biochimiques du LAAS capables d'analyser et de surveiller la concentration de certains marqueurs chimiques et biochimiques comme le sodium dans les fluides corporels tels que la sueur. Les capteurs sodium sont basés sur la technologie pH-ISFET avec l'incorporation d'une matrice siloxane renfermant des ionophores spécifiques pour assurer une détection sélective du sodium. Ces travaux ont été développés dans le cadre de la thèse d'Arnaud CAZALE.

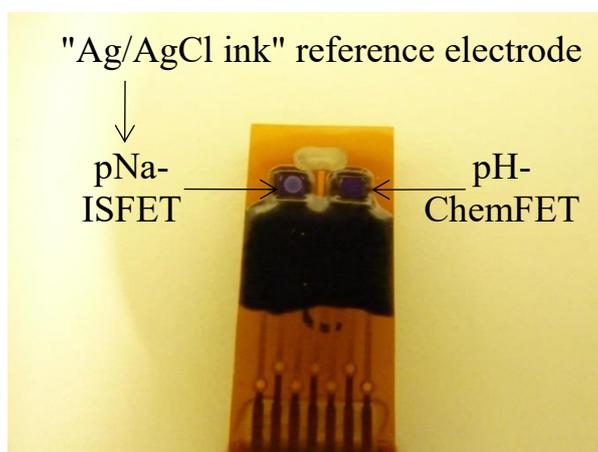


Figure 14 : Réalisation de prototype de capteurs pH et pour la mesure du sodium, à électrode de référence intégrée

Nous présentons ici, les premiers résultats obtenus sur l'analyse des échantillons collectés, par la mesure du sodium obtenue avec des microcapteurs ISFET reportés par les technologies de carte à puces (Fig. 15). Une électronique portable et un prototype de pompe à sueur passive (Fig. 16) pour drainer la sueur en continu sur la surface des capteurs, spécialement développés pour ce projet ont été réalisés. Le tout est implémenté dans un bandeau physiologique équivalent à ce que l'on retrouve pour la course à pied (Fig. 17).

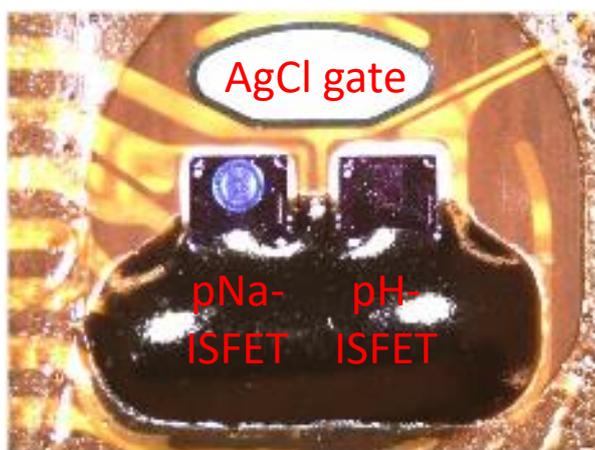


Figure 15 : pH-ISFET, ISFET sensible au sodium et électrode référence à base de pâte Ag/AgCl reportés sur le support

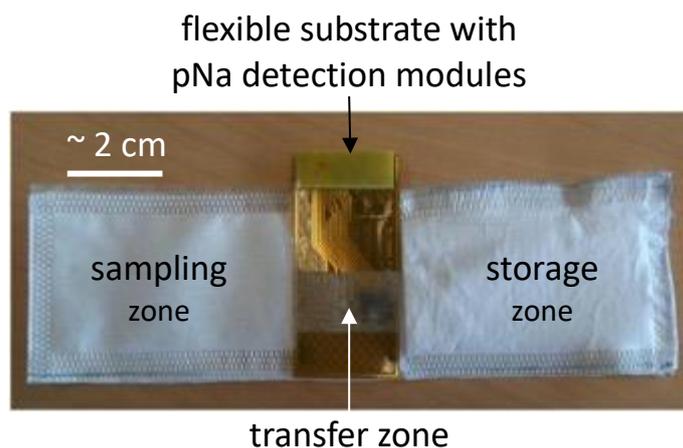


Figure 16 : Prototype de pompe à sueur pour drainer la sueur



Figure 17 : Cobaye portant le bandeau physiologique instrumenté

Des tests de validation ont été effectués au CRSSA sur des pompiers soumis à des environnements extrêmes en termes de température et d'humidité. On peut ainsi voir sur la figure 18 le bon fonctionnement de nos microcapteurs ISFET pour la détection du sodium, directement dans la sueur sans prétraitement.

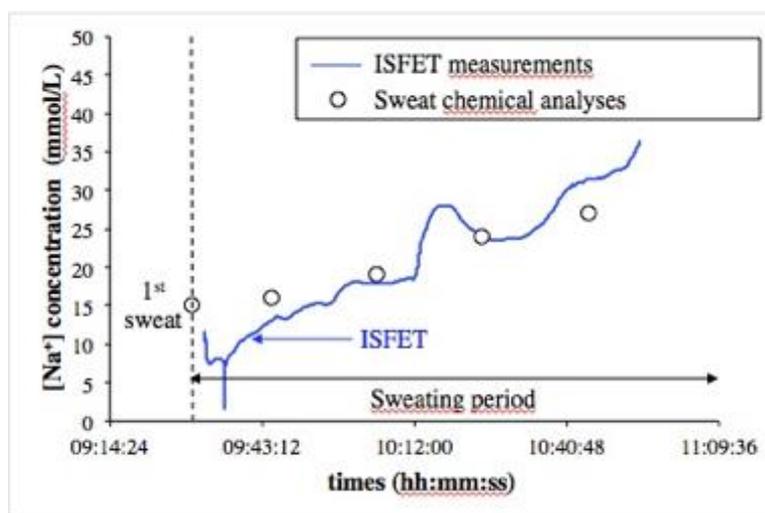


Figure 18 : Mesure de l'évolution de la concentration en sodium dans la sueur par ISFET sodium et analyse classique de laboratoire

Ces tests complets réalisés en milieu contrôlé (température, humidité), ont permis également d'illustrer un modèle mathématique développé au laboratoire durant cette étude, reliant la concentration en sodium dans la sueur à la température interne du corps. On peut voir dans cet exemple précis comment il a été possible d'implémenter nos microcapteurs sur un dispositif fluide dynamique, avec l'incorporation d'une

électronique communicante, permettant de prévenir les primo-intervenants d'une fatigue prononcée nécessitant de s'éloigner du front.

Nous pouvons, à travers ce projet impliquant deux industriels, mettre en avant l'approche "Système" effectuée en collaboration avec la société Paul Boyé Technologie en ce qui concerne l'échantillonnage de la mesure et surtout le conditionnement final de l'ensemble des capteurs dans un module mécanique reprenant l'architecture d'un bandeau physiologique. Les travaux concernant l'intégration, à l'échelle du système, d'une électrode de référence Au/AgCl afin de polariser la solution, ont été développés par la société HEMODIA en collaboration avec le LAAS. Il avait été décidé de déposer une pâte Ag/AgCl qui, pour l'application, a montré d'excellente propriété de stabilité et de durée de vie. Dans ce cas, l'interface de mesure a été réalisée par nos amis et partenaires du CEA- LETI pour aboutir au final à un système complet "Plug and analyze".

III - Développement d'un microsystème d'analyse basé sur la technologie ISFET pour la surveillance du cycle de l'azote dans les cultures de blé dur

Ce projet, étant le plus récent en date, a bénéficié de toute l'expertise résumée sur les deux projets de développement précédents. Ainsi, il est sans doute celui qui est le plus abouti et c'est donc celui que je développerai le plus en détail. Il fait de plus un résumé complet de notre expertise sur la brique de détection potentiométrique développée dans l'équipe : l'ISFET et ces possibles déclinaisons après fonctionnalisation. Il est le fruit du travail réalisé dans le cadre du Projet FUI InnoperfBlé. L'entreprise Agronutrition portait ce projet. C'est un groupe, porté vers la chimie, qui développe principalement des engrais et autres produits phytosanitaires. Personnellement, le côté intéressant de la chose, quant à citer le contexte général de l'étude, est que cette entreprise avait quelque peu explosé en 2001 avec l'incident d'AZF à Toulouse. Le patron de l'époque avait décidé d'arrêter l'activité. Néanmoins, les employés de l'époque, croyant fortement en leur entreprise, avaient décidé de recréer ce groupe mais à Carbonne, à 40km de Toulouse, et de façon « mutualiste » entre les différents employés. Les lois du marché ont fait qu'ils ont été rachetés par un plus grand groupe par la suite... mais l'entreprise est passée de 40 employés en 2002 à plus de 250 actuellement.

Cette firme, dont l'activité principale est donc de produire des engrais (avec une branche sur les engrais « verts »), s'était engagée dans la mise en place d'un consortium afin de fournir à terme à ses clients, un outil d'aide à la décision permettant de dire aux exploitants agricoles, où et quand rajouter de l'engrais pour... ne pas trop en répandre (!), comme c'est un peu l'habitude ancestrale dans le domaine, n'ayant que peu ou pas de moyen précis pour quantifier la quantité d'intrants à apporter. Cette approche originale est à souligner.

⇒ III - A - Contexte

Pour relever le défi de nourrir la population mondiale, l'agriculture moderne recourt à l'usage de fertilisants. Afin de diminuer leurs forts impacts climatiques et environnementaux, il est aujourd'hui nécessaire de développer de nouvelles méthodes agricoles où les doses d'intrants tiennent compte des variations temporelles et locales des besoins du sol et des plantes. Les méthodes conventionnelles d'analyse des sols nécessitent de prélever des échantillons sur les parcelles qui sont ensuite analysés par un laboratoire. En plus d'être particulièrement coûteuses pour l'agriculteur, ces méthodes sont chronophages et ne permettent pas un suivi en continu de la teneur en nutriments du sol.

⇒ III - B - Concept multicateur pour le sol

Le module développé par le LAAS devait ainsi permettre d'effectuer le suivi du cycle de l'azote dans les sols avec pour cadre la culture du blé dur. Dans ce projet, outre une partie plus fondamentale dédiée à l'étude du gain en protéine dans le grain grâce à ce type d'engrais (travail réalisé par des collègues de l'INRA), nous étions ainsi en charge de développer des microcapteurs pour la mesure du pH, du nitrate et de l'ammonium, directement dans le sol. Une fois conditionnés, nos dispositifs devaient être intégrés à une perche de mesure contenant l'électronique de traitement, les batteries, et le système de télétransmission des données sur serveur. Tout ce travail mécanique et électronique a été réalisé par la société SIREA (localisée à Castres). Cette perche devait alors être plantée en décembre et être capable de remonter des données de façon autonome jusqu'à la fin de la période d'apport d'intrants, à savoir le mois de mai. Relever ce type de défi était relativement nouveau pour nous : premièrement, le type de mesure effectué jusqu'alors dans l'équipe n'avait pas des durées aussi longues et deuxièmement, nos capteurs, quels

qu'ils soient, sont supposés travailler en « phase liquide » : la terre, même avec un degré d'humidité hivernal/printanier permettra-t-elle un contact suffisant à nos microcapteurs pour remonter du signal ?

Une troisième société était impliquée dans cette partie du projet, avec nous : le groupe Agri-Intranet, en charge de développer le serveur qui devait recevoir les données remontées des perches mais aussi de faire un véritable outil d'aide à la décision pour les exploitants agricoles, en traitant qualitativement les informations fournies par nos systèmes et les envoyer par mail ou en les rendant disponibles sur un site sécurisé. L'histoire dira que cette entreprise a disparu en cours de projet pour cessation d'activités...

Une fois ce cadre complexe défini, passons à la science : le développement de microcapteurs au LAAS, basés sur la technologie ISFET, pour la mesure dans le sol. Nous devons donc développer :

- Un pH-ISFET pour la mesure du pH,
- Un pNH_4 -ISFET pour la détection des ions ammonium NH_4^+ ,
- Un pNO_3 -ISFET pour la détection des ions nitrate NO_3^- .

A cela s'ajoute une électrode de référence dont la fonction est d'assurer l'application d'un potentiel électrique constant au milieu d'analyse (ici une matrice "sol") sans lequel les microcapteurs ISFET ne pourraient pas fonctionner correctement. Le choix s'est porté sur une électrode commerciale de la société Silvion. Elle est habituellement utilisée pour des applications corrosion pour les oléoducs en fonds marins. Sa durée de vie est garantie pour 30 ans. Même si relativement coûteuse, pour notre application en terre, nous avons préféré nous tourner vers cette option plutôt que de passer du temps à fiabiliser nos pseudo-électrodes de référence de laboratoire.

Sur la base des objectifs du projet INNOPERF-Blé, trois principales phases de développement ont été distinguées. La première a concerné la fabrication puis l'étude de microcapteurs génériques pH-ISFET. La seconde a été dédiée à l'étude de la fonctionnalisation des pH-ISFET et ainsi la fabrication des pNH_4 -ISFET et pNO_3 -ISFET,

ceci en vue de leur application à l'analyse en phase liquide et en phase "sol" pour la dernière phase.

⇒ III - C - Fabrication des puces pH, ammonium et nitrate et pré-tests

III - C - 1. Validation de la mesure du pH dans le sol grâce à des pH-ISFET Si_3N_4

L'objectif du projet INNOPERF-Blé étant d'exploiter les propriétés de détection des microcapteurs ISFET pour l'analyse in-situ des sols de terres agricoles, un lot de capteurs a été réalisé en salle blanche, suivant les grandes lignes déjà établies dans notre équipe pour les ISFET à grille nitrure Si_3N_4 . Ces dispositifs ont ensuite été caractérisés dans différents types de sols (Fig. 19) afin de lever le premier verrou : peut-on mesurer le pH avec un ISFET, directement dans le sol, et si oui jusqu'à quel taux d'humidité ?

Les paramètres étudiés étaient :

- Texture du sol : sol argilo-limoneux et sol sablonneux,
- Humidité du sol : de 30% à 100% de la capacité maximale de rétention d'eau du sol,
- pH du sol : sol basique (pH \approx 8) et sol acide (pH \approx 5).



Figure 19 : Photo d'une campagne de mesure in-situ des capteurs pH-ISFET en sol argilo-limoneux dont l'humidité variait de 30 à 100% de la capacité maximale de rétention d'eau.

Les microcapteurs ont prouvé leur capacité de détection dès 30% de la capacité maximale de rétention d'eau du sol. Ce résultat reste vrai pour les différentes textures de sols

typiquement rencontrées en agriculture. Or, ce pourcentage est très inférieur à l'hygrométrie nécessaire à la bonne croissance du blé dur sur la période d'étude (décembre – mai). Par ailleurs, en comparant les résultats des mesures du pH de deux sols avec ceux d'un laboratoire agréé, nous avons montré que les ISFET permettaient la détermination *in situ* du pH avec une précision et une dispersion des mesures satisfaisante, même après une calibration très sommaire (Fig. 20).

N° Mesure	Valeur pH mesurée par l'ISFET	Valeur pH mesurée par l'ISFET
1	7,98	4,99
2	8,40	4,75
3	8,04	5,35
4	8,06	5,5
5	8,45	
6	7,97	
Valeur Théorique	8,4	4,7
Moyenne Expérience	8,15	5,2
Dispersion	0,24	0,375

Figure 20 : Résultats des mesures *in-situ* par des pH-ISFET dans un sol argilo-limoneux de pH 8,4 (colonne 2) et dans un sol argilo-limoneux de pH 4,7 (colonne 3)

Comme dans le projet INNOPERF-Blé, le module multicateur sera implanté pour une durée maximale de six mois dans le sol afin de suivre l'évolution de la quantité d'azote du sol pendant toutes les phases de croissance du blé, un troisième volet de la caractérisation *in-situ* des pH-ISFET a donc consisté à suivre l'évolution sur plusieurs mois du signal électrique délivré par un ISFET placé dans un sol à humidité constante (Figure 21). Pour

ce type de microcapteurs, c'était là-aussi une première : nos précédentes applications ne demandant qu'au plus quelques heures de mesure.

Cette expérience a consisté en fait à analyser le vieillissement du capteur provoqué par son utilisation dans le sol. Les résultats montrent une dérive du signal globalement linéaire de 0,42 mV/jour. Cette dérive, relativement faible, pourrait facilement être prise en compte et corrigée par l'électronique du système final.

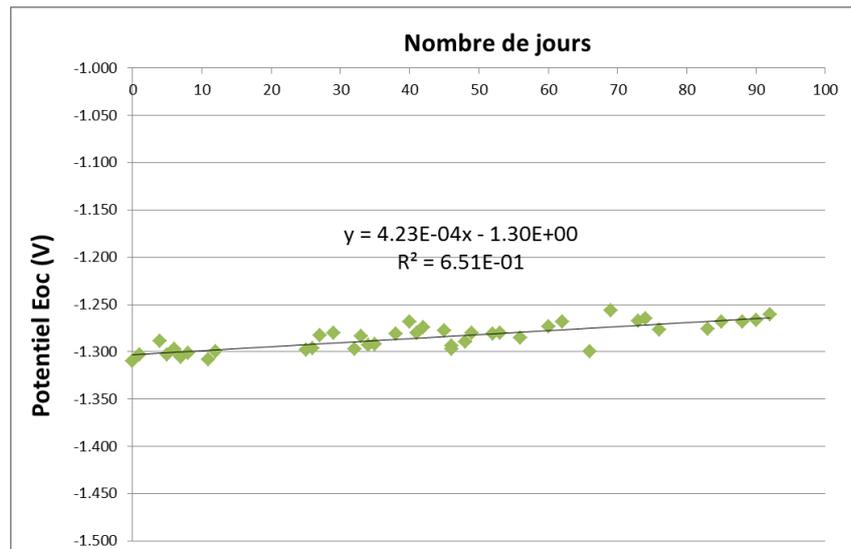


Figure 21 : Evolution temporelle du signal électrique renvoyé par un pH-ISFET implanté dans un sol argilo-limoneux pendant plus de trois mois.

L'ensemble de ces expériences a confirmé que la technologie pH-ISFET développée au LAAS, utilisant le nitrure de silicium (Si_3N_4) comme matériau sensible, est tout à fait adaptée à l'analyse des sols dans le cadre du projet.

III - C - 2. Intégration des membranes sensibles par procédé jet d'encre

Des puces pNH_4 -ISFET et pNO_3 -ISFET ont été obtenues en fonctionnalisant les puces génériques pH-ISFET grâce à l'intégration de couches polymériques chimiquement sensibles. Nous avons retenu la méthode de dépôt par jet d'encre (« inkjet printing ») pour l'intégration de ces membranes car cette technique permet de dispenser des micro-volumes de membrane sensible sur une zone déterminée et est un procédé bas coût et pouvant être automatisé, bien adapté à la production en masse d'ISFET pour le projet INNOPERF-Blé. Ces capteurs fonctionnalisés ont démontré tout d'abord in vitro

d'excellentes propriétés de détection en sensibilité et sélectivité grâce à l'optimisation du « cocktail » matrice/ionophore/additif ionique (Fig. 22).

	NH_4^+	NO_3^-
Sensibilité (mV/pX)	59,0	56,2
Gamme linéaire (pX)	[2,0 - 5,0]	[1,5 - 4,5]
Limite de détection (μM)	3,2	17

Figure 22 : Propriétés de détection des microcapteurs pNH_4 -ISFET et pNO_3 -ISFET

Evaluation de la réponse des pNH_4 -ISFET en conditions in-situ

Nous avons étudié la détection in-situ de l'azote du sol par les ISFET fonctionnalisés. Les mesures ont été vérifiées en les comparant aux résultats obtenus par chromatographie liquide haute performance (HPLC), une méthode d'analyse chimique conventionnelle. Dans l'exemple présenté en figure 23, nous avons testé le pNH_4 -ISFET dans des sols argilo-limoneux de concentration en azote variable. Le processus de minéralisation de l'azote par les micro-organismes du sol étant dépendant de la température, nous avons ainsi obtenu un échantillon faiblement concentré et un fortement concentré en azote en plaçant deux pots d'un même sol pendant un mois à respectivement 4°C et 38°C . Les mesures effectuées directement dans ces sols montrent que le pNH_4 -ISFET est largement capable de discriminer ces deux échantillons.

