

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés

Mémoire de Projet de Fin d'Étude
2^{ème} Année Master

**Développement d'un capteur sérigraphié à base de nanoparticules
de platine pour la détection simultanée de l'acide ascorbique et du
paracétamol**

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés des matériaux

Présenté par :

MAKHLOUF Fatima Zahra

Sous la direction de :

Dr CHELAGHMIA Mohamed Lyamine

Année 2020/2021

REMERCIEMENTS

Au terme de ce modeste travail, je tiens à remercier en premier lieu Dieu le tout puissant qui m'a donnée la force d'achever cette étude.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Tout d'abord, ce travail ne saurait être aussi riche et n'aurait pas vu le jour sans l'aide et l'encadrement du docteur Mohamed Lyamine Chelaghmia, que je remercie beaucoup pour son aide, son soutien, ses précieux conseils et surtout pour sa patience, ainsi que ses nombreuses qualités professionnelles et humaines, qui m'a permis de réaliser ce travail dans une atmosphère des plus agréables. Il m'a permis de découvrir un domaine de recherche actif sur l'électrochimie et surtout sur les capteurs sérigraphiés. Merci beaucoup.

J'adresse également mes grands remerciements à Mme Drissi Widad et Boukharouba Chahira, pour leur grand soutien à tous égards pendant ma période de stage.

Je tiens en outre à exprimer ma profonde reconnaissance à tous les membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce travail.

J'exprime mes sincères remerciements à tous les enseignants pendant toute ma formation universitaire ainsi que l'ensemble du personnel de la bibliothèque au niveau de l'université 8 Mai 1945 Guelma qui a bien voulu mettre à ma disposition sa précieuse documentation.

Je tiens également à présenter ma plus vives sympathies à tous les ami(e)s pour leurs aide, leurs encouragement, leurs dévouement ainsi qu'à leurs serviabilité dont ils ont fait preuve.

Enfin, un très grand merci à mes très chers parents pour leurs soutiens et leurs patiences.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Merci à tous.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma raison de vivre, d'espérer

Ma source de courage, à ceux que j'ai de plus cher

Ma mère, mon père

Mes chères sœurs :

Takwa & Sadjida

Mon frère Houdaïfa

Tous et toutes mes ami(e) s.

Toutes personnes qui m'ont soutenu de près ou de loin tout au long de ce projet.

MAKHLOUF F. ZAHRA

Table des matières

Liste des figures	vii
Liste des tableaux	x
Liste des abréviations	xi
Résumé	xiv
Introduction générale	1

CHAPITRE I**Paracétamol et acide ascorbique, molécules électroactives et antioxydantes**

I.1. Les antalgiques.....	6
I.1.1. Définition des antalgiques	6
I.1.2. Classification des antalgiques	6
I.1.3. Le paracétamol : l'antalgique de référence	7
I.1.3.1. Historique	7
I.1.3.2. Structure chimique de paracétamol	8
I.1.3.3. Mécanisme de synthèse du paracétamol.....	9
I.1.3.4. Propriétés Physicochimique	10
I.1.3.5. Propriétés Pharmacologiques du Paracétamol.....	10
I.1.3.5.1. Pharmacocinétiques	10
I.1.3.5.1.1. Absorption	10
I.1.3.5.1.2. Distribution.....	11
I.1.3.5.1.3. Métabolisme	11
I.1.3.5.1.4. Élimination	11
I.1.3.5.2. Pharmacodynamiques	11
I.1.3.6. Mécanisme d'action.....	12
I.1.3.7. Posologie	13
I.1.3.8. Toxicité, interactions médicamenteuses et contre-indications	14
I.2. Les vitamines	14
I.2.1. Définition des vitamines.....	14
I.2.2. Classification des vitamines	14
I.2.3. La vitamine C (l'acide ascorbique): la vitamine de référence	16
I.2.3.1. Historique	16
I.2.3.2. Structure chimique de la vitamine C	16

I.2.3.3. Sources naturelles de la vitamine C.....	17
I.2.3.4. Mécanisme d'oxydation de la vitamine C (l'acide ascorbique)	18
I.2.3.5. Rôles biologique de la vitamine C.....	19
I.2.3.6. Propriétés physicochimiques de la vitamine C.....	20
I.3. Méthodes d'analyse classiques du paracétamol et d'acide ascorbique.....	20
I.3.1. Méthodes d'analyse chimiques	20
I.3.1.1. Spectrométrie de masse	21
I.3.1.2. Spectrophotométrie UV-visible	22
I.3.1.3. Chromatographie en phase liquide à haute performance.....	23
I.3.1.4. Titrimétrie.....	23
I.3.1.5. Méthodes enzymatiques.....	24
I.3.2. Méthodes d'analyse électrochimiques	24
I.3.2.1. Techniques électrochimiques.....	25
I.3.2.1.1. Techniques voltampérométrique.....	25
I.3.2.1.1.1. Voltampérométrie cyclique	25
I.3.2.1.1.2. Voltampérométrie impulsionnelle différentielle	26
I.3.2.1.1.3. Voltampérométrie différentielle à onde carrée.....	27
I.3.2.1.2. Ampérométrie	28
I.3.2.1.3. Potentiométrie	28
I.4. Validation des méthodes d'analyse classiques	29
I.5. Limites des méthodes d'analyse classiques	31
I.6. Conclusion	31