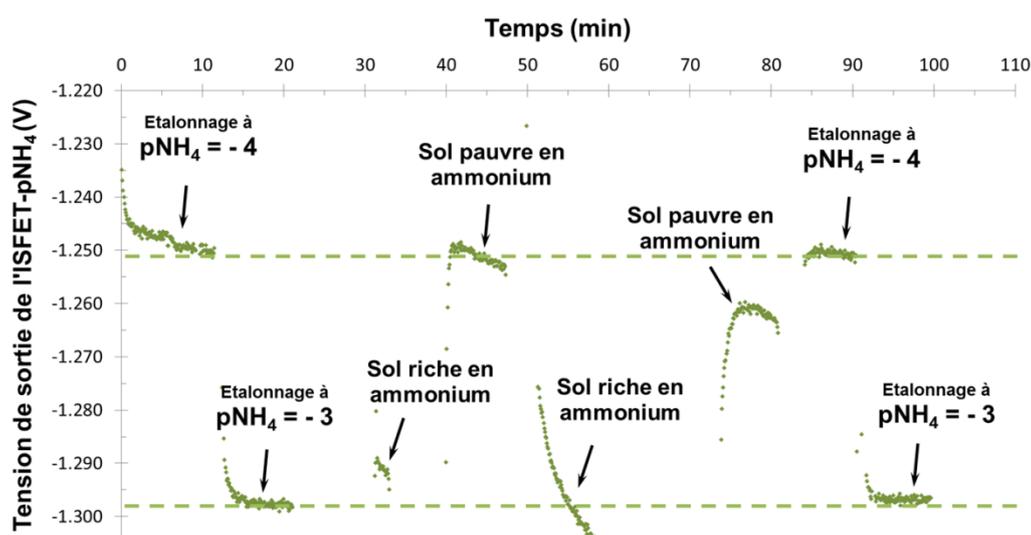


Figure 23 : Signal de sortie d'un pNH_4 -ISFET au cours du temps. L'ISFET est d'abord étalonné dans deux solutions de nitrate d'ammonium NH_4NO_3 puis testé à deux reprises dans un sol riche puis un sol pauvre en ions ammonium NH_4^+

En conclusion, les mesures effectuées dans ces sols de manière directe ont permis de discriminer deux niveaux d'azote minéral dans le sol. Nous avons réussi à enregistrer une augmentation de la concentration en ions ammonium provoquée par l'activité des micro-organismes du sol stimulé par la température. De plus la durée de vie de ces capteurs $\text{pNH}_4\text{-ISFET}$ a été estimée en insérant de manière permanente des microcapteurs dans un échantillon de sol saturé en eau. Périodiquement, le $\text{pNH}_4\text{-ISFET}$ était retiré du sol, nettoyée à l'eau, puis étalonné à deux reprises par ajouts successifs de solution de nitrate d'ammonium NH_4NO_3 dans de l'eau ultrapure. La sensibilité du $\text{pNH}_4\text{-ISFET}$ est restée quasi-nernstienne pendant les six mois de l'étude de son vieillissement dans le sol.

*Evaluation de la réponse des $\text{pNH}_4\text{-}$ et $\text{pNO}_3\text{-ISFET}$ en conditions *in-situ**

Les $\text{pNO}_3\text{-ISFET}$ ont, à leur tour, été testés en condition *in situ* dans le sol argilo-limoneux. Notre étude a témoigné de la capacité des $\text{pNO}_3\text{-ISFET}$ à déterminer avec une précision acceptable le contenu en ions nitrates du sol. Il serait donc envisageable d'effectuer l'analyse du sol directement sur site, sans passer par une étape d'extractions des nutriments du sol, et bénéficier ainsi d'un résultat immédiat.

Malheureusement, seule la durée de vie des $\text{pNH}_4\text{-ISFET}$ a pu être déterminée précisément. Nos $\text{pNO}_3\text{-ISFET}$ sont l'aboutissement d'un développement plus récent et nous n'avons pas pu mener d'étude *in situ* similaire concluante.

⇒ **III - D - Intégration de la technologie ISFET dans un système d'analyse multi-capteur autonome et communicant pour le suivi du cycle de l'azote dans le cadre de la culture du blé**

III - D - 1. Mise au point d'un système de mesure dans le sol sur la base de la technologie pH-ISFET nitrure

Finalement, les capteurs pH, nitrate et ammonium ont été intégrés au système final, dédié à l'analyse du sol, qui a été développé en collaboration avec la société SIREA (Fig. 24). Il s'agit d'un conditionnement permettant l'insertion des capteurs dans le sol, leur protection, l'alimentation électrique par batterie et la communication à distance des

données de mesure par GPRS. **Un véritable système multicapteur autonome communicant a ainsi été mis à disposition du projet INNOPERF Blé.**

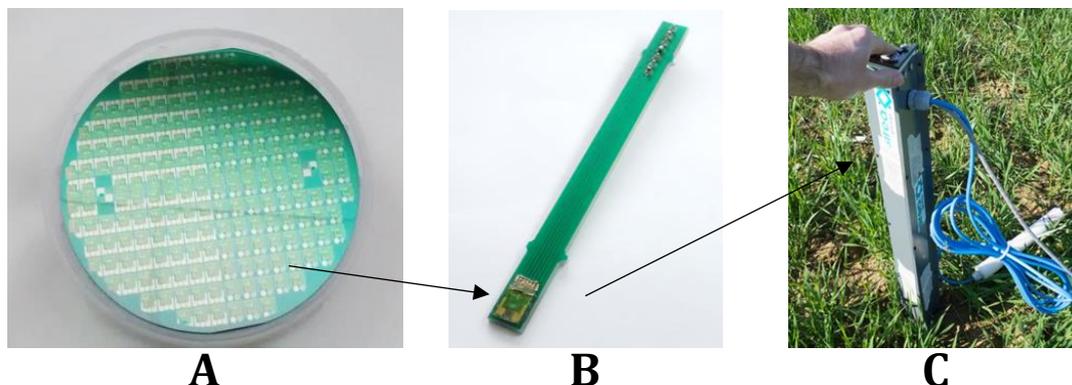


Figure 24 : Principales étapes de fabrication du système complet. (A) Réalisation des capteurs sur substrat 4 pouces, (B) Assemblage sur circuit imprimé, et (C) Mise en place dans le système final avant son insertion dans le sol

Selon le cahier des charges établi, le système final devait remplir les principales fonctions suivantes :

- permettre l'insertion des capteurs dans le sol à une profondeur donnée,
- fournir l'alimentation électrique des capteurs durant plusieurs mois,
- mettre en place un système de mesure dédié à la technologie ISFET,
- envoyer les données de mesure sur un serveur à distance.

Nous avons choisi de positionner les ISFET à deux niveaux de profondeur : -15 cm et -45 cm. Les méthodes conventionnelles d'analyse de reliquats azotés se pratiquent en effet sur des prélèvements de sols dans les horizons 0-30 cm et 30-60 cm. Grâce à la communication des données en quasi-temps réel, cette analyse « double horizon » doit permettre la détection des flux de nitrates à travers la profondeur du sol. Cela présenterait un intérêt considérable dans la compréhension et, à terme, la suppression du lessivage des nitrates et des conséquences néfastes qui lui sont associées.

Au final, notre système est composé d'un total de six ISFET :

- Un pH-ISFET, un pNO_3 -ISFET, un pNH_4 -ISFET positionnés à -15 cm de profondeur
- Un pH-ISFET, un pNO_3 -ISFET, un pNH_4 -ISFET positionnés à -45 cm de profondeur

A cette liste de capteurs, s'ajoute une sonde de température située à l'intérieur du système. Elle peut fournir une estimation de la température du sol, même si elle n'est pas en contact direct. Le conditionnement est constitué d'une base triangulaire à partir de laquelle partent trois faces rectangulaires. Chaque type d'ISFET (pH, pNO₃, pNH₄) est positionné sur une même face à deux niveaux distincts correspondant aux deux profondeurs d'analyse (Fig. 25). Le contact des ISFET avec le sol est finalement réalisé via des ouvertures de 18 mm de diamètre.

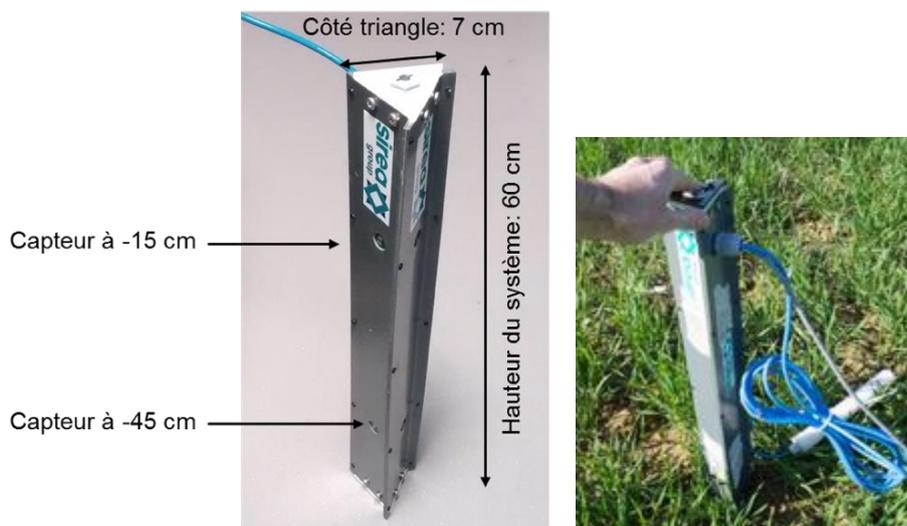


Figure 25 : Photos et dimensions du système

Ce premier prototype est équipé d'un coffret déporté contenant l'électronique en charge du pilotage du système, de la communication des données à distance, et de la gestion énergétique via des batteries (Fig. 26). Un module de communication (GT863-PY, TELIT) est chargé de l'envoi des données sur un serveur par transmission GPRS. Une plateforme en ligne, propriété de l'industriel SIREA, offre la possibilité d'y accéder à l'aide d'une simple connexion internet. L'utilisateur peut consulter les données renvoyées en temps réel, les télécharger mais également suivre leur évolution temporelle grâce aux outils de tracé de courbes. Il est également possible de contrôler la périodicité de réveil du système ainsi que le « temps de chauffe » qui correspond à la durée pendant laquelle les capteurs sont polarisés avant de relever la valeur de signal et de l'envoyer au serveur.

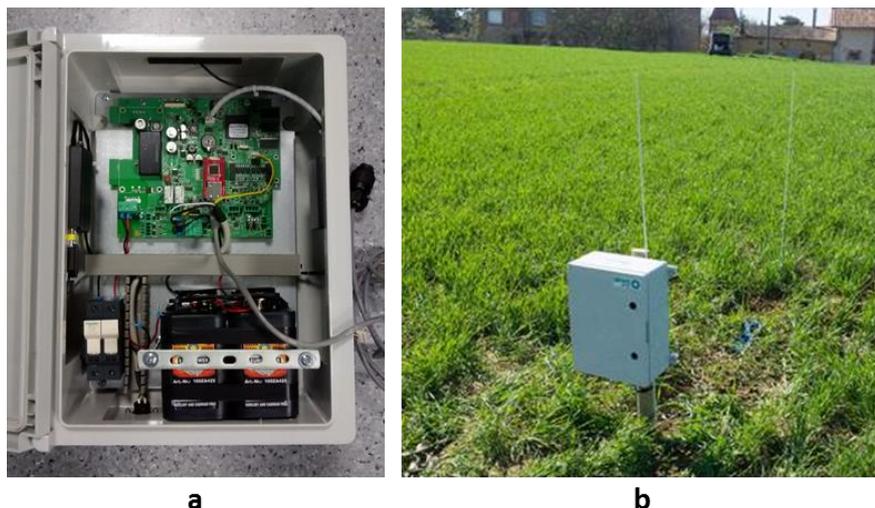


Figure 26 : (a) coffret contenant les unités de pilotage du système, de gestion énergétique et de communication radio des données. (b), installation du coffret sur une parcelle de blé

III - D - 2. Caractérisation du système d'analyse multi-capteur en condition sol

Un banc d'essai a été conçu avec l'aide de notre partenaire industriel SIREA dans le but de caractériser le système d'analyse en maîtrisant les impératifs calendaires agronomiques associés au blé dur, ainsi que les paramètres environnementaux ayant un impact sur la réponse des ISFET, tels que la température ou l'humidité du sol (Fig. 27). Ce banc d'essai est constitué d'un tube en PVC de 30 cm de diamètre offrant une contenance de 46 litres. L'extrémité basse du tube est fermée et percée de trous pour l'évacuation de l'eau. Le tube est surmonté par des pieds en acier inoxydable et supporté par une coupelle permettant la rétention et la récupération de l'eau. Quatre lysimètres (modèle Rhizon SMS 19.21.05F) sont positionnés aux profondeurs -15 cm, -30 cm, -45 cm et -60 cm. La récupération de la solution du sol via ces lysimètres se fait par le côté latéral du tube. Enfin, le contrôle de l'humidité du sol est effectué par pesée sur une balance. Une fois rempli de sol, l'ensemble du banc possède une masse d'environ 70 kilos.



*Figure 27 : Photo du banc d'essai positionné sur la balance
(les connecteurs des lysimètres apparaissent en bleu le long du tube)*

Nous pouvons ainsi simuler au laboratoire des épisodes météorologiques (pluies) et pédologiques (lessivage, lixiviation) ainsi que des pratiques agricoles (irrigation, fertilisation) sans se déplacer sur une parcelle éloignée où ces conditions seraient mal contrôlées. Nous utilisons un arrosoir muni d'une pomme d'arrosage pour imiter les précipitations et répartir les apports d'eau ou d'engrais de manière homogène à la surface du sol. Le lessivage est reproduit en apportant de l'eau alors que le sol en est déjà saturé. La récupération de l'eau dans la coupelle, et éventuellement son analyse, confirme que le phénomène a bien eu lieu.

Le système a été démarré immédiatement après sa mise en place dans le banc d'essai. Nous l'avons programmé pour qu'il se réveille toutes les cinq minutes puis polarise les ISFET en continu durant une minute avant de transmettre la valeur de tension de seuil des six ISFET par GPRS. Nous avons suivi pendant une période de quinze jours les variations des signaux des ISFET, en fonction de différents apports en eau ou en solution de nitrate d'ammonium. Il faut noter ici le nombre important de mesures réalisées. En effet, dans l'application finale, l'utilisateur n'aura besoin que d'une à deux valeurs par jour. Donc ici, avec la courte période entre chaque réveil de notre système, nous avons simulé, en accéléré, largement 6 mois de mesure. Les moments, quantités et concentrations des apports sont indiqués dans la figure 28.

Etape	Temps (jours)	Evènements
0	0	Mise en place du système dans le sol
1	0,82	2 L d'eau déionisée
2	1,83	1 L de nitrate d'ammonium à 1 g/L
3	2,14	1 L d'eau déionisée
4	4,96 puis 5 et 5,04	3 x 1 L d'eau par intervalle d'1 heure Saturation en eau du sol
5	5,17	1 L de nitrate d'ammonium à 1 g/L
6	6,06	1 L d'eau déionisée
7	7,05	1 L d'eau déionisée
8	7,98	1 L de nitrate d'ammonium à 1 g/L
9	11,81	1 L d'eau déionisée
10	13,17	1 L d'eau déionisée
11	14,25	1 L de nitrate d'ammonium à 10 g/L

Figure 28 : Résumé de la séquence des événements au cours des 15 jours de caractérisation du système.

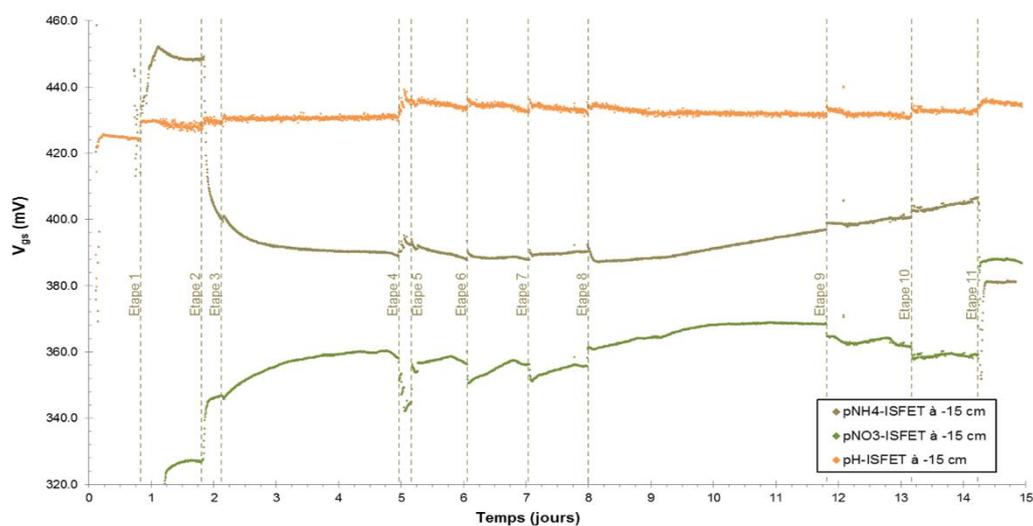


Figure 29 : Réponses des trois ISFET positionnés à -15 cm pendant l'ensemble de l'expérience.

Sans rentrer ici dans les détails des différents événements sur cette durée de 15 jours, on peut observer sur la figure 29, les différentes réponses cohérentes de nos capteurs aux ajouts ou aux lessivages.

A la fin de l'expérience, un ajout de nitrate d'ammonium a été apporté au sol (dernier événement visible sur la figure 29). Nous avons alors pu valider que les trois ISFET étaient toujours sensibles après deux semaines de mesures *in situ* et quasi-continues.

Le travail fourni au cours du projet INNOPERF-Blé sur les années 2014-2018 souligne le potentiel de la technologie des microcapteurs ISFET pour une application à l'agriculture de précision. Nous avons validé le concept d'une utilisation directe en sol des ISFET qui jusque-là étaient principalement utilisés en phase « purement » liquide.

*Les pH-ISFET sont d'ores et déjà adaptés pour la mesure directe en sol de manière ponctuelle ou pour le suivi d'une parcelle pendant plusieurs mois. Ils peuvent fonctionner dans l'ensemble des conditions d'humidité et de texture des sols cultivés, dès lors qu'un contact satisfaisant est établi entre le sol et le capteur. Cette méthode de mesure *in situ* a permis de déterminer le pH de trois sols argilo-limoneux avec une précision satisfaisante par rapport à la méthode standard. Les $p\text{NH}_4$ -ISFET et $p\text{NO}_3$ -ISFET ont également montré d'excellentes propriétés de détection. Au final, ces premiers résultats témoignent des possibilités offertes par la technologie ISFET pour l'analyse à court terme directement sur site, sans passer par une étape d'extraction des nutriments du sol et avec le gros bénéfice d'obtenir un résultat quasi-immédiat.*

Le suivi en continu et sur le long terme des nutriments azotés et du pH du sol ne serait pas non plus possible sans une intégration des microcapteurs au sein d'un système d'analyse autonome et communicant. Grâce à la collaboration avec la société SIREA, nous sommes parvenus à concevoir un système permettant l'analyse du sol à deux profondeurs et assurant l'alimentation électrique des capteurs durant plusieurs mois ainsi que l'envoi des données de mesures sur un serveur.

En conclusion de toutes ces belles réalisations « systèmes », sans doute la différence de langage entre chercheur et décideur privé n'a pas permis de finaliser les travaux. Mais cela est un autre débat...

J'ai donc décrit ici trois exemples qui, me semble-t-il, montrent bien les travaux et les efforts de l'équipe pour évoluer du microcapteur vers le système. Cette volonté profonde vient de l'historique de notre groupe, avec l'évolution connue par le passé pour d'autres types de capteurs : les dosimètres MOS. En ce temps, un collègue, Gérard Sarrabayrouse, développait des capteurs de radiation, sur base de transistor. Au détour d'une discussion, il m'avait raconté son histoire qui l'avait amené, sur les dernières années où je l'ai connu, à être « la vitrine » de notre équipe, respecté du tissu industriel et capable de leur dicter SES façons de voir, pour mener des recherches et développements :

Après de nombreuses publications dans des revues de haut rang, de nombreuses conférences invités dans le monde entier et des brevets déposés via nos structures étatiques (...), aucun transfert industriel n'apparaissait à l'horizon. C'est alors que mon collègue a décidé de prendre contact avec un laboratoire d'électronique grec afin de mettre en place une électronique de mesure, de traitement de données et une interface Homme/Machine. Un prototype Plug&Play a alors été réalisé et validé en laboratoire. C'est alors qu'avec son bâton de pèlerin du CNRS, mon collègue s'est déplacé chez EDF, structure qui l'avait boudé pendant des années, à chacune de leurs rencontres quand il leur tendait ce morceau minuscule de silicium, qui, il le leur assurait, était capable de détecter de faibles quantités de radiation. Mais ce jour-là, il a déposé un « système » sur la table, à brancher sur ordinateur, alimenté en direct et capable de remonter les données sur tableur. Le discours fut simple : « si cela vous intéresse, n'hésitez pas à prendre contact... ». Et il est parti.