CHAPITRE II

Généralité sur les capteurs et les capteurs sérigraphiés

II.1. Généralités sur les capteurs	37
II.1.1. Définition	37
II.1.2. Structure d'un capteur.....	37
II.1.3. Paramètres métrologiques des capteurs	38
II.1.3.1. Domaine de linéarité	38
II.1.3.2. Étalonnage.....	38
II.1.3.3. Sensibilité.....	38
II.1.3.4. Temps de réponse.....	38

II.1.3.5. Sélectivité	39
II.1.3.6. Précision	39
II.1.4. Grandeurs d'influence	39
II.2. Capteurs enzymatiques (Biocapteurs enzymatiques)	40
II.2.1. Biocapteurs	40
II.2.1.1. Historique	40
II.2.1.2. Définition	40
II.2.1.3. Description du biocapteur	41
II.2.1.3.1. Biorécepteur.....	41
II.2.1.3.2. Transducteur	42
II.2.2. Biocapteurs enzymatiques	43
II.2.2.1. Les enzymes	43
II.2.2.2. Définition des biocapteurs enzymatiques.....	43
II.2.2.3. Biocapteur enzymatique de glucose	44
II.2.2.3.1. Mécanismes d'oxydation enzymatique du glucose	44
II.2.2.3.2. Glucomètre	45
II.2.2.3.3. Capteur de glucose en continu.....	46
II.2.2.4. Avantages et inconvénients des biocapteurs enzymatiques	48
II.3. Capteurs non-enzymatiques.....	48
II.3. 1. Définition des capteurs non-enzymatiques	48
II.3.2. Domaines d'application des capteurs non-enzymatiques	48
II.3.2.1. Domaine environnementale.....	48
II.3.2.1.1. Détection non-enzymatique des pesticides.....	48
II.3.2.1.2. Détection non-enzymatique des métaux lourds.....	49
II.3.2.2. Domaine médicale.....	50
II.3.2.2.1. Détection non-enzymatique de l'acide ascorbique.....	50
II.3.2.2.2. Détection non-enzymatique du paracétamol	52
II.3.2.2.3. Détection non-enzymatique des antidiabétiques	53
II.3.2.2.4. Détection non-enzymatique des antihypertenseurs	55
II.3.2.2.5. Détection non-enzymatique des antihistaminiques	55
II.4. Capteurs sérigraphiés.....	56
II.4.1. Électrodes sérigraphiées (SPEs)	56

II.4.1.1. Historique	56
II.4.1.2. Fabrication.....	57
II.4.1.3. Différents types d'électrodes sérigraphiées.....	57
II.4.1.3.1. Electrodes sérigraphiées en carbone	57
II.4.1.3.2. Electrodes sérigraphiées en céramique	58
II.4.1.4. Les performances	58
II.4.2. Capteurs sérigraphiés pour la surveillance environnementale et médicale.....	58
II.4.2.1. Capteurs sérigraphiés pour les tests de qualité de l'eau.....	58
II.4.2.2. Capteurs sérigraphiés pour la détection de composés organiques	59
II.4.2.3. Capteurs sérigraphiés pour la détection de métaux lourds	59
II.4.2.4. Capteurs sérigraphiés pour la détection des polluants gazeux	60
II.4.2.5. Capteurs sérigraphiés pour la surveillance médicale	60
II.5. Conclusion	61

CHAPITRE III

Procédures expérimentales et matériels de caractérisation

III.1. Produits chimiques et montage expérimental.....	71
III.1.1. Produits chimiques	71
III.1.2. Montage expérimental	71
III.1.2.1. Dispositif électrochimique	71
III.1.2.1.1. Cellule électrochimique.....	72
III.1.2.1.1.1. Électrode de référence	73
III.1.2.1.1.2. Électrode auxiliaire	73
III.1.2.1.1.3. Électrode de travail	73
III.1.2.1.2. Potentiostat /Galvanostat	74
III.1.2.1.3. Équipements secondaires	74
III.1.2.1.3.1. Agitateur magnétique à plaque chauffante MS-H-Pro Plus	74
III.1.2.1.3.2. Étuve U de Memmert	75
III.1.2.1.3.3. Bain de nettoyage Ultrason-H	76
III.2. Techniques et matériels de caractérisation.....	77
III.2.1. Techniques de caractérisation électrochimique	77
III.2.1.1. Voltampérométrie cyclique.....	77
III.2.1.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique	78

III.2.2. Matériels de caractérisation morphologique et structurale	79
III.2.2.1. Microscopie électronique à balayage	79
III.2.2.2. Diffractométrie des rayons X	80
III.3. Protocole de nettoyage	81
III.3.1 Nettoyage de la cellule électrochimique	81
III.3.2 Nettoyage de l'électrode sérigraphiée	81
III.4. Dégazage de la solution	81
III.5. Conclusion	82

CHAPITRE IV

Résultats et discussions

IV.1. Élaboration des dépôts PtNPs/SPE	85
IV.2. Caractérisations des PtNPs/SPE	85
IV.2.1. Caractérisations électrochimiques	85
IV.2.1.1. Caractérisations électrochimiques par spectroscopie d'impédance	85
IV.2.1.2. Caractérisations électrochimiques par voltampérométrie cyclique dans les milieux acide et neutre	86
IV.2.2. Caractérisation structurale et morphologique	87
IV.3. Étude de l'oxydation électrocatalytique du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique	89
IV.3.1. Étude de l'oxydation électrocatalytique du 4-aminophénol	89
IV.3.1.1. Effet de la vitesse de balayage	90
IV.3.1.2. Effet de la concentration du 4-aminophénol	91
IV.3.2. Étude de l'oxydation électrocatalytique du paracétamol	92
IV.3.2.1. Effet de la vitesse de balayage	93
IV.3.2.2. Effet de la concentration du paracétamol	93
IV.3.3. Étude de l'oxydation électrocatalytique d'acide ascorbique	94
IV.3.3.1. Effet de la vitesse de balayage	95
IV.3.3.2. Effet de la concentration de l'acide ascorbique	96
IV.4. Détection simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique	97
IV.4.1. Effet de la vitesse de balayage	98
IV.4.2. Effet de la concentration du paracétamol et d'acide ascorbique	99
IV.5. Dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux	102