Le lendemain, mon collègue était appelé et chaudement invité à se rendre dans les locaux de l'entreprise. Aujourd'hui, il semblerait que des RadFET équipent les travailleurs dans les centrales nucléaires françaises via un transfert industriel chez la société TRAD...

J'exprime donc ici ma profonde conviction que si nous restons au stade du « micro/nanodispositifs de détection », il sera excessivement compliqué d'évoluer dans la discussion avec nos collègues du domaine médical, de l'environnement ou encore davantage en agriculture. Voilà en préambule une des pistes que je développerai dans mes prospectives : vers le développement de « systèmes Plug&Analyze », en utilisant nos compétences connexes à la microélectronique, en électronique, traitement du signal, télétransmission, IHM, conditionnement, ... ou en allant les chercher chez des partenaires voisins.

Comme j'aime à le dire « en plaisantant », je crois personnellement qu'avec les efforts que nous mettons dans nos recherches pour développer de véritables outils de mesure au LAAS (thématique sans doute plus proche du Développement que de la Recherche d'ailleurs...), si je n'aboutis pas à court terme à un transfert industriel sérieux, je démissionne et j'ouvre un bar : j'y mettrais en œuvre d'autres de mes compétences alors...

Prospectives de recherche

Chapitre III : PROSPECTIVES DE RECHERCHE

I - Préambule

J'ai appelé Prospectives ce chapitre même si, comme tout bon chercheur en France, mes travaux futurs, ne serait-ce qu'à horizon de quatre à cinq ans, ne seront dictés et dirigés que par mon taux de réussite à divers appels à projets nationaux ou internationaux, dont le taux de succès ne suit pas l'évolution des températures due au réchauffement climatique et dont les raisons de succès ou d'échec doivent suivre des équations modélisant le chaos...

Je préciserais donc ici, plus précisément, ce que « j'aimerais que mes travaux deviennent », quelles orientations j'aimerais privilégier et enfin les finalités dont je rêve et qui me font venir au laboratoire avec entrain, tous les matins, sur les coups de 8h45 jusqu'à une heure assez avancée du jour...

II - Introduction

Les évolutions concernant le développement de microsystemes de détection en phase liquide pour des applications santé, agriculture et surtout environnement sont de deux ordres.

Vers le système...

Pour la filière technologique basée sur des structures transistors type ISFET, notre expertise sur ces microcapteurs, que ce soit au niveau fondamental, au travers de nombreux travaux de simulations, qu'au niveau microfabrication technologique, mais aussi jusqu'à la caractérisation en milieux réels, nous permet d'aboutir à une plateforme consolidée. Les travaux « Recherche » que nous continuons à mener sur cette thématique sont plutôt de s'adapter à un analyte plutôt qu'à un autre type d'analyte grâce à la fonctionnalisation enzymatique ou à base d'ionophores de nos microcapteurs ISFET à grille Si₃N₄.

Aussi, l'évolution dans les prochaines années des recherches sur ces microsystemes de détection, issus de la microélectronique et des microtechnologies, me laisse entrevoir la

mise en place de modules "système". En effet, l'intégration de ce type de microcapteurs sera la priorité de nos travaux dans cet axe afin d'aboutir, dans un terme assez proche, à de véritables systèmes autonomes communicants. Dans ce cadre, de nouvelles collaborations sont en cours d'être établies avec des laboratoires français et étrangers, afin de travailler sur les parties communication, gestion d'énergie mais aussi traitement du signal et système mécanique. En interne, le service Instrumentation du laboratoire travaille également actuellement à la mise en place de système de mesure interfacé. Les champs d'application sont le suivi de la qualité des eaux et des applications agricoles, principalement.

De façon miroir à ce qui peut être fait sur les structures ISFET, j'espère pouvoir orienter mes recherches concernant l'intégration de microcellules électrochimiques, dans cette même voie. Comme montré dans le chapitre précédent, les travaux réalisés sur la thématique laissent espérer la mise en place de véritables modules de mesure « Plug and Analyze », bas coût, faciles d'utilisation, pouvant être disséminés soit sur site, soit dans de petites structures de recherche n'ayant pas les moyens de s'offrir l'instrumentation conventionnelle, excessivement chère. Nous pourrions nommer cela, peut-être de façon un peu pompeuse, « vers la démocratisation de la mesure » ...

Ainsi, pour faire suite aux travaux sur le LOC, nous aimerions aller plus loin également sur l'optimisation de la double détection optique/électrochimie, mais dans ce cadre en jouant sur la disposition des dispositifs et aller vers le laboratoire sur disque... En parallèle, pour la thématique autour des OptoElecWell, nous montrerons les ébauches de développement d'outil d'analyse que l'on essaie de mettre en place pour de possibles utilisations de façon autonome. Les champs d'application seront ici l'environnement et la santé.

Vers l'optimisation de nos microcapteurs par l'intégration technologique

Pour ce qui concerne les études concernant l'intégration technologique de microcapteurs électrochimiques, des travaux plus amonts sur les types de fonctionnalisation et de géométrie doivent pouvoir apporter des améliorations significatives quant aux propriétés de détection et aux champs d'application. Nous travaillerons ainsi de façon transversale avec nos collègues chimistes et électrochimistes sur les procédés de fonctionnalisation d'électrodes sensibles à l'échelle du "nano". En parallèle, nous envisageons de travailler sur des géométries originales pour les OptoElecWell : vers des systèmes plus « gros »

adaptés à la cellule ou l'organe et non plus à la mitochondrie. Enfin, nous poursuivrons nos travaux actuels afin de permettre le piégeage d'espèces biologiques. Nous pourrions ainsi décliner ces structures OptoElecWell vers des puits multiples instrumentés en électrochimie et mieux adaptés à la double détection optique/électrochimie.

Ces réalisations technologiques pourront s'envisager sur des substrats variés, en s'orientant vers le transfert technologique de nos procédés de fabrication, par exemple, sur du souple, pour des applications visées.

III - Positionnement de la prospective

Le positionnement de mes recherches s'oriente clairement sur les axes matériau, technologie et intégration système.

⇒ III - A - Faire d'un microcapteur un système complet, aisément accessible

J'ai délibérément mis cette partie en avant, sans doute pour mon goût de l'ingénierie dans ma jeunesse, la bidouille et la bricole dans les années qui ont suivi et surtout pour mon aspiration à toucher du doigt mon rêve ultime de chercheur : réussir un jour à fournir un outil clef en main, facile d'utilisation et bas coût pour tous les end-users que j'ai pu rencontrer pendant ces années - des biologistes, médecins, bioélectrochimistes, professionnels du monde agricole,... - toutes ces personnes passionnées qui ont accompagné mes différents travaux ces dernières années et qui étaient en demande d'outils de mesure pour des applications concrètes et parlantes, même pour le microtechnologue que je suis.

Dans le chapitre précédent, présentant nos réalisations passées sur du développement « système », j'ai voulu illustrer mes aspirations, que sans doute certaines personnes non proches du domaine du prototypage ne considéreront pas comme de la « noble Recherche » : du passage du « microcapteur au système », vers des TRL relativement élevés.

Ainsi, suite à la présentation non exhaustive mais bien représentative de notre volonté au sein de l'équipe de proposer de réels systèmes « Plug & Analyze » dans le chapitre précédent « Systèmes de mesure », je vais, en guise de prospective sur le sujet, présenter les orientations de l'équipe, tout d'abord pour notre brique générique ISFET mais aussi aborder le pendant que nous voudrions mettre en place pour nos structures de détection électrochimique : les microcellules électrochimiques ElecWell à trois électrodes d'une part, déjà implémentées à un niveau système « faible » via le développement d'un LOC, et les microdispositifs OptoElecWell d'autre part.

Nous essaierons de montrer dans cette partie comment nous souhaitons aller chercher les compétences connexes aux nôtres, qui pourront nous aider à développer sereinement des systèmes complets « Plug & Analyze ». Nous tentons dès aujourd'hui d'aller chercher des partenaires publics ou privés, en France ou à l'étranger. Et nous comptons fortement en interne au laboratoire, impliquer nos services d'instrumentation et en informatique afin de trouver ensemble des solutions et ébauches de prototypage.

III - A - 1. Thématique « Transistors à effet de champ ChemFET »

⇒ *Innoperf Blé II : le retour...*

A l'instar de ce qui a été largement développé concernant le Projet FUI Innoperf Blé, mais peut-être de façon moins ambitieuse concernant l'étendue de la multi-analyse, nous voulons poursuivre à développer des outils de mesures dans le sol et d'aide à la décision pour l'agriculture de demain. Cela me tient d'autant plus à cœur, étant à l'origine de la Licence Professionnelle Instrumentation et Systèmes Innovants pour une Agriculture Eco-Responsable (ISIAER) : l'agriculture de demain ne pourra être qu'une agriculture raisonnée par l'approche « instrumentation pour l'optimisation des procédés ».

Afin de partir d'une brique de détection que nous maîtrisons bien au laboratoire, nous essayons de mettre en place un système de mesure de potassium dans le sol. Pour cela, en s'appuyant sur les idées et concepts réalisés lors du Projet Innoperf Blé, nous allons tenter de créer un consortium avec l'Ecole Nationale des Sciences Appliquées d'Oujda au MAROC qui sera en charge de développer une interface de mesure miniaturisée (Equipe dirigée par B. HAJJI). De plus, nous comptons impliquer dans ce processus le Mascir (Moroccan Foundation for Advanced Science, Innovation and Research) qui pourrait mettre à notre

disposition le matériel nécessaire pour tester et valider le système Microcapteur K⁺ / Interface de mesure en l'intégrant dans un support mécanique dédié.

Des dossiers pour différents appels d'offre ont été lancés en ce sens...

⇒ *Un système aquatique d'alerte ou pour de suivi de production de bonnes algues...*

Dans le cadre d'application environnement et pour répondre à la problématique de la mesure de la qualité de l'eau sur les côtes maritimes, nous voulons mettre en place un système de mesure autonome et communicant en collaboration avec le Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier - LIRMM (équipe de Fabien SOULIER). Le cœur de métier pour les Recherches effectuées dans cette équipe, dans le cadre de cette collaboration, est le développement de cartes électroniques de traitement de données et de télécommunication pour des applications instrumentales. Et oui, cela existe... Nous souhaiterions ainsi, dans le cadre de l'initiative BIOCCI (Biocapteurs et Biosenseurs en Occitanie), mettre en place une architecture de conditionnement des microcapteurs ISFET, ainsi qu'un réseau de capteurs communicants, incluant potentiellement des capteurs du commerce également, afin de fournir *in fine*, une véritable plateforme complète de mesure.

Le but serait de répondre aux problématiques engendrées par les efflorescences d'algues toxiques, les pollutions venant des canaux d'irrigation ou les phénomènes d'érosion sur les bords de rivière. Pour cela, il serait demandé au LAAS de développer des systèmes de détection en eau douce et eau de mer pour la mesure du pH, de l'oxygène dissout et des nitrates. A noter ici, que dans l'objectif de cette plateforme générique de détection, ISFET et ElecCell pourraient cohabiter. Des capteurs du commerce pourraient eux fournir des informations quant à la température ou la lumière. D'autre partenariats pourraient être mis en place rapidement avec par exemple l'aéroport de Montpellier qui se trouve en bord de mer, le bureau MH₂O qui fait du consulting sur l'étude des écosystèmes aquatiques et leur préservation ou l'UMR MARBEC qui travaille sur l'exploitation et la conservation de la biodiversité marine

Une autre application à court terme pour ce dispositif serait de répondre aux problématiques qui se posent dans une voie florissante actuellement : la culture de la spiruline. C'est à la fois un complément alimentaire – qui fournit énormément de protéines et de vitamines – et à la fois une solution pour le traitement d'eau usée. L'objectif

majeur est d'interagir avec une start up montpelliéraine en lien avec le LIRMM (Spirulink) qui aimerait éviter les disfonctionnements majeurs de leur processus de production pour améliorer leur rendement et faciliter le travail des employés. Dans ce cadre il faudrait suivre, entre autre, le pH, l'oxygène dissout mais également la lumière et la température par un système automatisé.

De premières cartes électroniques ont été créées via des stages en co-tutelle LAAS/LIRMM (Fig. 30) et de premiers résultats de prototype ont été obtenus. Nous espérons que dans un proche futur cela pourrait déboucher vers une accélération de la thématique grâce à des fonds BIOCCI qui pourrait couvrir une bourse thèse, entre autre.

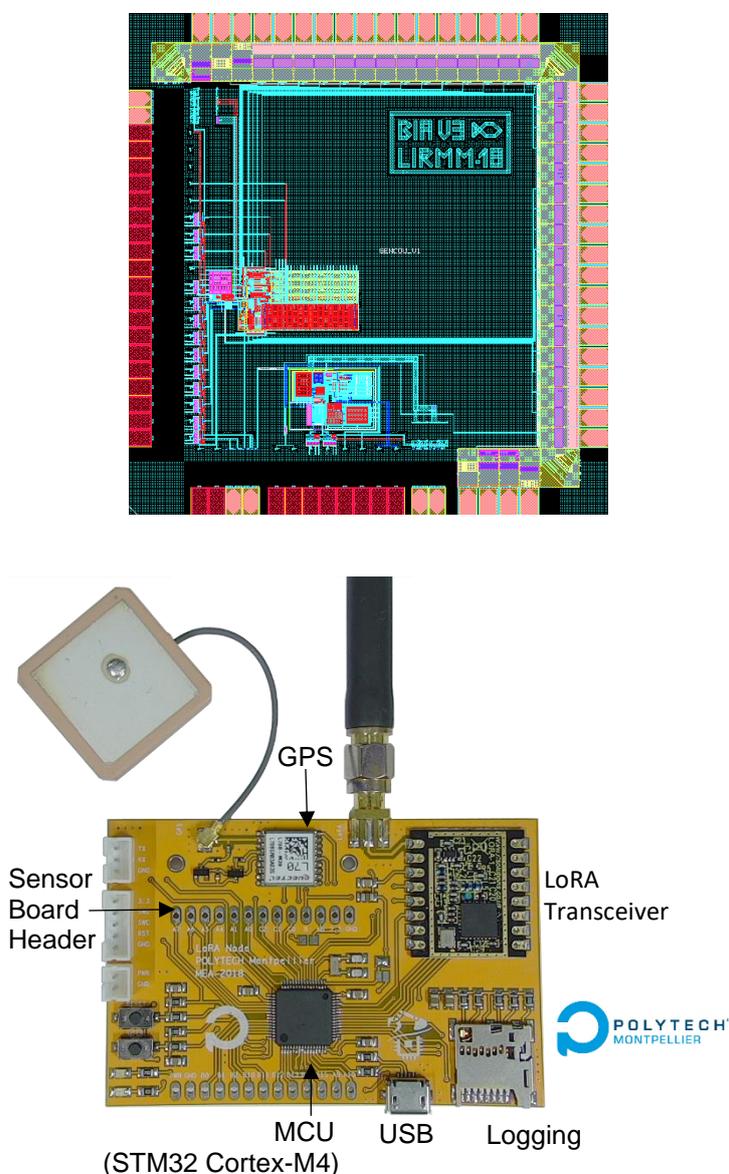


Figure 30 : Premier prototype de carte d'acquisition développée par le LIRMM en collaboration avec le LAAS

En résumé, on peut dire que nous avons ici un bel exemple de ce que nous pourrions développer en terme de :

- Système autonome communicant,
- Solution d'intégration depuis le capteur jusqu'au traitement de données et d'interface utilisateur,
- Basse consommation (architecture de conditionnement, mode de sommeil, récupération d'énergie, ...),
- Déploiement bas coût,

avec comme challenges futurs :

- Une plateforme générique multicapteurs,
- Une standardisation du format des données quel que soit le capteur avec un traitement des données *in situ*,
- Un lien à tisser entre les écotoxycologistes, les océanographes et la communauté des capteurs.

III - A - 2. Thématique « Microcellules bioélectrochimiques ElecCell et ElecWell »

⇒ *Une plateforme adaptée à l'OptoElecWell...*

Depuis ces quelques dernières années maintenant, nous développons un potentiostat en interne grâce aux compétences de nos services en Informatique et en Instrumentation. Nous voulons ainsi recréer en interne et à très bas coût un outil d'interfaçage capable d'effectuer des mesures de voltamétrie cyclique et de chronoampérométrie, *a minima*. Avec l'aide de Pierre LACROIX, ingénieur au LAAS, de premiers prototypes de cartes ont été réalisées avec comme cahier des charges une basse consommation et la possibilité de travailler en milieux contraints, pour pouvoir s'adapter au maximum aux applications que nous visons (Fig. 31).

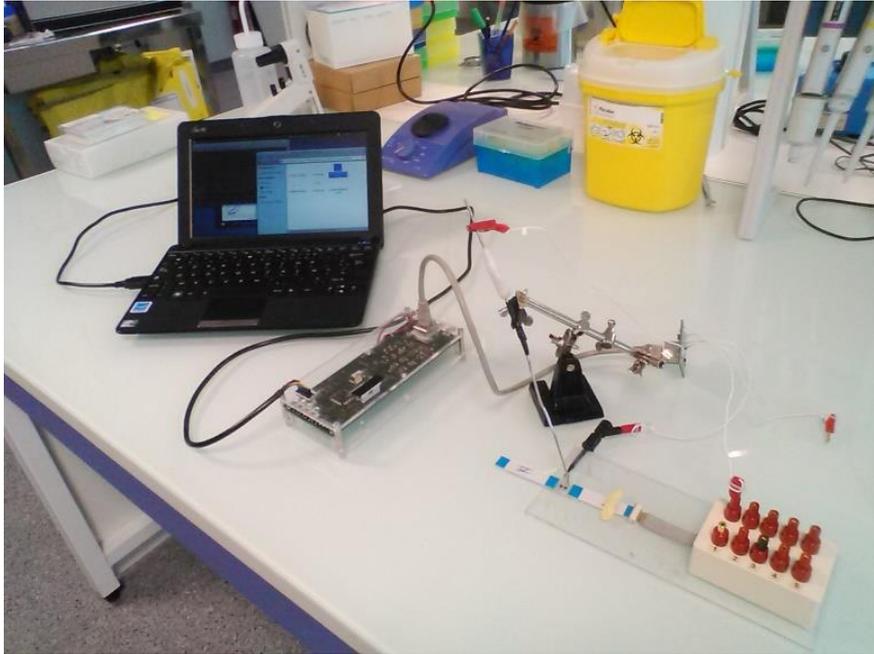


Figure 31 : Photo du banc de mesure adapté à l'OptoElecWell avec carte d'acquisition et IHM

Un code sous Linux permet de rentrer les réglages de mesure et de récupérer les données. La carte est alimentée par USB.

Nous espérons dans un futur proche pouvoir effectuer quelques tests de validation qui nous permettraient d'imaginer nous déplacer avec ce banc pour réaliser des tests in situ de nos dispositifs de détection, qu'ils soient issus des familles ElecCell ou ElecWell.

A l'image de ce qui a été développé et présenté dans le cadre du Projet mené avec la société Elitech (cf. partie Systèmes de mesure), on pourrait tout à fait proposer de rentrer dans un laboratoire biologique pour faire des tests, et abandonner, non seulement les microcapteurs mais tout le système de mesure en fin de campagne : certaines structures de recherche en biologie, renfermant de graves pathogènes, ne permettent pas de ressortir le matériel après mesures. Tout doit être détruit et incinéré, ce qui peut poser problème pour certains appareillages coûteux.