IV.6. Conclusion	103
Conclusion générale	106

Liste des figures

CHAPITRE I

Paracétamol et acide ascorbique, molécules électroactives et antioxydantes

Figure I.1: Paliers de l'OMS	7
Figure I.2: Formule chimique et molécule de paracétamol	8
Figure I.3: La réaction de la synthèse du paracétamol (para-aminophénol + l'anhydride acétique)	9
Figure I.4: L'action du paracétamol sur les cyclooxygénases (COX)	12
Figure I.5: Conversion du paracétamol en AM404, un inhibiteur de la recapture	13
Figure I.6: Structure chimique de l'acide ascorbique	16
Figure I.7: Mécanisme de l'oxydation de l'acide ascorbique en milieu neutre et acide sur une électrode de platine	18
Figure I.8: Représentation schématique d'un spectromètre de masse	21
Figure I.9: Principe de la spectrophotométrie UV-visible	22
Figure I.10: Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC	23
Figure I.11: Evolution du potentiel en fonction du temps en voltampérométrie cyclique	25
Figure I.12: Voltampérogramme pour un système réversible.....	26
Figure I.13: La voltamétrie impulsionnelle différentielle. L'appareil enregistre la différence entre le courant mesuré juste avant (en 1) et juste après l'impulsion de mesure (en 2) en fonction du potentiel. La solution analysée contient deux espèces électroactives.....	27
Figure I.14: Motif de potentiel appliqué à l'électrode pendant une analyse par SWV	27
Figure I.15: Montage d'un dosage potentiométrique	28

CHAPITRE II

Généralité sur les capteurs et les capteurs sérigraphiés

Figure II.1 : Principe d'un capteur	37
Figure II.2 : Structure d'un capteur	37
Figure II.3 : Courbe d'étalonnage et étendue de mesure	38
Figure II.4 : Représentation du temps de montée d'un capteur	39
Figure II.5 : Principe de fonctionnement d'un biocapteur	41
Figure II.6 : Représentation des différents types de biorécepteur	42
Figure II.7 : La diffusion du substrat S et du produit P dans une couche enzymatique	44
Figure II.8 : Représentation schématique de la catalyse du glucose.....	45
Figure II.9 : Résumé des mécanismes d'oxydation enzymatique du glucose, présentés comme des capteurs de première, deuxième et troisième générations	45
Figure II.10 : Mesure de la glycémie capillaire effectuée par un glucomètre portable qui analyse une goutte de sang.....	46
Figure II.11 : Le pancréas artificiel.....	47
Figure II.12 : Photo d'une SPE (gauche) et comparatif d'encombrement entre un système classique à 3 électrodes et une SPE (droite)	57

CHAPITRE III

Procédures expérimentales et matériels de caractérisation

Figure III.1: Représentation du dispositif expérimental.	72
Figure III.2: (a) Schéma de la cellule électrochimique, (b) Composition de l'électrode sérigraphiée utilisé dans ce travail.	73
Figure III.3: Versa STAT 3 utilisé dans ce travail.....	74
Figure III.4 : Agitateur magnétique à plaque chauffante MS-H-Pro Plus (SCIOLOGEX, USA) utilisé dans ce travail.....	75
Figure III.5 : Étuve U de Memmert utilisée lors de ce travail	76
Figure III.6: Ultrason-H de marque J.P Selecta utilisé dans ce travail	77
Figure III.7: Exemple d'une courbe de voltampérométrie cyclique d'une espèce redox diffusant en solution, comportant les paramètres que l'on peut mesurer sur cette courbe, EPa et EPc, iPa et iPc	78
Figure III.8: Modèle simple interprétant le diagramme de Nyquist	79
Figure III.9: Microscope électronique à balayage de marque JEOL. JSM – IT. 100	80
Figure III.10: Diffractomètre de rayons X de modèle Bruker eco D8 ADVANCE	81