⇒ *Quand le LOC devient un LOD, adapté à un appareil de mesure industriel*

Le LOC développé pour la détection de pesticides, le DIURON, a montré toutes les opportunités que nous pourrions envisager sur des thématiques environnementales. Nous décrirons néanmoins en détail dans le paragraphe suivant les autres types de

mesures que nous pourrions rajouter à cette plateforme (oxygène dissout, pH, nitrate mais aussi conductivité). Nous aimerions ainsi fournir une plateforme générique de détection que l'utilisateur configurerait suivant son choix et ses nécessités. Le cadre serait la mesure des contaminants d'eaux de surface (douces ou marines), traditionnellement effectuée en laboratoire d'analyses par des techniques conventionnelles permettant la détection d'un large panel de molécules.

Nous souhaitons ainsi développer une plateforme micro-fluidique dans un format "Lab-On-a-Disc" (LOD) multi- mesures / multi-réponses. Dans la droite ligne du projet Dolfin, nous travaillerons à intégrer un réseau de différents types de capteurs et de biocapteurs à cellules algales adapté aux caractéristiques à évaluer. Nous espérons des résultats qualitatifs issus des biocapteurs à algues de différents types:

- cocktails complexes de molécules dans le milieu naturel,
- mesures permettant d'orienter le diagnostic de contamination vers une ou plusieurs familles de polluants,
- analyse chimique toujours nécessaire pour la quantification précise,
- augmentation de la précision de l'analyse en croisant la réponse de différentes espèces algales choisies en fonction de leur sensibilité aux polluants,
- analyse de données (par analyse en composantes principales par exemple) permettant d'affiner la réponse,
- établissement d'une base de données réunissant les courbes dose-réponse de plusieurs espèces d'algues à divers polluants,
- utilisation de la micro-fluidique permettant de développer des outils de criblage pour accélérer l'acquisition des données,

Ce concept de structure en LOD, basée sur la technologie « Compact disc », repose sur un empilement de différents disques avec une organisation de puits de mesure et de capteurs en couronne avec quatre disques (Fig. 32) :

(d1) : sources en matériaux organiques (diode électroluminescente organique - OLED) émettant sur différentes plages spectrales (pour des mesures optiques et électrochimiques photoinitiées),

(d2) : réseau micro-fluidique de manipulation des échantillons et suspensions d'algues + capteurs électrochimiques (oxygène dissout (photosynthèse), pH, nitrates) et physiques de conductivité (charges générées par l'activité d'enzymes localisées sur les membranes externes des algues),

(d3) : filtres optiques,

(d4) : photodétecteurs organiques (OPD) pour les mesures d'absorption du milieu (turbidité) et de fluorescence directe (chlorophylles), ou indirecte (transformation d'un substrat chromophore par une activité enzymatique),

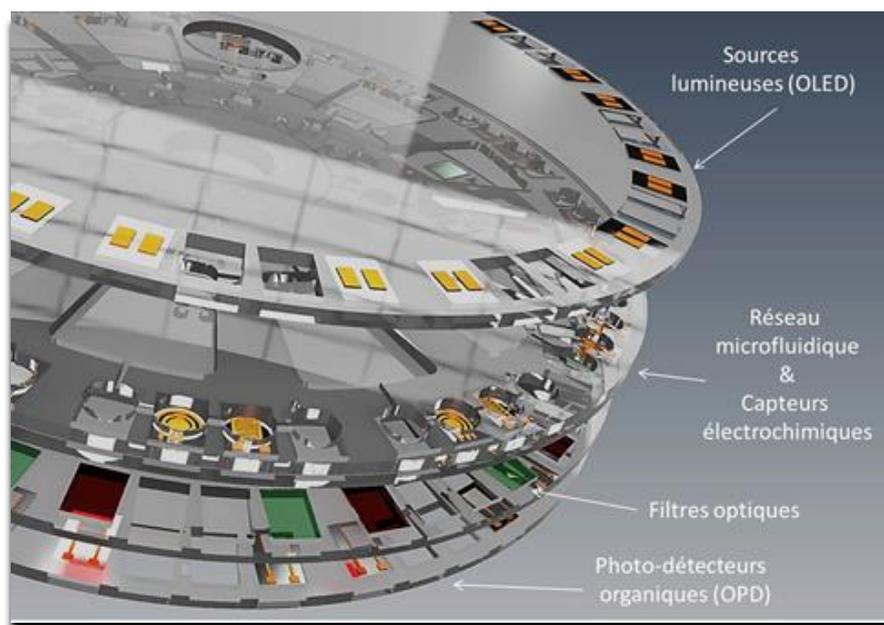


Figure 32 : Vue d'artiste de ce que pourrait être le LOD à microalgues

Les défis, ambitieux, scientifiques et technologiques peuvent être résumés ainsi :

- sélectionner les couples algues/type de capteur en vue de la détection de différents types de polluants,

- contrôler les conditions de survie des biocapteurs dans un microsystème autonome,
- optimiser les méthodes de détection optiques et électrochimiques et assurer l'intégration de l'ensemble dans le LOD.

Ce LOD devra permettre l'analyse multiple en temps réel sur site, en particulier sur des matrices complexes de polluants, sans aucune infrastructure autre que le système portatif proposé. Il sera un outil permettant de cartographier plus finement et d'évaluer plus fréquemment l'évolution des contaminations, ayant un impact sur le métabolisme algal. Système d'alerte précoce, il devra être bas coût, portable, autonome, fiable et robuste, et orientera les gestionnaires de l'eau vers des analyses chimiques complémentaires.

Cette thématique est d'intérêt primordial dans le cadre de l'application de la DCE (biosécurité, santé, qualité des écosystèmes, etc.) et nous espérons à terme un transfert du prototype de laboratoire vers des utilisateurs de terrain. Pour cela, nous devons d'ores et déjà prendre en compte en amont les aspects industrialisation « Capteurs » pour la confrontation avec des milieux réels de notre dispositif. Aussi, nous avons créé un partenariat avec la Société OrigaLys, positionnée dans le développement de produits, instruments et accessoires innovants pour l'analyse électrochimique. Elle souhaite approfondir ses partenariats dans un milieu fortement concurrentiel et créer de nouvelles technologies dans le domaine de la microfluidique et de l'optique pour enrichir la gamme de la société, et mettre en place une nouvelle "tête de mesure", compatible avec l'existant (OrigaStat – Fig. 33).



Figure 33 : Photo de l'appareil de mesure portable de chez Origalys appelé Origastat

Nous devons travailler à implémenter une mesure optique au sein d'une société spécialisée en mesures électrochimiques. Nous allons ainsi interagir avec ses ingénieurs pour mettre en œuvre la partie asservissement et mécanique, propres à une structure LOD à disques tournants, pour pouvoir s'aligner correctement sur l'unique tête de mesure envisagée, qui effectuera la lecture de la détection en cours. Ce système doit pouvoir se « plugger » directement sur l'appareil portable de la Société Origalys, qui souhaite augmenter significativement son chiffre d'affaires ainsi que créer des embauches grâce à cette nouvelle thématique.

Avec cette collaboration forte, avec un industriel identifié et des collaborateurs (ENTPE, CiNAM et l'INL) universitaires dont les compétences sont connexes aux nôtres, nous espérons, à horizon de 4 à 5 années, pouvoir finaliser un prototype pré-industriel et investir un nouveau marché : « *le suivi sur site de polluants* ».

Ce projet est soutenu financièrement par une ANR PRCE nommée BELUGA dont je suis le porteur et qui a débuté en janvier 2019.

⇒ III - B – Appliquer nos compétences à l'intégration technologique

Notre cœur de métier étant les microtechnologies et l'intégration de méthodes de détection de l'échelle micro à l'échelle nano, voici les grandes lignes des travaux prospectifs qui auront comme priorité d'améliorer les performances de détection (au sens large) de nos microstructures de détection.

III - B - 1. Développement de méthodologie de fonctionnalisation pour les microsystèmes.

Dans l'électrochimie classique, les modes de fonctionnalisation sont nombreux et développés depuis de nombreuses années. Le défi à relever est d'adapter ces différentes couches amenant sensibilité accrue, sélectivité, aspect électrocatalytique, fonctionnalité dédiée, etc... vers des échelles micro- voire nano-métriques, mais surtout de façon compatible avec la production de masse que permettent les microtechnologies.

Dans ce contexte, nous pouvons citer les électrodépôts nanoporeux métalliques de noir de platine, de « nano-fleurs » d'or ou d'oxydes métalliques comme l'IrO_x pour réaliser des électrodes sensibles. De nombreux travaux ont participé à la fiabilisation de ces différents dépôts. Nous devons donc orienter nos travaux vers le transfert de ce type de matériau à des échelles inférieures et surtout à leur compatibilité dans un procédé de microfabrication pour lequel les différentes étapes et leur succession doivent être parfois repensées. Ce type de fonctionnalisation devra pouvoir être accueilli au niveau du substrat, directement pendant la phase de microfabrication en salle blanche, afin d'aboutir à de la production de masse, ou devra être en accord avec les procédures nécessaires au dépôt en post-process. Il faut par exemple veiller à la géométrie et/ou à la qualité des surfaces en fin de process, de façon à ce que ces structures de fonctionnalisation puissent être aisément et durablement rajoutées.

Dans le même ordre d'idée, des dépôts d'organiques du type Polypyrole (Ppy) ou PEDOT peuvent être davantage développer afin d'optimiser leur stabilité et/ou leurs propriétés de détection. Précisons ici que ces dépôts peuvent, de plus, s'accompagner d'ajouts comme les sels de diazonium ou des nanotubes de carbone, par exemple, afin d'élargir le spectre des espèces pouvant être détectées. On peut citer ici les différents

développements qui pourraient mener à l'ajout d'une pseudo-électrode référence en Ppy, aisée à mettre en œuvre sur nos microcellules électrochimiques en trois électrodes.

Les procédés post-process microtechnologiques permettent également d'obtenir des électrodes fonctionnelles comme l'oxydation de substrat de tungstène ou d'argent pour pouvoir obtenir dans le premier cas une électrode sensible au pH et dans le second cas, une pseudo-électrode référence permettant d'aboutir à une cellule électrochimique toute intégrée et dont la stabilité peut largement suffire pour bon nombre d'applications. Là également, des recherches doivent être menées pour imaginer ce type de procédé à l'échelle du substrat afin d'espérer tirer tous les avantages de production de masse issus des microtechnologies.

La liste n'est bien évidemment pas exhaustive, loin s'en faut, mais doit à chaque reprise faire l'objet de réflexion quant à la compatibilité d'un matériau largement reconnu en électrochimie pour ses vertus de détection, et la possibilité de l'intégrer à l'échelle du nano/microsystème, avec toutes les restrictions que l'on peut connaître en salle blanche, sur ou procédés impossibles ou les matériaux simplement interdits...

III - B - 2. Diversifier le choix du substrat pour la microfabrication.

Toujours dans la veine d'intégrer des capteurs bioélectrochimiques via les microtechnologies de salle blanche, nous avons démontré dans le passé que nous étions capable de nous adapter à des nécessités de compatibilité optique pour nos composants : comptage de cellules pour les applications sur le paludisme, mesure de fluorescence sur des mitochondries ou des microalgues. Ainsi, rappelons ici que le silicium pour les tout premiers prototypes de microcellules électrochimiques, ou même le verre pour les OptoElecWell ou le LOC, « ne sont qu'un » support mécanique. Ceci est à différencier des applications faisant appel à des microcapteurs ISFET pour lesquels l'effet de champ, au cœur du principe de détection, a lieu « dans le volume » du substrat.

Sans citer la longue liste des substrats souples compatibles avec les microtechnologies (Polyimides, Kapton, Polyéthylène Téréphtalate PET, papier...) et qui ont largement été utilisés et optimisés pour des applications Biocapteurs, on peut imaginer le transfert de nos microcellules électrochimiques à trois électrodes intégrées sur d'autres substrats. Ce sont bien évidemment les applications visées dans nos projets futurs qui dicteront (ou pas) la nécessité de se tourner vers ce type de matériau (souplesse, biocompatibilité,

etc...). On peut rapidement citer ici de premiers prototypes qui avaient été mis en place sur PET pour la thématique MICASSO et la détection du stress oxydant sur la peau. En fin de projet, afin d'améliorer encore le contact entre les surfaces d'électrodes et la peau, avec ce mince film hydrolipidique d'un micron, nous avons émis l'idée de transposer nos microcapteurs sur supports souples. Une étude complète datant de 2009 avait alors permis de transférer nos microcapteurs avec succès sur substrat souple. On retrouve sur la figure 34 les substrats en PET avec les différentes configurations de microcellules électrochimiques ainsi qu'un composant individualisé sur la figure 35, pour ces tout premiers prototypes.

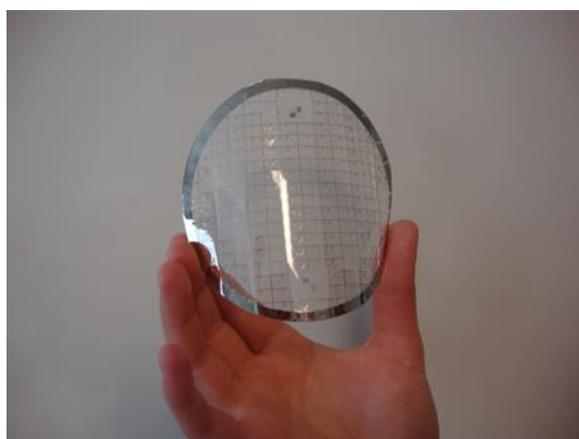


Figure 34 : Substrat en PET avec l'ensemble du procédé de microfabrication des cellules électrochimiques finalisé



Figure 35 : Microcellule électrochimique réalisée sur substrat souple

Ces microdispositifs souples ont montré des signatures électrochimiques tout à fait convenables (Fig. 36). Et nous pourrions nous baser sur ces premiers travaux de transfert technologiques si un nouveau projet venait à rentrer dans ces prérogatives.

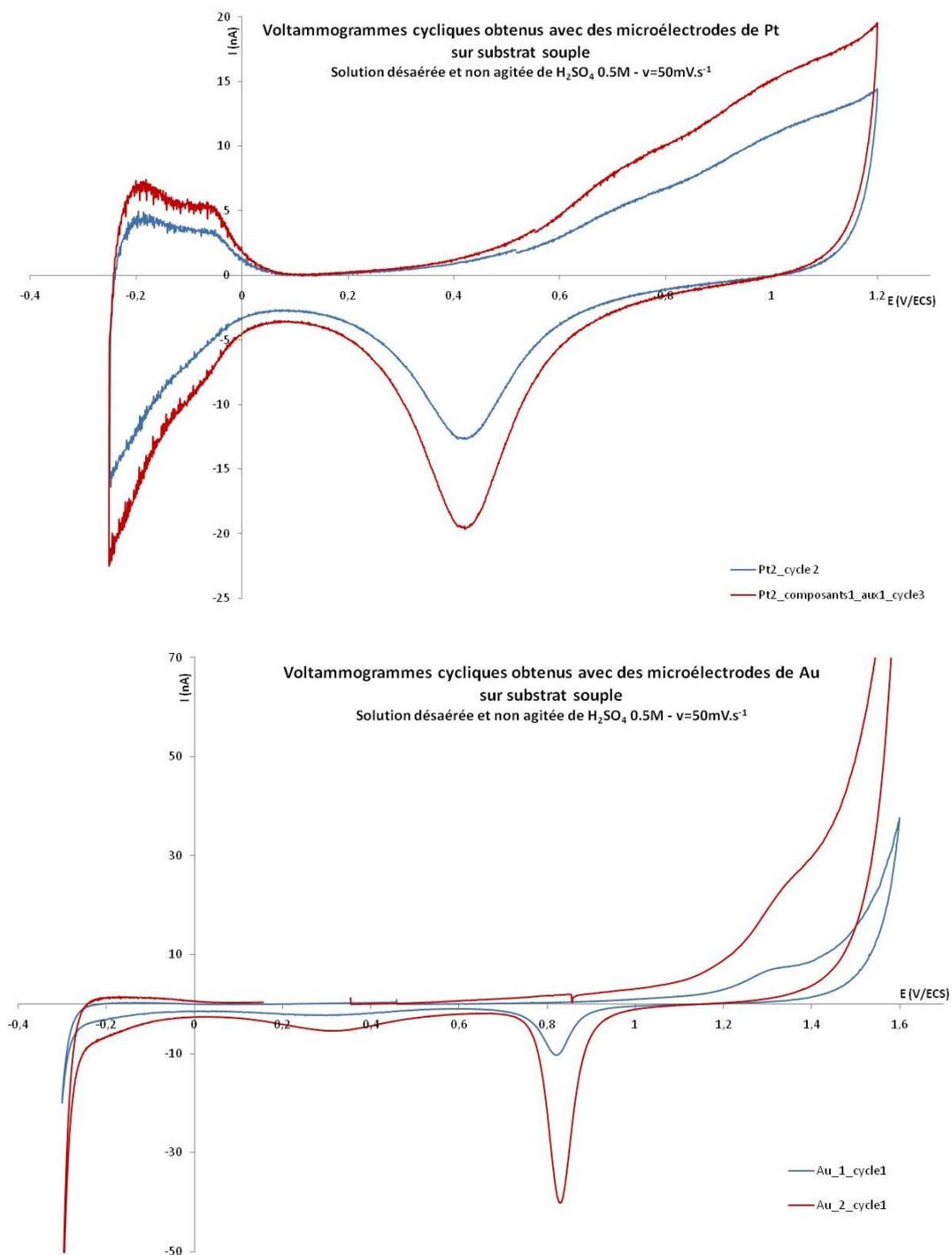


Figure 36 : Signature électrochimique en voltammétrie cyclique d'une électrode de platine et de d'or réalisées sur substrat PET

III - B - 3. Adapter le système d'analyse en rapport avec l'élément d'étude.

Comme présenté dans le chapitre concernant les travaux antérieurs sur le projet OptoElecWell, nous avons démontré nos capacités technologiques à nous adapter au mieux à l'élément d'intérêt, ici la mitochondrie. Dans le cas de ces études, les premiers puits instrumentés présentaient des diamètres de $9\mu\text{m}$ sur une hauteur de $5\mu\text{m}$.

Afin d'améliorer les critères de confinements et donc le taux de collecte des espèces émises par la mitochondrie sensée être immobilisée au fond du trou, nous avons optimisé le procédé de fabrication et tout particulièrement le procédé de gravure afin de parvenir à des diamètres de 6 puis $3\mu\text{m}$. Nos mitochondries d'étude ayant des diamètres de l'ordre du micron, il serait bon de pousser nos recherches en microfabrication afin d'aboutir à un puit instrumenté dont le diamètre correspondrait exactement au diamètre de la mitochondrie. A terme, nous devons être capable de fournir des outils de mesure type OptoElecWell avec des diamètre d'un micron, cela permettra de diminuer le risque de se retrouver avec plus d'une mitochondrie par puit, dans l'optique de réaliser le rêve ultime de la mesure sur l'objet unique : de la culture cellulaire à la mitochondrie isolée.

Il se posera le problème dans l'exemple précis de l'OptoElecWell de la compatibilité de la double détection optique/électrochimique avec ces dimensions. En effet, même avec des dispositifs de $3\mu\text{m}$ de diamètre, l'observation optique pose des problème (diffraction, problème à visualiser le fond du trou...). Ce problème précis sera repris dans le paragraphe suivant, qui présente des idées novatrices que nous proposons, pour correspondre au mieux aux nécessités de la double détection optique/électrochimique.

A l'opposé de ce qui est énoncé précédemment, l'objet d'analyse pourrait en effet demander de travailler avec des dimensions bien supérieures, de l'ordre de plusieurs centaines de microns. Les discussions sont récurrentes avec les scientifiques travaillant sur les changements physiologiques au niveau du monitoring mitochondrial : la signature, quelle qu'elle soit d'une mitochondrie isolée est-elle porteuse d'information fiable, ou peut-on uniquement se fier aux signaux obtenus quand la mitochondrie est dans son élément : la cellule entière ? Les débats sont nombreux, les conclusions controversées, et, personnellement, je m'évertue à ne pas avoir d'avis sur la question. Néanmoins, les méthodes de perméabilisation de membrane cellulaire pourraient laisser espérer que

nous puissions suivre les changements physiologiques mitochondriaux à l'échelle de la cellule. Dans ce cadre, l'OptoElecWell doit revoir son cahier des charges et s'adapter.

« Rien que de plus facile que de faire de la techno si c'est en plus gros ?! » Effectivement ce raccourci rapide pourrait être fait à première vue. Mais si on se penche de plus près sur la technologie et surtout les matériaux utilisés pour la mise en œuvre actuelle des OptoElecWell, il faudra reconsidérer quelques éléments. En effet, afin de conserver cet effet de confinement qui est le principal avantage, outre la possibilité d'isoler un élément unique, de ce type de structure, si nous passons à plusieurs centaines de microns de diamètre, certains matériaux montreront leur limite. En effet, pour le diélectrique SiO₂ utilisé pour la structuration du puit, un dépôt PECVD ne peut atteindre les fortes épaisseurs nécessaires ici. Nous devons ainsi, à l'image de certains travaux, nous orienter par exemple vers des polyimides pour constituer les couches basses et hautes du puit.

Les microtechnologies offrant régulièrement leur lot de surprises et d'imprévus pendant le cours de leur réalisation, on peut imaginer d'autres paramètres de microfabrication qu'il faudra considérer alors. Pour des thématiques émergentes, comme par exemple les Organ-On-Chip, ce type de nouvelle configuration nous semble de grand intérêt.

III - B - 4. Intégrer des systèmes multicapteurs de types de transduction identiques ou complémentaires pour répondre aux mesurandes à détecter.

L'idée ici serait de faire de la multidétection dans le cadre des différentes plateformes d'analyse intégrées que nous avons d'ores et déjà développées.

⇒ *Vers l'OptoElecWell 2.0*

Si nous reprenons tout d'abord l'exemple précédemment cité de l'OptoElecWell, quelle que soit l'évolution de sa dimension (vers un puits d'un micron ou d'une centaine de micron de diamètre), il pourrait être intéressant de travailler à l'intégration, non pas d'un anneau de collection, mais à deux ou plusieurs anneaux correctement disposés dans le puits de mesure. Ceux-ci pourraient permettre de suivre plusieurs éléments d'intérêt à mesurer électrochimiquement simultanément, ou bien à créer localement une variation de composition du milieu (pH, O₂, ...) par l'utilisation de certaines nanoélectrodes et de mesurer avec d'autres anneaux métalliques les changements physiologiques reliés.

Nous avons préalablement montré la possibilité d'effectuer différentes mesures électrochimiques couplées, grâce à l'utilisation d'ElecCell, il serait ici question de montrer la possibilité de décliner ceci pour des ElecWell. Il sera bien évidemment obligatoire dans ce cas d'étudier le mode de mesure nécessaire (comme l'échantillonnage) et de prendre une grande attention aux interférences de mesures qui pourraient intervenir.

Concernant maintenant la double détection optique/chimique, les premiers résultats sur les mesures de fluorescence et électrochimiques couplées sur des structures ElecWell laissent entrevoir d'intéressantes perspectives. Citons préalablement les problèmes de compatibilité entre diamètre optimum pour la mesure électrochimique en puits qui nécessite le plus de confinement possible de la mitochondrie et donc un rapport de forme favorisant un diamètre faible, et d'un autre côté les problèmes en observation optique pour de petites dimensions de trous.

Nous pourrions nous orienter vers de l'optimisation de design, reprenant tout à fait les grandes lignes du procédé de microfabrication des OptoElecWell. Ainsi, nous pourrions imaginer deux ou plusieurs doigts métalliques (classiquement Ti/Pt) interdigités qui, en post-process, pourraient accueillir des fonctionnalisations différentes et donc permettre la détection multiple en électrochimie (Fig. 37). Les distances inter-puits dans ce cas garantirait la distance minimale (20 fois le diamètre du trou, comme démontré sur les derniers prototypes d'OptoElecWell) afin de ne pas avoir de recouvrement des sphères de diffusion pour chacun des puits instrumentés. Ces trous auraient un diamètre adapté à la théorie de confinement des OptoElecWell.

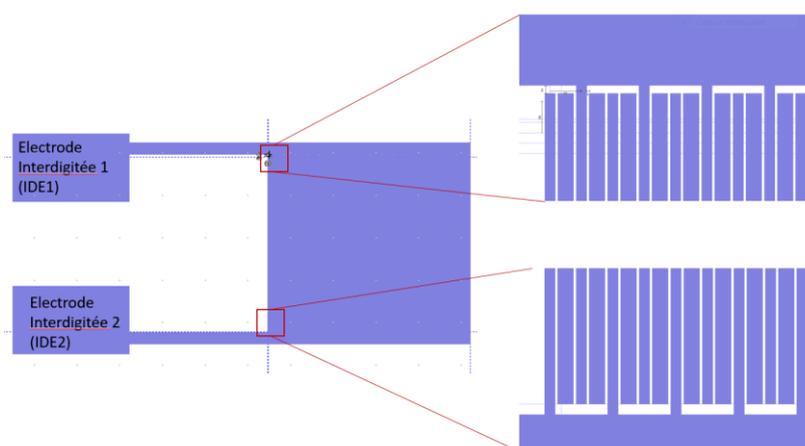


Figure 37 : Schéma de concept de deux électrodes interdigitées pouvant accueillir des OptoElecWell

Le problème principal en optique avec ce type de configuration est la faible densité de trous qui en résulte et donc le faible nombre de trous observables en même temps en microscopie. L'idée serait alors d'implémenter des puits non instrumentés dans les zones « mortes » entre les doigts (Fig. 38). Ces trous pourraient eux avoir un diamètre suffisant pour l'observation optique. Le procédé technologique final de gravure ouvrirait des puits instrumentés au niveau des doigts métalliques tandis que d'autres puits, réservés à l'observation optique, seraient créés afin d'augmenter le nombre d'observations en fluorescence. Il pourrait être récupéré des précédents OptoElecWell et la densification de ce genre de structure (doigts interdigités, puits dans les zones « mortes », etc...) est tout à fait en accord avec ce que permettent les microtechnologies en termes de limite de résolution de taille et de complexification.

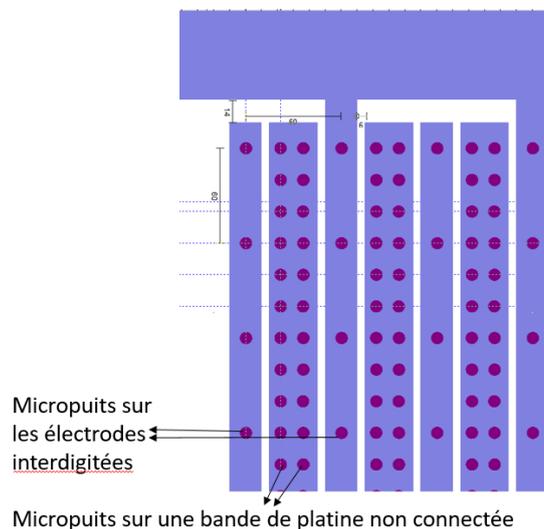


Figure 38 : Electrodes interdigitées comportant des OptoElecWells avec des bandes de platine avec de multiples micropuits dédiés à l'observation optique

Ce type de concept pourrait bien évidemment se décliner avec des tailles de trous différents et un nombre d'anneaux nanométriques métalliques variable.

⇒ *Vers un LOC qui deviendrait un LOD à détections multiples*

Nous avons préalablement présenté cet aspect du ce projet dans la partie précédente mais sous l'aspect intégration système. Nous insistions alors sur l'avantage d'une structure en disque comparativement à un simple LOC, surtout dans le cas d'une plateforme de

détection qui pourrait permettre de multiples mesures de différents types sur un même échantillon. Nous allons nous focaliser ici sur l'aspect « Multi-mesure ».

Le LOC décrit dans notre précédent projet a déjà démontré la possibilité d'intégrer –certes de façon non intégrée dans un même procédé – une double détection optique/électrochimique sur une même plateforme de mesure. Dans le cadre de la détection du Diuron, nous nous étions focalisés sur deux principales mesures : la fluorescence des algues et la production d'oxygène, représentative d'une activité photosynthétique.

Grâce aux microdispositifs de détection déjà développés dans l'équipe, on peut imaginer enrichir l'information issue de la mesure sur un échantillon d'eau, par exemple. Côté optique, nous pourrions coupler mesure de fluorescence et mesure de turbidité (ce point ne sera pas développé ici car il est étudié par des collègues du laboratoire avec qui nous collaborons déjà étroitement : Isabelle SEGUY, Elena BEDEL et Véronique BARDINAL). Côté électrochimie, nous sommes en mesure de proposer des capteurs pH ou de nitrates qui pourraient venir compléter la mesure d'oxygène dissout. En effet, nous avons déjà développé dans l'équipe des capteurs pH à base de tungstène déposé en couche mince (PVD) puis oxydé en post-process en WO_3 . Et nous avons également montré la possibilité d'électrodéposer sur notre plateforme de détection générique sur l'électrode de travail en platine, de l'oxyde d'iridium IrO_x , qui a montré d'excellentes propriétés de détection. Quant aux capteurs de nitrates, les couches de fonctionnalisation ont été largement développées dans l'équipe pour des applications sol, comme développé dans la partie présentant le projet Innoperf Blé. En outre, les électrodes pourraient tout à fait servir pour de la mesure de conductivité du milieu.

Insistons sur le fait que ces capteurs, vu qu'ils sont dissociés de la partie mesure optique, peuvent entièrement être réalisés sur substrat silicium afin de minimiser les coûts, puis reportés dans une structure de LOD plastique, par exemple...

J'insiste ici sur le fait que les développements précisés plus haut visent à enrichir la thématique dans laquelle j'interviens. Mais les compétences en chimie/électrochimie/synthèse feront appel à des collaborations scientifiques fortes ou a minima des discussions scientifiques avec les corps de compétences qui détiennent la connaissance sur l'intérêt d'utiliser certaines couches de fonctionnalisation et certaines configurations de structures détectrices pour améliorer les performances finales d'un microsysteme que nous pourrions intégrer au LAAS dans notre équipe.

Conclusion générale

Conclusion générale

Plutôt que d'écrire ici une conclusion très académique, je me propose plutôt de présenter, avec mon recul quant à la rédaction de ce manuscrit, une synthèse historique de mon activité professionnelle, aussi bien du côté enseignement, qui « m'occupe » une partie non négligeable de mon temps, que du côté recherche, pour lequel j'ai eu la chance de travailler en binôme pendant ces années avec mon collègue Pierre TEMPLE-BOYER.

J'ai donc la chance d'exercer mon travail d'enseignant dans un cadre dynamique : celui de l'IUT de Toulouse. J'ai déjà vu défiler 17 promotions d'étudiants ; et mon engagement dans leur suivi ainsi que mon implication administrative et collective restent toujours identiques, gages également de la réussite d'une telle structure à ma petite échelle...

J'y encadre tout ce qui tourne autour de l'instrumentation, de façon logique et connexe à mes compétences et à mes activités de recherche.

De façon à anticiper l'attractivité future du tissu industriel, je m'investis actuellement dans la mise en place de formations transversales inter-départements IUT par le développement d'un « Smart IUT » ou la gestion « raisonnée et intelligente de l'énergie » au sens large, à l'image des « smart grids » actuellement en développement sur notre territoire. Les IUT regroupent bon nombre de compétences complémentaires. Le projet est ambitieux, mais les forces actives dans les différents départements d'enseignement de l'IUT « A » de Toulouse et Tarbes laissent présager d'un bel avenir à ce type d'initiative.

Mon futur me portera également, je le pense, vers des responsabilités dans l'établissement, dans des fonctions visant à renforcer le lien avec les lycées, passerelle incontournable pour garantir la réussite de nos jeunes.

Au point de vue recherche, sortant d'un cursus PhD/Ingénieur, il me semble avoir su sortir de ma zone de confort, afin de me confronter à de nouveaux défis.

A travers les différents projets auxquels j'ai pu participer, j'ai amélioré mes compétences quant à la compréhension du vocabulaire du bioélectrochimiste ou de l'écotoxicologue, entre

autres. Même si je ne suis et ne serai jamais spécialisé dans ces sciences, je pense avoir montré à travers ce manuscrit qu'un dialogue avait été mis en place afin d'aboutir à de véritables outils de mesure, utilisables pour des applications finales bien loin de la microélectronique à proprement dit.

Parti du développement de capacités chimiquement sensibles au pH, j'ai développé, après quelques années de recherche solitaire en astrophysique et mon incorporation finale au sein du LAAS, des procédés de microfabrication pour l'intégration de microcapteurs bioélectrochimiques. Après quelques phases d'optimisation, nous avons pu mettre en place une brique générique de détection intégrant un système fonctionnel à trois électrodes, cas assez rare quand on fait une revue des microcapteurs qui ne se focalisent que sur la miniaturisation de l'électrode de travail, siège de la détection, sans se pencher forcément sur l'intégration du système global.

Ainsi, différentes géométries ont pu être développées, pour des applications large spectre. Ceci a conduit *in fine*, à la mise en place de véritables laboratoires sur puce, mais aussi à une diminution en échelle aboutissant à des nanoélectrodes annulaires intégrées dans des micropuits de mesure.

La poursuite de ces travaux devra répondre aux défis de l'intégration technologique grâce aux techniques reprises de la microélectronique et aux procédés collectifs en salle blanche : méthodes de fonctionnalisation spécifiques, diversification quant au choix des matériaux support (silicium, verre, substrats souples,...), l'adaptation en échelle suivant l'élément biologique à suivre (mitochondrie, bactérie, cellule, organe,...) et le mode de détection à opérer, et enfin la mise en place de structure multicapteurs pour enrichir le type de données accessibles. Ceci n'est en aucun cas une revue exhaustive des pistes de recherche pour les années à venir, qui viendra s'enrichir des projets et rencontres futurs.

Enfin à travers les différents projets FUI, ANR regroupant des industriels - « end users » clairement identifiés - mais aussi par l'encadrement de thèses CIFRE, je mets en priorité dans mes travaux futurs la mise en place de véritables outils de mesure « Plug & Play ». La confrontation quotidienne à des champs d'application bien réels, et aussi certainement ma formation d'ingénieur, me motivent à travailler en ce sens, ceci d'autant plus que de précédents travaux me donnent un goût d'inachevé avec le développement de prototypes finalement proches d'une utilisation en milieu réel. Pour cela des compétences connexes

en biologie, électrochimie, mais aussi en électronique, mécanique et informatique sont nécessaires à aller chercher. L'orientation des différents appels à projet, auxquels je vais répondre dans les années à venir, de façon à mener à bien mes futurs travaux de recherche, est toute tracée...

LAUNAY Jérôme

173 chemin de la Salade Ponsan

né le 11 mars 1975 à Bondy

31400 Toulouse

(Seine Saint-Denis - FRANCE)

Tél: 07.87.56.57.91

marié, deux enfants

jlaunay@laas.fr

**Docteur - Ingénieur INSA
Maître de Conférences à
l'Université Paul Sabatier de
Toulouse**

DOMAINES DE RECHERCHE:

**Etude des technologies silicium et polymères
pour le développement en intégration de
microcapteurs bioélectrochimiques en phase liquide**

Activités professionnelles

- Depuis 2007 : Maître de Conférences à l'UPS de Toulouse et Chercheur dans le groupe M2D puis MICA, au Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes du Centre National de la Recherche Scientifique (LAAS - CNRS)
- Années 2005/2007 : Maître de Conférences à l'UPS de Toulouse et Chercheur Associé dans le groupe M2D au Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes du Centre National de la Recherche Scientifique (LAAS - CNRS)
- Années 2002/2004 : Maître de Conférences à l'UPS de Toulouse et Chercheur dans le groupe Hautes Energies au Centre d'Etude Spatiale des Rayonnements (CESR)
- Année 2001/2002 : ATER à l'INSA de Toulouse au Département Génie Electrique et Informatique

- Année 2001/2002 : Travaux de Post-doctorat dans le cadre du Projet Européen SEWING sous la direction de Monsieur P. TEMPLE-BOYER au LAAS-CNRS
- Années 1998/2001 : Moniteur à l'INSA de Toulouse au Département Génie Electrique et Informatique
- Années 1998/2001 : Doctorat au LAAS - CNRS sous la direction de Messieurs A. MARTINEZ et P. TEMPLE-BOYER : "Etude d'une structure amplificatrice pour le développement des capteurs chimiques en phase liquide"
- Février/août 1998 : Stage de DEA/Ingénieur au LAAS - CNRS sous la direction de Messieurs A. MARTINEZ et P. TEMPLE-BOYER

Formation :

- Années 1998/2001 : Doctorat de l'INSA de Toulouse (mention très honorable avec félicitations du jury)
- Année 1997/1998 : DEA Conception de Circuits Microélectroniques et Microsystèmes – INSA de Toulouse (mention assez bien)
- Années 1993/1998 : Elève-ingénieur INSA de Toulouse (spécialisation : Microélectronique)
- Année 1992/1993 : Baccalauréat série C (mention Bien)

Domaines de compétences :

Théorie

- Physique générale
- Physique des semi-conducteurs
- Microélectronique
- Microcapteurs
- Instrumentation

Expérimentation

- Microfabrication en salle blanche
- Microtechnologies Silicium et Polymères
 - Caractérisation électrique des microsystèmes de détection :

- ⇒ **mesure I(V)** sur les composants à effets de champ (Ion Sensitive Field Effect Transistor- ISFET)
- ⇒ **mesure C(V)** pour les structures capacitives (Ion Sensitive Field Effect Capacitor-ISFEC)
- ⇒ **spectroscopie d'impédance, voltammétrie cyclique, chronoampérométrie** pour les composants électrochimiques intégrés

Encadrement doctoral et scientifique :

Pendant ma période de recherche au GIATHE-CESR, j'ai eu l'occasion d'encadrer deux stagiaires M2 (S. Marachelli et D. Pellion). A mon arrivée au LAAS-CNRS en 2005, j'ai participé en tant que co-encadrant à la finalisation de la thèse de B. Torbiero (2003-2006). Ses travaux étaient les premiers dans l'équipe portant sur des structures de détection du type microélectrode. Par la suite, j'ai co-encadré les doctorants suivants : C. Christophe, A. Tsopela et G. Lemercier sur des thématiques liées au développement de transducteur basé sur des micro/nanoélectrodes et plus largement sur de l'intégration de cellules électrochimiques à trois électrodes en faisant appel aux microtechnologies silicium et polymère et à leur miniaturisation dans des micropuits.

J'ai participé en parallèle à deux autres co-encadrements de thèse. Le premier est celui de Ahmet Lale sur une thématique de recherche, plus fondamentale, basée sur l'étude de transistors à base de nanofils, sensibles aux Le second, Matthieu Joly a effectué ses travaux dans le cadre d'un projet FUI pour la valorisation de capteurs de type transistors pour la mesure d'espèces azotées dans le sol.

Au niveau post-doctoral, j'ai encadré Mme Emilie Vanhove sur des travaux liés au développement de microcellules électrochimiques intégrées pour la mesure de silicate dans les eaux marines (projet MAISOE – RTRA/STAE). Et j'ai suivi les travaux post-doctoraux de Mme Fadhila Sekli Belaïdi pour des recherches liées à la mise en place d'une plateforme de détection de polluants Lab-On-Chip dans le cadre de l'ANR Jeune Chercheur Dolfin. Enfin, je travaille depuis mi-janvier 2019 avec Suresh Vajrala dont la mission post-doctorale est l'optimisation des structures à puits instrumentés dans le cadre de l'ANR MitoCard.

Au-delà de ces travaux doctoraux et post-doctoraux, de multiples étudiants ont participé au travers de stages « courts » aux développements de l'équipe. Citons tout d'abord les étudiants de cycle IUT : A. Caldeira « Elaboration et caractérisation de microcapteurs électrochimiques pour la détection de silicates en eaux marines », L. Chlosta « Etude de différentes configurations d'un dispositif électrochimique », A. Gérard « Conception, intégration et caractérisation de microcellules électrochimiques », C. Gournay « Optimisation et caractérisation d'un microsystème d'analyse pH-métrique », R. Naval « Conception, intégration et caractérisation de microcellules électrochimiques pour la mesure de nutriments », S. Pavéc « Etude de dépôts PECVD pour déposer du SiO₂ et du Si₃N₄ (diélectriques) à basse température (inférieure à 100°C) ». J'ai également encadré des stagiaires de niveau Maîtrise : comme D. Rabely « Mise au point de composants sur substrat souple par les techniques de la microélectronique » en stage M1, et pour les stages M2 : A. Lale « Conception, intégration et caractérisation de microcellules électrochimiques pour la mesure du pH », B. Serrano « Conception, intégration et caractérisation de microcellules électrochimiques sur substrats flexibles. », I. Nafari « Etude de l'intégration d'électrode de référence par oxydation plasma de dépôt d'argent », S. Mekkaoui « Etude des caractéristiques d'ISFET à grille en Alumine » et I. Becharef « Procédés de mise en place d'électrodes appliquées à l'agriculture ».