CHAPITRE IV

Résultats et discussions

Figure IV.1: Diagrammes de Nyquist obtenus sur SPE seul (noir) et PtNPs/SPE (rouge) avec une solution de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ 5 mM dans 0,1 M KCl et dans la gamme de fréquence de 0,1 à 10^5 Hz ..	85
Figure IV.2: Voltampérogramme du PtNPs/SPE dans : (a) solution acide 1,0 M H_2SO_4 , (b) solution neutre 0,1 M PBS, vitesse de balayage 50 mV/s.	87
Figure IV.3: Photo en microscopie électronique à balayage de nanoparticules de platine préparées par voltampérométrie cyclique	88
Figure IV.4: Images DRX obtenues sur SPE non modifiée et sur PtNPs/SPE	88
Figure IV.5 : Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM de 4-aminophénol (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s	89
Figure IV.6 : Schéma d'oxydation du 4-aminophénol en quinonéimine.....	90
Figure IV.7: (a) Voltampérogrammes de l'électrooxydation du 4-aminophénol obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique et cathodique de l'électrooxydation du 4-aminophénol en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenus sur PtNPs/SPE	90
Figure IV.8: (a) Voltampérogrammes obtenus dans 0,1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations du 4-aminophénol, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation du 4-aminophénol en fonction de la concentration du 4-aminophénol obtenu sur PtNPs/SPE.....	91
Figure IV.9: Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM de paracétamol (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s	92
Figure IV.10: Schéma d'oxydation du paracétamol en N-acétyl p-quinonéimine	92
Figure IV.11: (a) Voltampérogrammes de l'électrooxydation du paracétamol obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique et cathodique de l'électrooxydation du paracétamol en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenus sur PtNPs/SPE.....	93
Figure IV.12: (a) Voltampérogrammes obtenus dans 0,1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations du paracétamol, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance du pic anodique de	

l'électrooxydation du paracétamol en fonction de la concentration du paracétamol obtenu sur PtNPs/SPE.....	94
Figure IV.13: Voltammogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0.1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM d'acide ascorbique (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s ...	95
Figure IV. 14: Schéma d'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique	95
Figure IV.15: (a) Voltampérogrammes de l'électrooxydation d'acide ascorbique obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation d'acide ascorbique en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenu sur PtNPs/SPE	96
Figure IV.16: (a) Voltampérogrammes obtenus dans 0.1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations d'acide ascorbique, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation d'acide ascorbique en fonction de la concentration d'acide ascorbique obtenu sur PtNPs/SPE.....	97
Figure IV.17: Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM d'acide ascorbique et du paracétamol (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s	98
Figure IV.18: (a) Voltampérogrammes de l'électrooxydation d'acide ascorbique et du paracétamol obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation d'acide ascorbique et du paracétamol et du pic cathodique de l'électrooxydation du paracétamol en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenus sur PtNPs/SPE.....	99
Figure IV.19: (a) Voltampérogrammes obtenus dans 0,1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations d'acide ascorbique et du paracétamol, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance des pics anodiques de l'électrooxydation d'acide ascorbique et du paracétamol en fonction de la concentration d'acide ascorbique et du paracétamol obtenus sur PtNPs/SPE.....	100
Figure IV.20: Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS et du mélange des comprimés d'Effergal à la vitamine C de UPSA (rouge) et les comprimés de Dofebril à la vitamine C (bleue) sur PtNPs/SPE	102

Liste des tableaux

CHAPITRE I

Paracétamol et acide ascorbique, molécules électroactives et antioxydantes

Tableau I.1 Propriétés physicochimiques du Paracétamol	10
Tableau I.2 Classification des vitamines	15
Tableau I.3 Les 20 meilleures sources naturelles de la vitamine C	17
Tableau I.4 Les propriétés physicochimiques de la vitamine C	20
Tableau I.5 Les principaux critères de validation analytique	30

CHAPITRE III

Procédures expérimentales et matériels de caractérisation

Tableau III.1 Liste des produits utilisés dans la partie expérimentale	71
---	----

CHAPITRE IV

Résultats et discussions

Tableau IV.1 Comparaison des performances analytiques du PtNPs/SPE vis-à-vis l'oxydation du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique par rapport à celles présentées dans la littérature	101
Tableau IV.2 Résultats d'analyse des échantillons pharmaceutiques commerciaux	103

Liste des abréviations

4-CP	4-carboxyphényl
AA	Acide ascorbique
Ag/AgCl	Électrode d'argent/chlorure d'argent
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
AML	Amlodipine
CBF	Carbofuran
CBR	Carbaryl
CE	Contre électrode
CoPC	Cobalt-phtalocyanine
COX	Cyclo-oxygénases
CPE	Électrode en pâte de carbone
CPX	Ciprofloxacine
CTR	Cétirizine
CV	Voltampérométrie cyclique
DA	Dopamine
DCI	Dénomination commune internationale
DHA	Acide déhydroascorbique
DPV	Voltampérométrie impulsionnelle différentielle
DRX	Diffractométrie des rayons X
E_f	Potentiel final
E_i	Potentiel initial
ENH	Électrode normale à hydrogène
EP	Épinéphrine
ER	Électrode de référence
ET	Électrode de travail
FAAH	Fatty acid amide hydrolase

FAD	Flavine adénine dinucléotide
FK	Fibrose kystique
GCE	Électrode de carbone vitreux
GOx	Enzyme glucose oxydase
HCTZ	Hydrochlorothiazide
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
INR	International normalized ratio
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
K₃[Fe (CN) ₆]	Ferricyanure de potassium
K₄[Fe (CN) ₆]	Ferrocyanure de potassium
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LOD	Limite de détection
MEB	Microscopie électronique à balayage
MET	Metformine
MS	Spectrométrie de masse
NAPQI	N-acétyl-p-benzo-quinone imine
NI	Non indiqué
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORP	Potentiel d'oxydoréduction
PA	Paracétamol
PBS	Solution de tampon phosphate
PEDOT	Poly (3,4-éthylènedioxythiophène)
PSS	Poly (styrène sulfonate)
PtNPs/SPE	Électrode sérigraphiée modifiée par des nanoparticules de platine
rGO	Feuilles d'oxyde de graphène réduit
SIE	Spectroscopie d'impédance électrochimique
SPEs	Électrodes sérigraphiées

SWV	Voltampérométrie différentielle à onde carrée
TRD	Trandolapril
TTU	Tris-thiourée

Résumé

Ce travail présente pour la première fois l'élaboration d'une électrode sérigraphiée modifiée par des nanoparticules de platine (PtNPs/SPE) pour d'une part la détection individuelle du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique et d'autre part pour de la détection simultanée du paracétamol et de l'acide ascorbique

Après la caractérisation électrochimique par voltampérométrie cyclique (CV) et spectroscopie d'impédance (SIE), ainsi que la caractérisation morphologique et structurale par microscopie de balayage électronique (MEB) et diffraction des rayons X (DRX), les performances électrochimiques de l'électrode élaborée ont été testées par CV.