J'ai également eu la chance d'avoir en année césure A. Civélas sur l' « Optimisation de microcellules électrochimiques pour l'analyse du stress oxydant à la surface de la peau ».

Diffusion et rayonnement :

- *Organisation colloques, conférences*

J'ai été membre du comité d'organisation des Journées d'Electrochimie qui ont eu lieu en juillet 2019 à Toulouse (Organisateurs Principaux : P. Gros et K. Serrano). Ce congrès est une manifestation bisannuelle organisée en coordination avec la subdivision électrochimie de la société chimique de France. Ces journées réunissent donc tous les deux ans la communauté des électrochimistes francophones pour faire le point sur les avancées en électrochimie autour de plusieurs thématiques larges choisies par le Comité Scientifique. Les éditions successives de cette manifestation sont organisées dans différents lieux depuis 1983.

- *Participation à un réseau de recherche*

Au cours de mes 15 ans de recherches, j'ai développé des collaborations internationales, nationales et régionales pour la mise en place de projets collaboratifs de recherche. Je citerais plus bas les plus significatifs.

Collaborations internationales :

- **Université du Québec à Montréal (CANADA)**, depuis 2011, Congé pour Recherche et Conversion Thématique du 01/09/2012 au 31/08/2013, 2 publications communes.

La collaboration, étayée par de nombreux AO internationaux, s'est concrétisée par la mise en place de l'ANR JC « Dolfin » et de la thèse en co-tutelle internationale d'A. Tsopela.

- **Université d'Oujda (Maroc)**, depuis 2007, 4 publications communes.

Ses travaux tournent autour de la mise en place de modèle de simulation afin de déterminer de façon prédictive le comportement de microcapteurs bioélectrochimiques lors de mesures en phase liquide. Et nos travaux communs visent également la mise en place de cartes d'acquisition pour les microcapteurs ISFET pour des mesures en phase sol, dans le secteur agricole.

- **Autres collaborations :**

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suisse), Université Polytechnique de Catalogne (Espagne), Université de Varsovie et de Lodz (Pologne), Université de Monastir (Tunisie).

Collaborations nationales académiques et industrielles :

- Régionales : Laboratoire d'Etudes en Géophysique et Océanographie Spatiales, Laboratoire de Génie Chimique, Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés, Laboratoire de Chimie de Coordination, Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse.

- Nationales : Institut de Sciences Moléculaires (Bordeaux), UMR FLaveur, Vision et Comportement du consommateur-INRA (Dijon), Grenoble Images Parole Signal Automatique-lab (Grenoble), Institut des Sciences Moléculaires (Bordeaux), Laboratoire des Sciences Analytiques (Lyon), CEA-LETI (Grenoble), Centre de Recherche du Service Santé des Armées

- Partenariats industriels : HEMODIA (Labège), MICROSENS (Neuchâtel), ELITECH (Puteaux), PIERRE FABRE Dermocosmetics (Toulouse), PAUL BOYER Technologies (Le

Vernet), NANOMADE Concept (Toulouse)

Responsabilités scientifiques :

- *Animation équipe de recherche*

J'effectue mes recherches dans l'équipe MICrosystèmes d'Analyse au LAAS (MICA), dirigée par le professeur Philippe Menini. Cette entité regroupe des compétences en capteurs physiques, optiques, électromagnétiques, ... et j'y suis responsable scientifique de l'axe Microcapteurs BioElectrochimiques en Phase Liquide (1 EC, 1 CNRS, 2 PhD, 1 IR et 1 Post doc en 2018) depuis le départ et la nouvelle prise de fonction de Pierre TEMPLE-BOYER, en tant que Directeur adjoint du LAAS, il y a quatre.

- *Contrats de recherche évalués suite à appel à projet*

Je citerai ici les principaux contrats de recherche :

- Projet Région « MICASSO » (2007-2010) - co-porteur du projet (avec Pierre Gros du Laboratoire de Génie Chimique et les Laboratoires Pierre Fabre Dermocosmétique de Toulouse) - 160keuros - une bourse de doctorat CIFRE.
- Projet RTRA/STAE « MAISOE » (2011-2012) - WPL pour la partie intégration de microcellules électrochimiques - 50keuros - 12 mois de post-doc.
- Regroupement Stratégique en Microsystèmes du Québec (RESMIQ) (2011-2013) - porteur du projet - 20keuros - financement de ma mobilité lors de mon année de CRCT.
- Fonds France Canada pour la Recherche (FFCR) (2012-2014) - co-porteur du projet (avec R. Izquierdo à l'UQAM de Montréal) - 15keuros - une bourse de doctorat internationale.
- ANR « Nanomito » (2012-2016) - WPL pour la partie Microfabrication Microsystème de détection - 90keuros sur 42 mois - 24 mois de post-doc.
- ANR Jeune Chercheur « Dolfon » (2013-2017) - porteur du projet - 250keuros sur 42 mois - 18 mois de post-doc.
- Projet FUI « InnoperfBlé » (2015-2017) - co-porteur du projet (avec la société AgroNutrition) - 180keuros - une bourse de doctorat CIFRE.
- ANR « MitoCard » (2017-2020) - WPL pour la partie Microfabrication Microsystème de détection - 98keuros sur 36 mois - 18 mois de post-doc

- ANR PRCE « Beluga » (2019-2022) – porteur du projet – 192keuros sur 48 mois.

- *Contrats de recherche de gré à gré*

- Projet Oncodevice avec le Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (2014-2017) - co-porteur du projet (avec JE Sarry du CRCT) - une bourse de doctorat.

Responsabilités collectives :

Afin de pouvoir participer aux instances décisionnaires de plus haut niveau qui régissent le fonctionnement et la vie du laboratoire dans lequel j'effectue mes recherches, j'ai eu la chance d'être élu au Conseil de Laboratoire du LAAS-CNRS depuis 2013 afin de pouvoir faire remonter les questionnements de mes collègues chercheurs et de pouvoir discuter et voter sur les règles de fonctionnement internes de notre laboratoire. C'est ainsi l'occasion de participer aux discussions, faire part des questionnements voire des inquiétudes de nos collègues et aussi de les informer sur les politiques nationales qui dictent les règles de notre centre de recherche.

Cela est aussi l'occasion d'appréhender en direct les politiques nationales qui nous sont imposés et qui régissent au jour le jour la vie au sein du CNRS...

Depuis 2013, je suis le correspond de l'EAD4 à l'Ecole Doctorale GEET de Toulouse afin de faire remonter les demandes de contrats doctoraux au sein du groupe (14 permanents) et aussi de faire redescendre les décisions prises par les instances de l'Ecole Doctorale.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Récapitulatif chiffré

- Brevets: 3
- Revues scientifiques à comité de lecture: 39
- Conférences internationales avec actes: 63
- Séminaires (inter)nationaux: 54

a) Brevet

- 3- G. Lemercier, F. Sekli-Belaïdi, E. Vanhove, S. Arbault, J.-E. Sarry, J. Launay, P. Temple-Boyer: «Tranducer for the monitoring of metabolic status of a biological entity», dépôt de brevet n° PCT/FR2017/051867 déposée le 07 Juillet 2017
- 2- E. Questel, A.M. Schmitt, C. Christophe, M. Comtat, P. Gros, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Dispositif électrochimique pour la détermination pour la détermination de propriétés anti-oxydantes de la peau – Electrochemical device for determining antioxidant properties of the skin", brevet français n° N°FR2952800, worldwide patent WO2011/064265
- 1- P. Temple-Boyer, G. Sarabayrouse, A. Martinez, J. Launay: "Dispositif amplificateur pour capteurs et système de mesure d'une grandeur physique équipé d'un tel dispositif - Amplifier device for voltage and/or impedance detector containing voltage control across the terminals and additional impedance in series", brevet français n°FR2805889, brevet européen n°EP1259779, US patent 7009184, worldwide patent n°WO2001/065210

b) Revues scientifiques

- 39- M. Ba, A. K. Diallo, E. B. Ly, J. Launay, P. Temple-Boyer : "Numerical Modeling of Glucose biosensor with pH-based Electrochemical Field Effect Transistor Devices", submitted paper in IEEE Transactions on Electron Devices, ID TED-2019-10-1895-R
- 38- M. Puyo, P. Fau, M. Kahn, D. Mesguich, J. Launay, K. Fajerweg : "User-friendly nanocomposites Ag/PPF electrodes for electrochemical detection of 4-nitrophenol", accepted paper in Langmuir
- 37- F. Sekli Belaïdi, L. Farouil, L. Salvagnac, P. Temple-Boyer, I. Séguy, J.L. Heully, F. Alary, E. Bedel-Pereira, J. Launay : "Towards integrated multi-sensor platform using dual electrochemical and optical detection for on-site pollutant detection in water", Biosensors and Bioelectronics, [Volume 132](#), 1 May 2019, Pages 90-96,
- 36- V. S. Vajrala, F. Sekli-Belaïdi, G. Lemercier, D. Zigah, M. Rigoulet, A. Devin, N. Sojic, P. Temple-Boyer, J. Launay, S. Arbault : "Microwell Array integrating Nanoelectrodes for Coupled Opto-electrochemical Monitorings of Single Mitochondria", Biosensors and Bioelectronics, Volume 126, 1 February 2019, Pages 672-678,
- 35- A. Lale, E. Scheid, F. Cristiano, L. Datas, B. Reig, J. Launay, P. Temple-Boyer : "Study of aluminium oxide thin films deposited by plasma-enhanced atomic layer deposition

- from tri-methyl-aluminium and dioxygen precursors: investigation of interfacial and structural properties”, *Thin Solid Films*, Volume 666, 30 November 2018, Pages 20-27
- 34- N. Aoun, F. Echouchene, A. K. Diallo, J. Launay, P. Temple-Boyer and H. Belmabrouk : « Finite-element simulations of the pH-ElecFET microsenors », *IEEE Sensors Journal*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2016, 16 (17), pp.6519-6526
 - 33- F. Sékli Belaïdi, E. Vanhove, W. Tiddi, M. Polverel, G. Lemercier, A. Lecestre, P. Dubreuil, J. Launay, P. Temple-Boyer : « Integration of ring nanoelectrodes into microwells for the bioelectrochemical analysis in sub-picolitre volumes », *Sensors & Actuators: B. Chemical*, pp. 345-356, B232, 2016,
 - 32- A. Tsopela, A. Laborde, L. Salvagnac, V. Ventalon, E. Bedel-Pereira, I. Séguy, P. Temple-Boyer, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : « Development of a lab-on-chip electrochemical biosensor for water quality analysis based on microalgal photosynthesis », *Biosensors and Bioelectronics*, pp. 568-573, 2016,
 - 31- A. Cazalé, W. Sant, F. Ginot, J-C Launay, G. Savourey, F. Revol-Cavalier, J.M. Lagarde, D. Henry, J. Launay, P. Temple-Boyer : « Physiological stress monitoring using sodium ion potentiometric microsenors for sweat analysis », *Sensors and Actuators : B. Chemical*, pp. 1-9, B225, 2016,
 - 30- F. Sekli Belaïdi, A. Civélas, V. Castagnola, A. Tsopela, L. Mazenq, P. Gros, J. Launay, P. Temple-Boyer : "PEDOT-modified integrated microelectrodes for the detection of ascorbic acid, dopamine and uric acid", *Sensors and Actuators*, B214 (2015), p.1-9
 - 29- D. Aguilar, C. Barus, W. Giraud, E. Calas, E. Vanhove, A. Laborde, J. Launay, P. Temple-Boyer, N. Striebib, M. Armengaud, V. Garçon : « Silicon-based electrochemical microdevices for silicate detection in seawater », *Sensors and Actuators*, B211 (2015), p.116-124
 - 28- A. Lale, A. Tsopela, A. Civélas, L. Salvagnac, J. Launay, P. Temple-Boyer : “Integration of tungsten layers for the mass fabrication of WO₃-based pH-sensitive potentiometric microsenors”, *Sensors and Actuators*, B211 (2015), p.116-124
 - 27- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, O. Reynes, P. Temple-Boyer, I.Séguy, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : “Electrochemical biosensor based on algal metabolism for water toxicity analysis”, *Biosensors and Bioelectronics* , pp. 290-297, 2014,
 - 26- N. Salah Eddine, B. Hajji, I. Humenyuk, J. Launay, P. Temple Boyer : “Temperature Influence on pH-ISFET sensor operating in Weak and Moderate Inversion Regime : Model and circuitry”, *Sensors and Actuators: B. Chemical*, B202, pp. 1019-1027, 2014
 - 25- S. Ben-Amor, E. Vanhove, S. Charlot, D. Colin, M. Rigoulet, A. Devin, N. Sojic, J. Launay, P. Temple-Boyer, S. Arbault : “Enhanced Detection of Hydrogen Peroxide with Platinized Microelectrode Arrays for Analyses of Mitochondria Activities”, *Electrochimica Acta*, pp. 171-178, 2014
 - 24- A. K. Diallo, L. Djeghlaf, J. Launay, P. Temple-Boyer : “Modelling of impulsional pH variations using ChemFET-based microdevices: application to the hydrogen peroxide detection”, *Sensors*, 2014, 14(2), 3267-3283
 - 23- P.-L. Fabre, L. Latapie, J. Launay, O. Reynes, P. Temple-Boyer : “Unexpected effect of copper ions on electrochemical impedance behaviour of self-assembled alkylaminethiol monolayer”, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 33 issue 1, pp. 64-66, 2013
 - 22- E. Vanhove, A. Tsopela, L. Bouscayrol, A., Desmoulin, J. Launay, P. Temple-Boyer : ”Final capping passivation layers for long-life microsenors in real fluids”, *Sensors and Actuators: B. Chemical*, pp. 351-358, 2013,
 - 21- A. Cazalé, W. Sant, J. Launay, F. Ginot, P. Temple-Boyer : “Study of field effect transistors for the sodium ion detection using fluoropolysiloxane-based sensitive layers”, *Sensors and Actuators: B. Chemical*, pp. 515-521, 2013,

- 20- A.K. Diallo, L. Djeghlaf, L. Mazonq, J. Launay, W. Sant, P. Temple-Boyer : "Development of pH-based ElecFET biosensors for lactate ion detection", *Biosensors & Bioelectronics*, 40, pp. 291-296, 2013,
- 19- C. Christophe, F. Sékli Belaidi, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer : "Elaboration of integrated microelectrodes for the detection of anti-oxidant species", *Sensors & Actuators: B. Chemical*, pp. 350-356, 2012,
- 18- B. Reig, T. Camps, V. Bardinal, D. Bourrier, E. Daran, J.-B. Doucet, J. Launay, J.-Y. Fourniols : "Polymer-based optical microsystem arrays fabrication for the active focusing of vertical laser diodes", *Journal of Micromechanics and Microengineering IOP*, Vol. 22, Number 6, 2012
- 17- W. Sant, P. Temple-Boyer, E. Chanié, J. Launay, A. Martinez : "On-line monitoring of urea using enzymatic field effect transistors", *Sensors & Actuators: B. Chemical*, Volume 160, Issue 1, 15 December 2011, Pages 59–64
- 16- L. T. Duarte, C. Jutten, P. Temple-Boyer, A. Benyahia, J. Launay : "A Dataset for the Design of Smart Ion-selective Electrode Arrays for Quantitative Analysis", *IEEE Sensors Journal*, Vol. 10, No. 12, December 2010, p. 1891-1892
- 15- P. Temple-Boyer, L. Mazonq, J.B. Doucet, V. Conédéra, B. Torbiéro, J. Launay : "Theoretical studies of the spin coating process for the deposition of polymer-based Maxwellian liquids", *Microelectronic Engineering*, 2010, 87, p. 163-166
- 14- K. Reybier, C. Ribaut, A. Coste, J. Laynay, P.-L. Fabre, F. Nepveu : "Characterisation of oxidative stress in *leishmaniasis*-infected or LPS-stimulated macrophages using electrochemical impedance Spectroscopy", *Biosensors and Bioelectronics*, 2010 Aug 15;25(12):2566-72. Epub 2010 Apr 21, p163-166
- 13- C. Ribaut, K. Reybier, J. Launay, A. Valentin, P.-L. Fabre : "Electrochemical impedance spectroscopy to study physiological changes affecting the red blood cell after invasion by malaria parasites", *Biosensors and Bioelectronics*, 2009, 24 (8), p. 2721-2725
- 12- C. Ribaut, K. Reybier, B. Torbiero, J. Launay, A. Valentin, O. Reynes, P.-L. Fabre, F. Nepveu : "Strategy of red blood cell immobilisation onto a gold electrode : characterization by electrochemical impedance spectroscopy and quartz crystal microbalance", *ITBM-RBM*, 2008, 29 (2-3), p. 141-148
- 11- M.L. Pourciel Gouzy, S. Assié Souleille, L. Mazonq, J. Launay, P. Temple-Boyer: "pH-ChemFET-based analysis devices for the bacterial activity monitoring", *Sensors and Actuators*, B134 (2008), p.339-344
- 10- P. Temple Boyer, A. Benyahia, W. Sant, M.L. Pourciel-Gouzy, J. Launay, A. Martinez : "Modelling of urea-EnFETs for haemodialysis applications", *Sensors and Actuators*, vol 131/2 (2008), p.525-532
- 9- J. Launay, M.L. Pourciel-Gouzy, W. Sant, P. Temple Boyer, A. Martinez : "Optimisation of an electronic amplifier applied to electrolyte/insulator/semiconductor structure", *Analytica Chimica Acta*, Volume 545, Issue 2 (2005), p.195-199
- 8- W. Sant, M.L. Pourciel-Gouzy, J. Launay, T. Do Conto, R. Colin, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Development of a creatinine-sensitive sensor for medical analysis", *Sensors and Actuators*, B103 (2004), p.260-264
- 7- P. Temple Boyer, J. Launay, I. Humenyuk, T. Do Conto, A. Martinez, C. Bériet, A. Grisel: "Study of front-side connected chemical field effect transistor for water analysis", *Microelectronics Reliability*, 44 (2004), p.443-447
- 6- W. Sant, M.L. Pourciel, J. Launay, T. Do Conto, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Development of chemical field effect transistors for the detection of urea", *Sensors and Actuators*, B95 (2003), p.309-314
- 5- F. Albernhe, R. Bazer-Bachi, V. Borrel, J. Crasmier, J.P. Gardou, J. Launay, I. Malet, F. Oms, "Proceedings of the 3rd International Conference on New Developments in