Dans le cas de la détection individuelle, Les résultats obtenus sur PtNPs/SPE ont montré une sensibilité, atteignant $1881 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, $514 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, $301 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ sur une gamme linéaire de $0.5\text{-}200 \mu\text{M}$, $30\text{-}2200 \mu\text{M}$, $1\text{-}1600 \mu\text{M}$ et présentant une limite de détection de $0.17\mu\text{M}$, $0.17 \mu\text{M}$ et de $0.35 \mu\text{M}$ pour le 4-aminophénol, le paracétamol et l'acide ascorbique respectivement.

Pour la détection simultanée la sensibilité du microcapteur vis- à vis de l'acide ascorbique reste globalement inchangée avec une LOD de $0.42 \mu\text{M}$, celle vis-à-vis de paracétamol est sensiblement amplifiée en présence de l'acide ascorbique; elle passe en effet de 514 à $629 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, soit une augmentation de plus de 22 % avec une LOD de $0.52 \mu\text{M}$. Cette augmentation de la sensibilité ne peut pas résulter d'un problème d'interférences étant donné la très bonne sélectivité de la mesure. Une autre explication est formulée par la suite, basée sur l'existence d'un mécanisme conduisant à la régénération du paracétamol au voisinage de l'électrode.

De plus, le capteur développé permet de déterminer avec une grande exactitude et précision le paracétamol et l'acide ascorbique dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux. Les résultats obtenus sont très encourageants et mettent en évidence l'efficacité de ce capteur pour la détection simultanée du paracétamol et de l'acide ascorbique.

Mots clés : Électrode sérigraphiée; non-enzymatique; nanoparticules de platine; paracétamol; acide ascorbique; voltampérométrie cyclique.

Abstract

This work presents for the first time the elaboration of a screen-printed electrode modified by platinum nanoparticles (PtNPs/SPE) for the individual detection of 4-aminophenol, paracetamol and ascorbic acid on the one hand and for the simultaneous detection of paracetamol and ascorbic acid on the other hand.

After the electrochemical characterization by cyclic voltammetry (CV) and impedance spectroscopy (EIS), as well as the morphological and structural characterization by scanning electron microscopy (SEM) and X-ray diffraction (XRD), the electrochemical performance of the developed electrode was tested by CV.

In the case of individual detection, the results obtained on PtNPs/SPE showed a sensitivity, reaching $1881 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, $514 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, $301 \mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ over a linear range of 0,5-200 μM , 30-2200 μM , 1-1600 μM and exhibiting a detection limit of 0,17 μM , 0,17 μM and 0,35 μM for 4-aminophenol, paracetamol and ascorbic acid respectively.

For simultaneous detection the sensitivity of the micro-sensor towards ascorbic acid remains globally unchanged with a LOD of 0.42 μM that towards paracetamol is significantly amplified in the presence of ascorbic acid; it indeed increases from 514 to 629 $\mu\text{A}\cdot\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, an increase of more than 22% with a LOD of 0.52 μM . This increase in sensitivity cannot result from an interference problem given the very good selectivity of the measurement. Another explanation is formulated later, based on the existence of a mechanism leading to the regeneration of paracetamol in the vicinity of the electrode.

Moreover, the developed sensor allows to determine with high accuracy and precision paracetamol and ascorbic acid in commercial pharmaceutical samples. The results obtained are very encouraging and highlight the efficiency of this sensor for the simultaneous detection of paracetamol and ascorbic acid.

Key words: Screen printed electrode; non-enzymatic; platinum nanoparticles; paracetamol; ascorbic acid; cyclic voltammetry.

Introduction générale

Introduction générale

L'automédication est aujourd'hui un phénomène très émergent et largement répandu, elle consiste dans le fait qu'un individu recourt à un médicament, de sa propre initiative ou de celle d'un proche, dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il a lui-même identifié, sans avoir recours à un professionnel de santé [1].

Cependant l'utilisation inappropriée des médicaments peut engendrer des risques sanitaires individuels ou communautaires.

Le N-acétyl-4-aminophénol, également connue sous le nom d'acétaminophène aux États-Unis et le paracétamol (PA) en Europe, synthétisé à partir du 4-aminophénol est l'un des médicaments antalgiques et antipyrétiques le plus couramment consommé en vente libre avec l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens [2]. En général, le paracétamol semble être sans danger et ne semble pas avoir d'effets toxiques sur la santé humaine lorsqu'il est pris à des doses thérapeutiques normales.

Cependant, le surdosage de paracétamol peut entraîner l'accumulation de métabolites toxiques qui peuvent provoquer une hépatotoxicité et une néphrotoxicité [3]. En raison de sa large application à des fins curatives, sa détection dans les formulations pharmaceutiques et les échantillons biologiques est vitale.

L'acide ascorbique (AA, Vitamine C) est un antioxydant qui intervient dans plusieurs fonctions indispensables à notre organisme. Il est nécessaire dans la synthèse du collagène et des globules rouges et contribue au système immunitaire [4]. La concentration d'acide ascorbique dans les fluides biologiques a été proposée comme indicateur de la quantité du stress oxydatif dans le métabolisme humain. En raison que cette concentration étant de l'ordre du millimolaire dans le système nerveux central et bien moindre dans les autres fluides extracellulaires (plasma, salive et globules rouges) [5], la mise au point d'une analyse rapide et précise d'acide ascorbique avec une sensibilité élevée revêt une importance considérable pour les applications alimentaires et pharmaceutiques [6].

Dans certaines formulations pharmaceutiques, le paracétamol et l'acide ascorbique peuvent être associés, car la présence d'acide ascorbique intensifie l'effet pharmacologique du paracétamol, et favorise l'effet protecteur vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol. Par conséquent, la détermination simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique pour le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques en vrac et des formulations pharmaceutiques est impérative.

La littérature révèle que plusieurs méthodes analytiques ont été utilisées pour la détermination du PA et d'AA dans les formulations pharmaceutiques et les fluides biologiques, notamment la spectrométrie de masse, la spectrophotométrie UV-visible, la chromatographie en phase liquide à haute performance et la titrimétrie.

La détermination du PA et d'AA à l'aide de ces méthodes présente des sensibilités élevées, mais également de multiples inconvénients, tels que des coûts élevés, un processus d'extraction fastidieux, des temps d'analyse longs et la nécessité d'un prétraitement compliqué de l'échantillon, et la plupart de ces procédures nécessitent de gros instruments et des opérateurs qualifiés, ce qui les rend inadaptées à l'analyse de routine [7].

Le paracétamol et l'acide ascorbique étant des composés électroactifs, les capteurs électrochimiques représentent une alternative intéressante pour leur quantification en raison de leur haute sensibilité, de leur excellente sélectivité, de leur faible coût, de leur réponse rapide et de leur simplicité d'utilisation.

Ces capteurs électrochimiques peuvent être divisés en capteurs enzymatiques et non enzymatiques. Cependant, les capteurs à base d'enzymes présentent des inconvénients, notamment une instabilité face aux changements de pH et de température, ainsi que la nécessité de procédures compliquées d'immobilisation des enzymes [8,9]. Pour remédier à ces limitations, un autre type de capteurs basé sur l'électrooxydation directe sans utilisation d'enzymes, les "capteurs non enzymatiques", a été développé [10].

Dans la littérature plusieurs capteurs non-enzymatiques à base de nanomatériaux tels que les nanoparticules de Pt, les nanoparticules de Au-Ru, les nanoparticules de Pd et les nanoparticules de ZnO ont été développés pour la détection individuelle du paracétamol et d'acide ascorbique [11-14].

Ces dernières années, des capteurs à base d'électrodes sérigraphiées permettant des analyses in situ rapides et précises ont été immergés par la technologie de sérigraphie afin de remplacer ce dernier type de capteurs.

La technologie de sérigraphie est l'une des approches les plus prometteuses pour la production simple, rapide et peu coûteuse de capteurs. Elle consiste à déposer de l'encre couche par couche sur un substrat solide, à l'aide d'un écran ou d'une grille, pour définir la géométrie du capteur. Cette technologie présente des avantages de flexibilité de conception, d'automatisation des processus, une bonne reproductibilité et un large choix de matériaux [15].

Malgré ces avantages, il existe très peu de travaux relatifs à l'utilisation de capteurs sérigraphiés pour la détection simultanée non enzymatique du paracétamol et d'acide ascorbique.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à élaborer un capteur sérigraphié non-enzymatique pour la détection individuelle et simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique à base des nanoparticules de platine qui peuvent faciliter un transfert d'électrons rapide avec des caractéristiques de transport de masse supérieures.

Pour cela une couche unique de nanoparticules de platine (Pt) a été électrodéposée sur toute la surface de l'électrode de travail, en appliquant un simple traitement électrochimique par voltamétrie cyclique (CV). Les tests électrochimiques ont été effectués « sans » et « avec » chargement de PA et d'AA, les résultats obtenus de la détection non-enzymatique individuelle et simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique sont satisfaisants et le capteur élaboré présente une excellente capacité électrocatalytique de détection de PA et d'AA.

Ainsi, le travail présenté dans ce manuscrit est une contribution à la recherche sur l'utilisation et l'association de nanoparticules pour la mise au point d'un capteur non-enzymatique utilisé dans la détection électrochimique simultanée de paracétamol et d'acide ascorbique.

Le manuscrit est constitué, en plus de l'introduction et de la conclusion générale, de quatre principaux chapitres :

- Le premier chapitre est un aperçu général sur les antalgiques notamment le paracétamol qui est l'antalgique de référence et les vitamines en particulier la vitamine C, ainsi que leurs méthodes d'analyse classiques.

- Le deuxième chapitre est une synthèse bibliographique concernant les capteurs (plus spécifiquement, les capteurs enzymatiques et non-enzymatiques) et les capteurs sérigraphiés ainsi que leurs domaines d'application.

- Le troisième chapitre porte sur le procédé expérimental que nous avons utilisé et le matériel de caractérisation.

- Dans le quatrième chapitre seront présentées les caractéristiques structurales et morphologiques du capteur élaboré ainsi que ses activités électrocatalytique vis-à-vis l'électrooxydation du paracétamol et d'acide ascorbique. Ensuite les performances de ce capteur ont été examinées.