- Photodetection”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research – Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, volume 504, Issues 1–3, Pages EX1-EX4, 1-390 (21 May 2003)
- 4- M.L. Pourciel, J. Launay, W. Sant, V. Conédéra, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Development of photo-polymerisable polyvinyl alcohol for biotechnological applications", Sensors and Actuators, B94 (2003), p.330-336
 - 3- P. Temple Boyer, J. Launay, G. Sarrabayrouse, A. Martinez: "Amplifying structure for the development of field-effect capacitive sensors", Sensors and Actuators, B86 (2002), p.111-121
 - 2- P. Temple Boyer, J. Launay, B. Hajji, G. Sarrabayrouse, A. Martinez: "Study of capacitive structures for amplifying the sensitivity of FET-based chemical sensors", Sensors and Actuators, B78 (2001), p.285-290
 - 1- B. Hajji, P. Temple Boyer, J. Launay, T. Do Conto, A. Martinez: "PH, pK and pNa detection properties of SiO₂/Si₃N₄ ISFET chemical sensors", Microelectronics reliability, vol.40 (2000), p.783-786

c) Conférences internationales

- 63- M. Joly, L. Mazenq, P. Temple-Boyer, C. Durieu, J. Launay : « Development of an ISFET-based analysis microsystem for nitrogen cycle monitoring in durum wheat crop», XXIV Transfrontier Meeting on Sensors and Biosensors, 26-27 September 2019, Perpignan, France - **Keynote Presentation** -
- 62- C. Durrieu, L. Renaud, J.-F. chateaux, O. Margeat, J. Ackermann, C. Videlot-Ackermann, M. Valay, P. Temple-Boyer, V. Bardinal, E. Bedel-Pereira, I. Seguy, J. Launay : “Lab-on-disc for in situ monitoring of surface water quality by algae biosensors and physicochemical sensors”, E-MRS 2019 Spring Meeting, 27-31 May 2019, Nice, France
- 61- V.S.R. Vajrala, F. Sekli Belaïdi, G. Lemercier, C. Colin, D. Zigah, N. Sojic, P. Temple-Boyer, J. Launay and S. Arbault : “Microwell Array Integrating Ring Nanoelectrodes for the Monitoring of Bioenergetic Responses from Single Mitochondria“, XXV International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics, Bioelectrochemical Society, 26-30 May, 2019, Limerick, Ireland
- 60- F. Sekli, L. Farouil, L. Salvagnac, P. Temple-Boyer, I. Séguy, E. Bedel-Pereira and J. Launay : “Towards integrated multi-microsensor platform using dual electrochemical and optical detection for on-site pollutant detection in water”, LE STUDIUM Conference Water micropollutants: from detection to removal, 26-28 November 2018, Orléans, France
- 59- V.S.R. Vajrala, F. Sekli Belaïdi, G. Lemercier, C. Colin, D. Zigah, N. Sojic, P. Temple-Boyer, J. Launay and S. Arbault : “Microwell Array Integrating Ring Nanoelectrodes for the Monitoring of Bioenergetic Responses from Single Mitochondria”, International Society of Electrochemistry (ISE), 2-7 September 2018, Bologna, Italy
- 58- G. Lemercier, C. Colin, F. Sékli Belaïdi, V.S. Vajrala, X. Dollat, N. Sojic, P. Diollez, J.E. Sarry, J. Launay, P. Temple-Boyer and S. Arbault : “Microsystems for the electrochemical and optical monitoring of bioenergetic activities of isolated mitochondria”, Biosensors 2018, 12-15 June 2018, Miami, USA
- 57- A. Tsopela, V. Ventalon, P. Juneau, R. Izquierdo, V. Bardinal, E. Bedel, P. Temple-Boyer, I. Seguy, J. Launay : "Development of a lab-on-chip for the analysis of water toxicity and more specifically the detection of herbicides in water", International Conference on Electronic Engineering and Renewable Energy, 15-17 April 2018, Saidia, Morocco - **Keynote Presentation** -

- 56- A. Lale, A. Grappin, D. Bourrier, L. Mazenq, A. Lecestre, J. Launay, P. Temple-Boyer : «Development of All-Around SiO₂/Al₂O₃ Gate, Suspended Silicon Nanowire Chemical Field Effect Transistors Si-nw-ChemFET », 31th European Conference on Solid-State Transducers, EUROSENSORS XXXI, Sep 2017, Paris, France
- 55- G. Lemercier, F. Sekli-Belaïdi, V. Suresh Vajrala, E. Descamps, J. Foncy, J.E. Sarry, P. Temple-Boyer, J. Launay : «Towards the analysis of mitochondria isolated from leukemic cells with electrochemical instrumented microwell arrays », 31th European Conference on Solid-State Transducers, EUROSENSORS XXXI, Sep 2017, Paris, France
- 54- M. Joly, L. Mazenq, M. Marlet, P. Temple-Boyer, C. Durieu, J. Launay : « Multimodal probe based on ISFET electrochemical microsensors for in-situ monitoring of soil nutrients in agriculture », 31th European Conference on Solid-State Transducers, EUROSENSORS XXXI, Sep 2017, Paris, France
- 53- G. Lemercier, F. Sekli-Belaïdi , S. Vajrala , E. Descamps , J. Foncy , S. Arbault , J.-E. Sarry, P. Temple-Boyer , J. Launay : « Toward the Analysis of Mitochondria Isolated from Leukemic Cells with Electrochemically Instrumented Microwell Arrays », TRANSDUCERS'2017, June 18-22 2017, Kaohsiung, TAIWAN
- 52- M. Joly, L. Mazenq , M. Marlet , P. Temple-Boyer , C. Durieu , J. Launay : « Multimodal Probe Based on ISFET Electrochemical Microsensors for In-Situ Monitoring of Soil Nutrients in Agriculture », TRANSDUCERS'2017, June 18-22 2017, Kaohsiung, TAIWAN
- 51- A. Lale , A. Grappin , L. Mazenq , D. Bourrier , A. Lecestre , J. Launay , P. Temple-Boyer : « Development of All-Around SiO₂/Al₂O₃ Gate, Suspended Silicon Nanowire Chemical Field Effect Transistors Si-nw-ChemFET », TRANSDUCERS'2017, June 18-22 2017, Kaohsiung, TAIWAN
- 50- M. Respaud, H. Tap, J. Grisolia, G. Benassayag, J. Launay, S. Lachaize, C. Vieu, M.L. Boy, S. Calvel, P. Bourde-Daguerre, C. Capello, F. Guerin, C. Rouhabi, R.P. Tan, F. Gessinn : “Nanotechnology practical teaching at school and university”, 11 th IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference (NMDC 2016), Octobre 9 – 12, Toulouse, FRANCE
- 49- F. Sekli Belaïdi, A. Tsopela, V. Ventalon, L. Salvagnac, E. Bedel_Pereira, V. Bardinal, I. Seguy, P. Temple-Boyer, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : «Lab-on-chip with microalgal based biosensor for water assessment », 11 th IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference (NMDC 2016), Octobre 9 – 12, Toulouse, FRANCE
- 48- A. Lale, A. Grappin, E. Scheid, J. Launay, P. Temple-Boyer : « Design, realization and characterization of silicon nanowire ion sensitive field effect transistors », 11 th IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference (NMDC 2016), Octobre 9 – 12, Toulouse, FRANCE
- 47- G. Lemercier, F. Sekli Belaïdi, V.S.R Vajrala, S. Arbault, J.E. Sarry, J. Launay, and P. Temple-Boyer, « Ring nanoelectrodes integrated into microwell arrays for the analysis of mitochondria isolated from leukemic cells » 11 th IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference (NMDC 2016), Octobre 9 – 12, Toulouse, FRANCE
- 46- V.S.R. Vajrala, F. Sekli Belaïdi, G. Lemercier, D. Zigah, N. Sojic, J. Launay, P. Temple-Boyer and S. Arbault : “Microwell Array Integrating Ring Nanoelectrodes for The Monitoring of Metabolic Responses at Isolated Mitochondria“, Invited Paper, Topical Meeting of ISE 2016, August 21-26, The Hague, The Netherlands
- 45- M. Joly, L. Mazenq , M. Marlet , P. Temple-Boyer , C. Durieu , J. Launay : « Development of an ISFET-based analysis microsystem for nitrogen cycle monitoring in durum wheat crop », CIGR, 26 - 29 June 2016, Aarhus, Denmark
- 44- V.S.R. Vajrala, F. Sekli Belaïdi, G. Lemercier, D. Zigah, N. Sojic, J. Launay, P. Temple-Boyer and S. Arbault : “Microwell Array Integrating Ring Nanoelectrodes for The

- Monitoring of Metabolic Responses at Isolated Mitochondria“, 16th International Conference on Electroanalysis, ESEAC 2016, June 12-16 2016, Bath, UK
- 43- F. Sekli Belaïdi, G. Lemercier, V.S.R. Vajrala, D. Zigah, J. Launay, P. Temple-Boyer and S. Arbault : “Investigations of ring nanoelectrodes integrated into microwell arrays for the analysis of isolated mitochondria at the microscale“, Keynote Paper, Biosensors, May 25-27 2016, Gothenburg, Sweden (**présentation sélectionnée en "keynote"**)
- 42- F. Sékli Belaïdi, W. Tiddi, M. Polverel, G. Lemercier, V.S.R. Vajrala, D. Zigah, N. Sojic. J. Launay, P. Temple-Boyer, S. Arbault: "Arrays of microwells equipped with a recessed ring nanoelectrode and a disk microelectrode for nanoelectrochemistry investigations", Proceedings of the 66th annual meeting of the international society of electrochemistry, ISE 2015, October 4-9 2015, Taipei, Taiwan
- 41- A. Tsopela, A. Laborde, L. Salvagnac, I. Séguy, R. Izquierdo, P. Juneau, P. Temple-Boyer, J. Launay: "Light-emitting devices and integrated electrochemical sensors on lab-on-chip for toxicity bioassays based on algal physiology", Proceedings of the 18th international conference on solid-state sensors, actuators and microsystems, TRANSDUCERS'2015, June 21-25 2015, Anchorage, ALASKA, USA, p.144 – T4P.051
- 40- F. Sékli Belaïdi, W. Tiddi, M. Polverel, G. Lemercier, A. Lecestre, P. Dubreuil, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Integration of ring nanoelectrodes into micro well for the bioelectrochemical analysis in sub-picoliter volumes", Proceedings of the 18th international conference on solid-state sensors, actuators and microsystems, TRANSDUCERS'2015, June 21-25 2015, Anchorage, ALASKA, USA, p.140 – W2P.038
- 39- F. Sékli Belaïdi, A. Civélas, A. Tsopela, L. Mazonq, J. Launay, P. Temple-Boyer : “PEDOT-modified electrochemical microsensors: a versatile probe for the detection of antioxidant biomarkers”, Biosensors 2014, 27-30 May 2014, Melbourne, Australia
- 38- A. Tsopela, A. Lale, A. Laborde, P. Temple-Boyer, I. Séguy, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : “Microalgae lab-on-chip microbiosensor for environmental monitoring”, Biosensors 2014, 27-30 May 2014, Melbourne, Australia
- 37- A. Tsopela, A. Lale, A. Laborde, P. Temple-Boyer, I. Séguy, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : “Microalgae Electrochemical microbiosensor for water toxicity analysis”, Topical Meeting of ISE 2014, 29 March - 1 April, Nanjing, China
- 36- E. Vanhove, S. Ben-Amor, S. Charlot, D. Colin, A. Devin, M. Rigoulet, N. Sojic, F. Sékli Belaïdi, J. Launay, P. Temple-Boyer, S. Arbault : “Development of electrochemical microsensors for the monitoring of mitochondrial activities”, 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, Tranducers'2013, June 16-20 2013, Barcelona, Spain
- 35- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, C. Christophe, F. Lefèvre, P. Temple-Boyer, I. Séguy, P. Juneau, J. Launay, R. Izquierdo : “Development of an electrochemical microsensor based on algal metabolism for the detection of water pollutants”, 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, Tranducers'2013, June 16-20 2013, Barcelona, Spain
- 34- S. Arbault, S. Ben-Amor, F. Sékli, J. Launay, P. Temple-Boyer, S. Bottari, M. Rigoulet, A. Devin, N. Sojic: "Electroanalytical study of the oxidative stress/respiration balance in mitochondria", Proceedings of the 64th annual meeting of the international society of electrochemistry, ISE 2013 topical meeting, September 8-13 2013, Santiago de Queretaro, Mexico
- 33- S. Ben-Amor, F. Sekli, J. Launay, P. Temple-Boyer, S. Bottari, M. Rigoulet, A. Devin, N. Sojic, S. Arbault : “Electroanalytical Study of The Oxidative Stress/Respiration Balance

- in Mitochondria“, 64th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 8-13 September 2013, Santiago de Querétaro, Mexico
- 32- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, C. Christophe, F. Lefèvre, P. Temple-Boyer, I. Seguy, P. Juneau, J. Launay, R. Izquierdo : « Electrochemical microsensor for detection of pollutants », Proceedings of the 13th Topical Meeting of the International Society of Electrochemistry, April 7-10 2013, Pretoria, South Africa
- 31- S. Vajrala, S. Ben-Amor, E. Vanhove, J. Launay, M. Rigoulet, P. Temple-Boyer, A. Devin, N. Sojic, S. Arbault : « Optical and electrochemical microarrays for large scale studies of single mitochondria metabolic responses », 3rd world congress on Targeting Mitochondria, 8-9 November 2012, Berlin, Germany
- 30- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, C. Christophe, F. Lefèvre, I. Seguy, P. Temple-Boyer, P. Juneau, J. Launay, R. Izquierdo : « Development of an electrochemical microsensor for the detection of water pollutants », 5^e Colloque annuel du Centre Québécois sur les Matériaux Fonctionnels (CQMF), 2 November 2012, Trois Rivières, Canada
- 29- H. Tap-Bêteille, B. Caussat, H. Vergnes, P. Trinsoutrot, V. Conedera, F. Guerin, F. Gessinn, J. Grisolia, J. Launay, P. Arguel : « Graphene in silicon photovoltaic cells », 38th International Conference on Micro and Nano Engineering, 16 - 20 September 2012, Toulouse, France
- 28- L. Djeghlaf, A.K. Diallo, J. Launay, P. Temple-Boyer, G. Feron, P. Mielle, C. Salles : “Development of Glutamate-EnFET-based enzymatic microsensors for food bolus”, 2nd International Conference on Food Oral Processing - Physics, Physiology, and Psychology of Eating, July 2-6 2012, Beaune, France
- 27- A.K. Diallo, L. Djeghlaf, L. Mazenq, T.T. Nguyen Boisse, F. Lagarde, N. Jaffrezic-Renault, J. Launay, P. Temple-Boyer : « Development of pH-ChemFET-based biosensors for the lactate acid detection », Biosensors 2012, May 15-18 2012, Cancun, Mexico
- 26- L. Djeghlaf, A.K. Diallo, L. Mazenq, C. Salles, P. Mielle, J. Launay, P. Temple-Boyer : “Development of pH-based enzymatic field effect transistors for the glutamate ion detection”, Biosensors 2012, May 15-18 2012, Cancun, Mexico
- 25- E. Vanhove, L. Bouscayrol, R. Naval, A. Gérard, M. A. Zouari, V. Conédéra, J. Launay, P. Temple-Boyer : “Long-life Insulating Layers for Integrated Microelectrodes”, 10th Spring Meeting of the International Society of Electrochemistry, April 15-18 2012, Perth, Australia
- 24- C. Christophe, V. Conédéra, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer : “Microtechnologies in favour of the analytical electrochemistry and vice-versa”, 10th Spring Meeting of the International Society of Electrochemistry, April 15-18 2012, Perth, Australia
- 23- B. Reig, V. Bardinal, T. Camps, J.B. Doucet, D. Bourrier, E. Daran, J. Launay, Y.G. Boucher, C. Levallois : “Polymer tunable microlens arrays suitable for VCSEL beam”, SPIE 2012 Conference, 11 - 15 March 2012, San Diego, USA
- 22- S. E. Naimi, B. Hajji, Y. Habbani, J. Launay, P. Temple-Boyer, E. M. Aboulhamid: “Modeling of the pH-ChemFET response and using Genetic Algorithm as extraction parameters method”, 10th Low Voltage Low Power Conference - IEEE, May 30 - June 1, 2011, Marrakech, Morocco
- 21- B. Serrano, D. Rabely, L. Pont, C. Christophe, J. Launay, P. Temple-Boyer, F. Sekli, P. Gros : “Development of Fully Integrated Electrochemical Microsensors on Flexible Film”, 9th Spring Meeting of the International Society of Electrochemistry, May 9-11 2011, Turku, Finland
- 20- C. Christophe, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer : “Electrochemical microdevices as a promising analytical tool for in vivo exploration of oxidative stress”,

- 9th Spring Meeting of the International Society of Electrochemistry, May 9-11 2011, Turku, Finland
- 19- L. Djeghlaf, P. Mielle, J. Maratray, J. Launay, P. Temple-Boyer, C. Salles : « Novel Sensors for the Artificial Mouth », International Symposium on Olfaction and Electronic Nose, ISOEN 2011, May 2-5 2011, New York City, USA
 - 18- A.K. Diallo, L. Mazonq, L. Djeghlaf, J. Launay, W. Sant, P. Temple-Boyer : “Monitoring impulsional pH variations in microvolumes : a new approach for the electrochemical detection”, 24th international conference on micro-electro-mechanical systems, MEMS 2011, January 24-27 2011, Cancun, Mexico
 - 17- C. Christophe, F. Sekli, J. Launay, M. Comtat, E. Questel, P. Gros, P. Temple-Boyer : "Electrochemical Microsensors : Performance of Integrated Microelectrodes", 61st Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 26 September - 1st October 2010, Nice, France
 - 16- W. Sant, P. Temple-Boyer, E. Chanié, J. Launay, A. Martinez : “Dialysis dose monitoring using ChemFET-based detection microsystems”, 11th world congress on biosensors, BIOSENSORS 2010, May 26-28 2010, Glasgow, Scotland
 - 15- S. E. Naimi, B. Hajji, Y. Habbani, I. Humenyuk, J. Launay, P. Temple-Boyer: “Modeling of the pH-ISFET thermal drift”, 21th international conference on microelectronics, ICM IEEE 2009, December 19-22 2009, Marrakech, Morocco, p.282-285
 - 14- C. Christophe, J. Launay, P. Temple-Boyer, P. Gros, L. Salvagnac, S. Pinaud, L. Mazonq, V. Conedera, D. Bourrier: “Electrochemical properties of integrated microelectrodes”, 20th micromechanics Europe workshop, MME'09, september 21-22 2009, Toulouse, France
 - 13- B. Hajji, S. E. Naimi, I. Humenyuk, J. Launay, P. Temple-Boyer: “Behavioral modelling of the pH-ISFET temperature influence”, 14th IEEE international conference on electronics, circuits and systems (ICECS 2007), december 11-14 2007, Marrakech, Morocco, p.419-422
 - 12- J. Launay, J.B. Doucet, B. Torbiéro, M.L. Pourciel Gouzy, P. Temple-Boyer: "Chemical sensors passivating method based on benzocyclobutene layers using spin coating and photolithography techniques ", Proceedings of the 14th Euroanalysis conference, EUROanalysis XIV, september 9-14 2007, Antwerp, Belgium, p.226-227
 - 11- J. Launay, J.B. Doucet, B. Torbiero, P. Temple-Boyer: “Chemical sensors passivating method based on benzocyclobutene layer using spin coating and photolithography techniques”, 14th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems, 21-23 June 2007, Ciechocinek, Poland, p.125
 - 10- J. Launay, B. Torbiéro, A. Martinez, P. Temple-Boyer: “Polysiloxane Thin Films Optimisation for Potassium Detection using Electrochemical Impedance Spectroscopy Characterization with Microelectrode Structures”, 7th International Symposium on “Electrochemical Impedance Spectroscopy”, June 3-8 2007, Argelès-sur-Mer, France, p.109
 - 9- B. Torbiéro, J. Launay, A. Martinez, P. Temple Boyer, P.L. Fabre: "Development of silicon microelectrodes applied to chemical and biochemical analysis”, 7th European Symposium on Electrochemical Engineering, IEEE, October 3-5 2005, Toulouse, France, p.609-612
 - 8- B. Torbiéro, J. Launay, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Potassium-selective microelectrodes based on valinomycin/polysiloxane polymer matrix", 19th European Conference on Solid-State Transducers, EUROSENSORS XIX, september 11-14 2005, Barcelona, Spain, p.TP68
 - 7- W. Sant, M.L. Pourciel-Gouzy, J. Launay, T. Do Conto, A. Martinez, P. Temple Boyer, F. Montiel-Costes, J. Montoriol: "Development of a creatinine-sensitive biosensor based on chemical field effect transistors for medical analysis", 17th European Conference on