Enfin, l'étude relative à la stabilité du capteur a été menée.

Le manuscrit se termine par une conclusion générale.

Références bibliographiques

- [1] JF. Bergmann, "Self-medication: from European regulatory directives to therapeutic strategy," *Fundam. Clin. Pharm.*, vol.17, no.3, pp. 275-280, 2003.
- [2] G. Tiegs, K. Karimi, K. Brune, P. Arck, "New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen," *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, vol.7, no.5, pp. 655-662, 2014.
- [3] M.E. Bosch, A.J.R. Sánchez, F.S. Rojas, C.B. Ojeda, "Determination of paracetamol: historical evolution," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol.42, no.3, pp. 291-321, 2006.
- [4] I. Stone, "The natural history of ascorbic acid in the evolution of the mammals and primates and its significance for present day man," *Orthomol. Psych.*, vol.1, no.2 & 3, pp. 82-89, 1972.
- [5] R.A. Jacob, G. Sotoudeh, "Vitamin C function and status in chronic disease," *Nutr. Clin.Care*, vol.5, pp. 66-74, 2002.
- [6] D. Zhao, G. Yu, K. Tian, C. Xu, "A highly sensitive and stable electrochemical sensor for simultaneous detection towards ascorbic acid, dopamine, and uric acid based on the hierarchical nanoporous PtTi alloy," *Biosens. Bioelectron.*, vol.82, pp. 119-126, 2016.
- [7] Y. Huanshun, K. Shang, M. Xiaomeng, A. Shiyun, "Voltammetric sensing of paracetamol, dopamine and 4-aminophenol at a glassy carbon electrode coated with gold nanoparticles and an organophilic layered double hydroxide," *Microchim. Acta.*, vol.175, pp. 39-46, 2011.
- [8] Y. Zhu, H. Zhu, X. Yang, L. Xu, C. Li, "Sensitive biosensors based on (dendrimer encapsulated Pt nanoparticles)/enzyme multilayers," *Electroanalysis*, vol.19, no.6, pp. 698-703, 2007.
- [9] R. Wilson, A.P.F. Turner, "Glucose oxidase: an ideal enzyme," *Biosens.Bioelectron.*, vol.7, pp. 165-185, 1992.
- [10] K.E. Toghill, R.G. Compton, "Electrochemical non-enzymatic glucose sensors: a perspective and an evaluation," *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol.5, pp. 1246-1301, 2010.
- [11] D.N. Oko, S. Garbarino, J. Zhang, Z. Xu, M. Chaker, D. Ma, D. Guay, A.C. Tavares, "Dopamine and ascorbic acid electro-oxidation on Au, AuPt and Pt nanoparticles prepared by pulse laser ablation in water," *Electrochim. Acta*, vol.159, pp. 174-183, 2015.
- [12] A. Jo, M. Kang, A. Cha, H.S. Jang, J.H. Shim, N.S. Lee, M.H. Kim, Y. Lee, C. Lee, "Nonenzymatic amperometric sensor for ascorbic acid based on hollow gold/ruthenium nanoshells," *Anal. Chim. Acta*, vol.819, pp. 94-101, 2014.
- [13] J. Huang, Y. Liu, H. Hou, T. You, "Simultaneous electrochemical determination of dopamine, uric acid and ascorbic acid using palladium nanoparticle-loaded carbon nanofibers modified electrode," *Biosens. Bioelectron.*, vol.24, no.4, pp. 632-637, 2008.
- [14] D.S. Patil, N.P. Shetti, D.S. Nayak, R.S. Revankar, "Fabrication of multi-walled carbon nanotubes and ZnO nanoparticles composite electrode as a sensor for paracetamol," *Mater. Today Proc.*, vol.18, pp. 1124-1131, 2019.
- [15] Z. Taleat, A. Khoshroo, M. Mazloum-Ardakani, "Screen-printed electrodes for biosensing," *Microchim. Acta.*, vol.181, pp. 865-891, 2014.

CHAPITRE I

**PARACÉTAMOL ET ACIDE
ASCORBIQUE, MOLÉCULES
ÉLECTROACTIVES ET
ANTIOXYDANTES**

En Algérie, trois algériens sur quatre auraient recours à une médication sans avis médicalisé. L'automédication représente près de 650 millions de boîtes, sur près d'un milliard vendu en pharmacie. La proportion de personnes qui se soignent seules, augmente progressivement chez les adultes de 40 à 79 ans, puis diminue à partir de 80 ans. Le recours à l'automédication est plus important chez les cadres, et ceux soucieuses de leur santé, adoptent un comportement dit préventif. De ce fait, la connaissance et la maîtrise des méthodes d'analyse des médicaments sont devenues une nécessité [1].

Dans ce chapitre, nous essayerons de donner un aperçu général sur les antalgiques notamment le paracétamol qui est l'antalgique de référence et les vitamines en particulier la vitamine C, ainsi que leurs méthodes d'analyse classiques.

I.1. Les antalgiques

I.1.1. Définition des antalgiques

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments destinés à réduire la douleur. Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité et le caractère aigu ou chronique de la douleur. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les substances qui les composent en trois niveaux adaptés à chaque catégorie de douleur [2].

I.1.2. Classification des antalgiques

Comme dit précédemment, l'administration d'antalgique doit se faire suivant une échelle d'intensité de la douleur, les « Paliers de l'OMS ». Elle comporte trois paliers dont le but est de guider les professionnels dans le choix des molécules en fonction de l'intensité de la douleur [3].