- Solid-State Transducers, EUROSENSORS XVII, september 21-24 2003, Guimaraes, Portugal, p.282-283
- 6- P. Temple Boyer, J. Launay, I. Humenyuk, T. Do Conto, A. Martinez, C. Bériet, A. Grisel: "Study of front-side connected chemical field effect transistors for water analysis", Proceedings of the 10th International Conference on Mixed Design of Integrated Circuits and Systems, MIXDES 2003, june 26-28 2003, Lodz, Poland, p. 282-285
 - 5- W. Sant, M.L. Pourciel, J. Launay, T. Do Conto, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Development of chemical field effect transistors for medical analysis", Proceedings of the 16th European Conference on Solid-State Transducers, EUROSENSORS XVI, september 15-18 2002, Prague, Czech Republic, p.619-620
 - 4- F. Albernhe, R. Bazer-Bachi, V. Borrel, J. Crasmier, J.P. Gardou, J. Launay, I. Malet, F. Oms, "Fast solid state detectors for gamma ray astronomy", 3rd International Conference on New Developments in Photodetection, June 17-21 2002, Beaune, France.
 - 3- M.L. Pourciel, J. Launay, W. Sant, V. Conédéra, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Development of photo-polymerisable polyvinyl alcohol for biotechnological applications", Biosensors 2002, may 15-17 2002, Kyoto, Japan
 - 2- P. Temple Boyer, J. Launay, B. Hajji, G. Sarrabayrouse, A. Martinez: "New structures for improving the sensitivity of FET-based chemical sensors", 14th European Conference on Solid-State Transducers, EUROSENSORS XIV, august 27-30 2000, Copenhagen, Denmark, p.479-480
 - 1- B. Hajji, P. Temple Boyer, J. Launay, T. Do Conto, A. Martinez: "PH, pK and pNa detection properties of SiO₂/Si₃N₄ ISFET chemical sensors", 10th Workshop on dielectrics in microelectronics (WoDiM), november 3-5 1999, Barcelona, Spain

d) Séminaires nationaux et internationaux, articles généraux

- 54- C. Colin, G. Lemerrier, P. Diolez, N. Sojic, J. Launay, P. Temple-Boyer and S. Arbault : « Analyse multiparamétrique de la bioénergétique de mitochondries cardiaques individuelles avec les microsystèmes « OptoElecWell » », 16^e Colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie (GFB) 2018, 24-27 September 2018, Sète, France
- 53- G. Lemerrier, C. Colin, F. Sékli Belaïdi, V.S. Vajrala, X. Dollat, N. Sojic, P. Diolez, J.E. Sarry, J. Launay, P. Temple-Boyer and S. Arbault : « Microsystems for the electrochemical and optical monitoring of bioenergetic activities of isolated mitochondria », 16^e Colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie (GFB) 2018, 24-27 September 2018, Sète, France
- 52- M. Joly, S. Assie-Souleille, Laurent Mazonq, Maurane Marlet, Céline Durieu, Pierre Temple-Boyer, Jérôme Launay, "Conception d'un système d'analyse multicapteur ISFET pour la surveillance in situ de l'azote minéral. Application à la culture du blé dur", Journée de Printemps du CMC2, 15 mars 2018, Villeurbanne, France
- 51- G. Lemerrier, F. Sekli Belaïdi, V.S.R Vajrala, S. Arbault, J.E. Sarry, J. Launay, P. Temple-Boyer, « Ring nanoelectrodes integrated into microwell arrays for the analysis of mitochondria isolated from leukemic cells », Journée du Club Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), 12-13 octobre 2016, Toulouse, France
- 50- F. Sékli Belaïdi, E. Vanhove, W. Tiddi, M. Polverel, G. Lemerrier, A. Lecestre, P. Dubreuil, J. Launay, P. Temple-Boyer, "Integration of ring nanoelectrodes into microwells for the bioelectrochemical analysis in sub-picolitre volumes", 15^e Colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie (GFB) 2016, 19-21 September 2016, Carry-le-Rouet, France
- 49- M. Joly, S. Assie-Souleille, Laurent Mazonq, Maurane Marlet, Céline Durieu, Pierre Temple-Boyer, Jérôme Launay, « ISFET-based Analysis Microsystem For Soil Nutrients

- Monitoring In Wheat Crop », Journée du Club Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), 12-13 octobre 2016, Toulouse, France
- 48- M. Joly, P. Temple-Boyer, J. Launay, « Development of an ISFET-based analysis microsystem for nitrogen cycle monitoring in durum wheat crop », Journée du Club Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), 16-17 mai 2016, Saint-Etienne, France
- 47- V. Ventalon, A. Tsopela, A. Laborde, L. Salvagnac, E. Bedel-Pereira, V. Bardinal, P. Temple-Boyer, J. Launay, P. Juneau, R. Izquierdo, I. Séguy, "Détection optique de polluants dans l'eau : étude d'OLEDs et d'OPDs intégrées dans un bio-capteur. », SPIC 2015 : Science et Technologie des Systèmes pi-Conjugués, 12-16 octobre 2015, Angers, France
- 46- F. Sékli Belaïdi, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Integration of nanoelectrodes into microwell for the bio-electro-chemical detection at the micro scale", 7^e journée franco-espagnoles CMC2/IBERNAM, 20-21 novembre 2014, Bilbao, Espagne (**séminaire invité**)
- 45- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, C. Christophe, I. Séguy, F. Lefevre, P. Temple-Boyer, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay: "Electrochemical lab on-chip biosensors for the detection of water pollutants de polluants", 7^e journée franco-espagnoles CMC2/IBERNAM, 20-21 novembre 2014, Bilbao, Espagne (**séminaire invité**)
- 44- A. Tsopela, A. Lale, A. Laborde, P. Temple-Boyer, I. Séguy, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : "Microalgae lab-on-chip microbiosensor for environmental monitoring", 14^e Colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie (GFB) 2014, 22-25 September 2014, Sète, France
- 43- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, C. Christophe, I. Séguy, F. Lefèvre, P. Temple-Boyer, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : « Microcellules électrochimiques intégrées pour la détection de polluants dans l'eau », Journée du Club Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), 23 mai 2014, Besançon, France
- 42- A. Tsopela, A. Lale, E. Vanhove, C. Christophe, I. Séguy, F. Lefèvre, P. Temple-Boyer, P. Juneau, R. Izquierdo, J. Launay : « Microcellules électrochimiques intégrées pour la détection de polluants dans l'eau », JE 2011, 8-11 juillet 2013, Paris, France
- 41- C. Christophe, V. Conédéra, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer: "Microtechnologies in favour of the electrochemistry and vice-versa", 6^e journée franco-espagnoles CMC2/IBERNAM, 22-23 novembre 2012, Marseille, FRANCE
- 40- C. Christophe, F. Sékli Belaïdi, E. Vanhove, A. Tsopela, A. Lale, A. Civélas, P. Gros, E. Questel, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Development of electrochemical microcells for skin oxidative stress measurement", 6^e journée franco-espagnole CMC2/IBERNAM, 22-23 novembre 2012, Marseille, France
- 39- P. Arguel, J. Grisolia, J. Launay, H. Tap-Béteille, C. Duprat, C. Capello, F. Gessinn, F. Guerin, C. Rouabhi, « De la microfabrication à la caractérisation optoélectronique de détecteurs optiques : LUMELEC », Journées Pédagogiques de la Coordination Nationale pour la Formation en Micro électronique et nanotechnologies, 20-30 novembre 2012, Saint-Malo, France
- 38- E. Vanhove, L. Bouscayrol, R. Naval, A. Gérard, M.A. Zouari, V. Conédéra, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Microfabrication collective de dispositifs de détection électrochimique appliqués à la biologie et à l'environnement", 13^{ème} Colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie, 8^{ème} Workshop Franco-Chinois "Surface Electrochemistry of Molecules of Biological Interest & Biosensor Applications", 24-28 septembre 2012, Lacanau-Océan, France
- 37- A. Tsopela, A. Laborde, J. Launay, I. Seguy, P. Temple-Boyer : « Développement de microcapteurs électrochimiques intégrés grâce aux microtechnologies pour la détection de polluant dans l'eau douce », 13^{ème} Colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie,

- 8^{ème} Workshop Franco-Chinois "Surface Electrochemistry of Molecules of Biological Interest & Biosensor Applications", 24-28 septembre 2012, Lacanau-Océan, France
- 36- E. Vanhove, L. Bouscayrol, V. Conédéra, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Nouvelle technologie de passivation pour le développement de microcellules électrochimiques en milieux océaniques", Journée du Club Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), 8 juin 2012, Nantes, France
- 35- C. Barus, V. Garçon, W. Giraud, J. Jonca, L. Lesven, D. Thouron, M. Armengaud, N. Streibig, M. Comtat, K. Fajerweg, P. Lacroix, J. Launay, P. Temple-Boyer, E. Vanhove: "Microsensors for in-situ measurements of dissolved macronutrients in marine systems", Workshop MAISOE du RTRA STAE, 21-23 novembre 2011, Aspet, France
- 34 - P.Arguel, J.Grisolia, J.Launay, H.Tap-Béteille, C.Duprat, C.Capello, F.Gessinn, F.Guerin, C.Rouabhi : "Projet LUMELEC : mariage de l'optique et de l'électronique" — Colloque sur l'Enseignement des Technologies et des Sciences de l'Information et des Systèmes (CETIS 2011) – Trois-Rivières (Canada) – 23-26 Octobre 2011
- 33- L. Djeghlaf, A.K. Diallo, L. Mazonq, C. Salles, P. Mielle, J. Launay, P. Temple-Boyer, "Development of pH-based enzymatic Field Effect Transistors for the glutamate ion detection", Transfrontaliar Meeting on Sensors and Biosensors XVI, 29-30 septembre 2011, Toulouse, France
- 32- C. Christophe, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer, «Electrochemical microdevices as a promising analytical tool for in vivo exploration of oxidative stress», Transfrontaliar Meeting on Sensors and Biosensors XVI, 29-30 septembre 2011, Toulouse, France
- 31- C. Christophe, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer, « Développement de microcellules électrochimiques intégrées pour la mesure du stress oxydant à la surface de la peau », Journées d'Electrochimie, JE 2011, 5-8 juillet 2011, Grenoble, France
- 30- L. Djeghlaf, J. Launay, A. Diallo, P. Temple-Boyer, « Développement de Micro-capteurs électrochimiques pour la détection des ions glutamate dans la salive », Rencontres Capteurs des Universités de Bourgogne et de Franche Comté et Journée annuelle du Club des Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), RCUBFC 2011, 18-19 mai 2011, Dijon, France
- 29- A.K. Diallo, L. Djeghlaf, L. Mazonq, J. Launay, P. Temple-Boyer, W. Sant, « Nouvelle approche de détection électrochimique utilisant la combinaison de méthodes ampérométrique et potentiométrique », Rencontres Capteurs des Universités de Bourgogne et de Franche Comté et Journée annuelle du Club des Micro-Capteurs Chimiques (CMC2), RCUBFC 2011, 18-19 mai 2011, Dijon, France
- 28- C. Christophe, F. Sekli, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer, "Performance of integrated microelectrodes for the electrochemical detection", Rencontres scientifiques de la fondation Recherche Innovation Thérapeutique Cancérologie, 27 janvier 2011, Toulouse, France
- 27- C. Christophe, F. Sekli, J. Launay, P. Gros, E. Questel, P. Temple-Boyer, "Performance of integrated microelectrodes for the electrochemical detection", 5^e Journées des rencontres franco-espagnoles IBENAM-CMC2, 25-26 novembre 2010, Barcelona, Espagne
- 26- P. Temple-Boyer, W. Sant, J. Launay, E. Chanié: "Dialysis dose monitoring using ChemFET-based detection microsystems", 5^e Journées des rencontres franco-espagnoles IBENAM-CMC2, 25-26 novembre 2010, Barcelona, Espagne
- 25- P. Arguel, J. Grisolia, J. Launay, H. Tap-Béteille, C. Duprat, C. Capello, F. Gessinn, F. Guerin, C. Rouabhi, « LUMELEC : de la photodétection au photovoltaïque, ou comment marier l'optique et l'électronique », Journées Pédagogiques de la Coordination Nationale pour la Formation en Micro électronique et nanotechnologies, 22-24 novembre 2010, Saint-Malo, France

- 24- Christophe C., Launay J., Temple-Boyer P., Gros P., Salvagnac L., Conédéra V. : «Propriétés électrochimiques de microélectrodes intégrées sur substrat silicium », Journée toulousaine d'électrochimie, 12 juillet 2010, Toulouse, France
- 23- Céline Christophe, Jérôme Launay, Pierre Temple-Boyer, Pierre Gros, Ludovic Salvagnac, Véronique Conedera : «Propriétés électrochimiques de microélectrodes intégrées sur substrat silicium », Journées Nationales du Réseau Doctoral de Microélectronique, 7-9 juin 2010, Montpellier, France
- 22- C. Christophe, F. Sekli, J. Launay, M. Comtat, E. Questel, P. Gros, P. Temple-Boyer : « Intégration de microélectrodes sur substrat silicium pour la détection des acides urique et ascorbique en phase liquide », XIIe colloque du Groupe Français de Bioélectrochimie, 17-20 mai 2010, Lacanau, France
- 21- P. Gros, F. Sekli, M. Comtat, C. Christophe, J. Launay, P. Temple-Boyer, A. Galinier, J. Garcia, S. Caspar-Bauguil, R. Salvayre: "Silicon-based microsensor modified by PEDOT films for the assay of ascorbic and uric acid in blood serum", 6th sino-french workshop on surface electrochemistry of molecules of biological interest & biosensors applications, 6th SFW-SEBA, 29 novembre – 1 décembre 2009, Ecully, France
- 20- P. Gros, F. Sekli, M. Comtat, C. Christophe, J. Launay, P. Temple-Boyer, A. Galinier, J. Garcia, S. Caspar-Bauguil, R. Salvayre : "Silicon-based microsensor modified by PEDOT films for the assay of ascorbic and uric acid in blood serum", GDRI capteurs et biocapteurs, 27 novembre 2009, Lyon, France
- 19- C. Christophe, M. Comtat, P. Gros, J. Launay, E. Questel, P. Temple-Boyer : "Réalisation de cellules électrochimiques intégrées sur substrat silicium", Journées du Club CMC2, 24 novembre 2009, Toulon, France
- 18- C. Christophe, J. Launay, P. Temple-Boyer, P. Gros, M. Comtat, L. Salvagnac, V. Conedera, E. Questel: "Electrochemical properties of integrated microelectrodes", XIV Rencontre Transfrontalière Capteurs et Biocapteurs, september 24-25 2009, Banyuls, France
- 17- C. Christophe, M. Comtat P. Gros, J. Launay, E. Questel, P. Temple-Boyer: « Réalisation de cellules électrochimiques intégrées sur substrat silicium », Journées d'Electrochimie 2009, july 6-10 2009, Sinaia, Romania
- 16- C. Ribaut, K. Reybier, J. Launay, P.-L. Fabre, F. Nepveu : "Elaboration of a cell-based impedance device to study physiological changes affecting the cell after infection", PA3S, 21-22 janvier 2009, Toulouse, France
- 15- M.L. Pourciel Gouzy, S. Assié Souleille, J. Launay, P. Temple-Boyer: "Intégration minifluidique des techniques de pH-métrie pour la détection d'activités bactériennes", Journées du GDR "Micro-Nano-Systèmes", 3-5 décembre 2008, Montpellier, France
- 14- C. Ribaut, K. Reybier, J. Launay, A. Valentin, O. Reynes, P.-L. Fabre : « Elaboration d'un biocapteur cellulaire impédancemétrique pour l'étude de changements physiologiques affectant la cellule parasitée », Journée Toulousaine d'Electrochimie et applications (JTE 2008), 17 juillet 2008, Toulouse, France, p.83
- 13- P. Temple-Boyer, W. Sant, M.L. Pourciel-Gouzy, S. Assié, J. Launay: "Integration of pH-metry techniques for biochemical and biological applications", 5th sino-french workshop on surface electrochemistry of molecules of biological interest & biosensors applications, 5th SFW-SEBA, may 17-20 2008, Changsha, China
- 12- C. Ribaut, K. Reybier, B. Torbiéro, J. Launay, A. Valentin, P.-L. Fabre, F. Nepveu. : « Elaboration d'un biocapteur impédancemétrique pour la mesure du stress oxydant généré dans le globule rouge par *Plasmodium falciparum* », Journées Grand Sud Ouest, 31 nov 2007, Bordeaux, France
- 11- C. Ribaut, K. Reybier, B. Torbiéro, J. Launay, A. Valentin, O. Reynes, P.-L. Fabre, F. Nepveu. « Capteur cellulaire pour l'évaluation du stress oxydant généré par *Plasmodium*

- falciparum*, agent du paludisme », Journée d'Electrochimie JE07, 2-6 juillet 2007, Lyon, France
- 10- J. Launay, B. Torbiéro, A. Martinez, P. Temple-Boyer: "Polysiloxane thin films optimisation for potassium detection using electrochemical impedance spectroscopy characterization with microelectrodes structures", Journée d'Electrochimie JE07, 2-6 juillet 2007, Lyon, France
 - 9- P. Temple-Boyer, J. Launay, A. Martinez, M.L. Pourciel Gouzy, W. Sant, I. Humenyuk, B. Torbiéro, A. Benyahia, D. Lagrange, B. Rousset, T. Do Conto, R. Colin, J.B. Doucet: "Development of ChemFETs microsensors", 3^e journée franco-espagnoles CMC2/IBERNAM, 9-10 novembre 2006, San Sébastian, Espagne
 - 8- B. Torbiero, J. Launay, P. Temple-Boyer, A. Martinez: "Développement de microélectrodes pour l'analyse chimique : détection de l'ion potassium", Proceedings Congrès MADICA, October 30-November 1 2006, Mahdia, Tunisie, p.56
 - 7- T.S. Le, S. Pont, O. Reynes, P.L. Fabre, L. Latapie, J. Launay: "Modifications de surfaces et impédancemétrie pour la conception de micro-capteurs électrochimiques d'ions métalliques", Journée Toulousaine d'Electrochimie et applications (JTE 2006), 18 juillet 2006, Toulouse, France, p.122
 - 6- J. Launay, B. Torbiéro, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Développement de microélectrodes pour l'analyse biologique", Journée Toulousaine d'Electrochimie et applications (JTE 2006), 18 juillet 2006, Toulouse, France, p.72
 - 5- B. Torbiéro, J. Launay, A. Martinez, P. Ménini, P. Temple-Boyer: "Microélectrodes pour la détection du potassium à base de matrices polymères valinomycine/polysiloxane", journée du Club Micro-Capteurs Chimiques (CMC2 XXXIV), 18 novembre 2005, Lyon, France
 - 4- P. Temple Boyer, J. Launay, M.L. Pourciel, W. Sant, A. Martinez: "Développement de structures capacitives afin d'améliorer les propriétés de détection des capteurs chimiques à effet de champ", Journées Micro et Nano Technologies 2001 (JMNT 2001), 13-14 novembre 2001, Paris, France
 - 3- J. Launay, M.L. Pourciel, W. Sant, A. Martinez, P. Temple Boyer: "Développement des capacités chimiques à effet de champ", Journées Maghreb – Europe sur les matériaux et leurs applications aux dispositifs capteurs (MADICA 2001), 29-31 octobre 2001, Hammamet, Tunisie
 - 2- P. Temple Boyer, J. Launay, B. Hajji, G. Sarrabayrouse, A. Martinez: "Développement de nouvelles structures afin d'améliorer la sensibilité de détection des capteurs chimiques CHEMFETs", Journées Micro et Nanotechnologies 2000 (JMNT 2000), 7-8 novembre 2000, Paris, France
 - 1- P. Temple Boyer, B. Hajji, J. Launay, A. Martinez: "Développement des capteurs chimiques ISFETs pour la détection d'ions en solution", Troisième Forum National ADEMIS, 17-18 novembre 1999, Paris, France

e) Thèses et rapports de contrat

- 8- M. Joly : « Conception d'un système d'analyse multi-capteur ISFET pour la surveillance in-situ de l'azote minéral. Application à la culture du blé dur », thèse de l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 19 mars 2018
- 7- G. Lemerrier : « Conception et réalisation de microdispositifs électrochimiques, pour l'analyse de l'activité bioénergétique de mitochondries isolées, dans le cadre de la mise au point de traitements innovants des leucémies aiguës myéloïdes », thèse de l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 21 février 2018

- 6- A. Lale: « Développement de transistors à effet de champ à base de nanofils de silicium pour la détection en phase liquide », thèse de l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 17 octobre 2017
- 5- A. Tsopela: « Development of a lab-on-chip platform integrating electrochemical microsensors for the detection of water contaminants based on algal physiology monitoring », thèse de l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 10 février 2015
- 4- C. Christophe: « Intégration de microcapteurs électrochimiques en technologies « Silicium et Polymères » pour l'étude du stress oxydant. Application à la biochimie cutanée », thèse de l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 14 octobre 2010
- 3- P. Temple Boyer, B. Hajji, J. Launay, A. Martinez: "Application des outils de traitement du signal pour la caractérisation électrique des capteurs chimiques ISFETs", rapport LAAS n°01541, décembre 2001
- 2- J. Launay : "Mise au point d'un montage amplificateur pour l'amélioration de la sensibilité de détection des capteurs", thèse de l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse, 30 novembre 2001
- 1- P. Temple Boyer, J. Launay, G. Sarabayrouse, A. Martinez: "Mise au point d'un montage amplificateur pour l'amélioration de la sensibilité de détection des capteurs", rapport LAAS n°99415, octobre 1999