Palier 1: Analgésiques non morphiniques, appelés aussi analgésiques périphériques. Ils sont représentés par le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Palier 2: Agonistes morphiniques faibles. Ils sont utilisés seuls (tramadol, codéine pédiatrique), ou en association avec un analgésique de niveau 1 (dextropropoxyphène/paracétamol, codéine/paracétamol, tramadol/paracétamol).

Palier 3: Regroupement des agonistes morphiniques forts (morphine, péthidine) et des agonistes antagonistes (pentazocine et nalbuphine) [4].

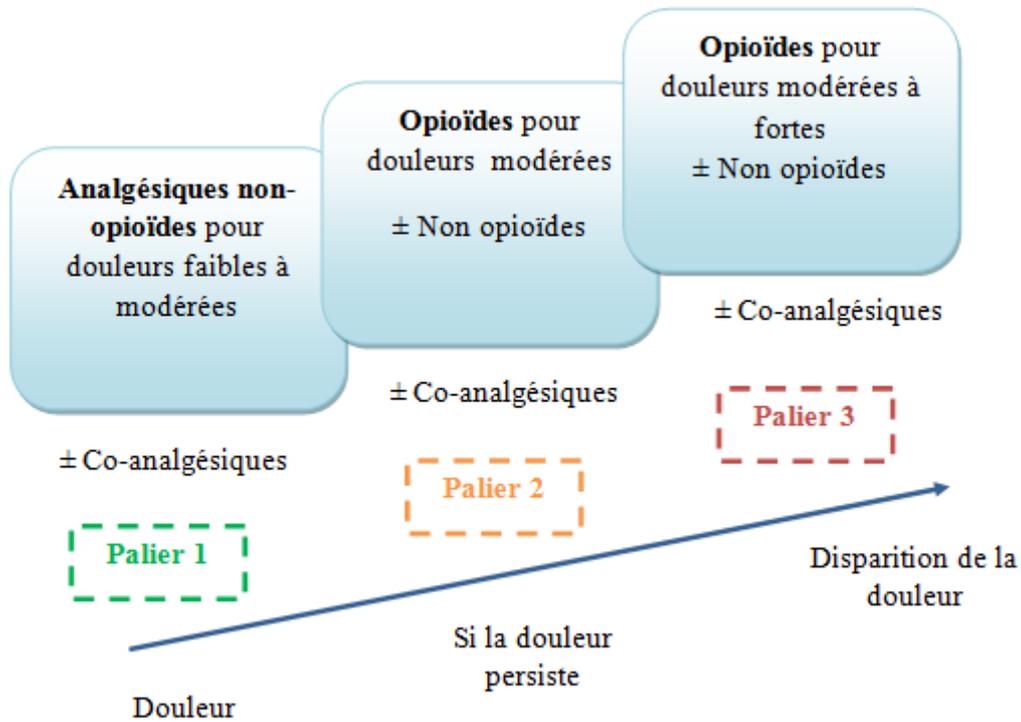


Figure I.1 : Paliers de l'OMS [5]

I.1.3. Le paracétamol : l'antalgique de référence

I.1.3.1. Historique

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétiques a été créé dans le but de substituer l'écorce de *Cinchona* très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère.

En 1893 introduit en thérapeutique, par le médecin allemand *J. Von Mehring*, comme analgésique-antipyrétique, cependant le paracétamol n'a suscité qu'un médiocre intérêt pendant longtemps par crainte de toxicité rénale [6].

Toutefois, ce n'est que vers 1950 que le paracétamol connaît un essor lorsqu'il est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide qui furent abandonnées pour leur action méthémoglobinisante.

Le paracétamol connaît alors un franc succès dans le monde, se développe aussi dans de nombreuses spécialités en vente libre en pharmacie, il est également utilisé en association avec :

- Un analgésique morphinique et un dérivé pipéridinique (buprénorphine, ciramadol, codéine, dextropropoxyphène, morphine, etc.).
- Un corticostéroïde (la prednisone, la prednisolone, la méthyl prednisone, la dexaméthasone, la bétamétasone ou un de leurs esters).

- Un agent anti-inflammatoire du type AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) et en particulier dérivé d'un acide phénylcétique (le kétoprofène, le flurbiprofène, l'acide tiaprofénique, l'acide niflumique, le diclofénac ou le naproxène).
- Un agent antiémétique soit neuroleptique d'action centrale (l'haloperidol ou la chlorpromazine ou la métopimazine) ou d'action gastrocinetique (le métochloramide ou la dompéridone).
- Un agent antiépileptique (le valproate de sodium, le chlonazépam, la carbamazépine ou la phénytoïne).
- Un agent antidépresseur tricyclique (l'amitriptiline, l'imipramine, la chlomidamine).

Ces associations de deux principes actifs permettent en général, grâce à une action synergique, de diminuer le dosage de chacune des deux molécules au sein de cette association, limitant ainsi le risque d'apparition d'effets indésirables pour la même efficacité avec chacun des deux principes actifs pris séparément. Le paracétamol devient alors un médicament grand public, qui contrairement à certains principes actifs comme l'acide acétylsalicylique, n'entraîne pas de lésions de la muqueuse gastrique et n'interfère pas avec la fonction plaquettaire et la coagulation [7, 8].

I.1.3.2. Structure chimique de paracétamol

La formule chimique du paracétamol est : $C_8H_9NO_2$

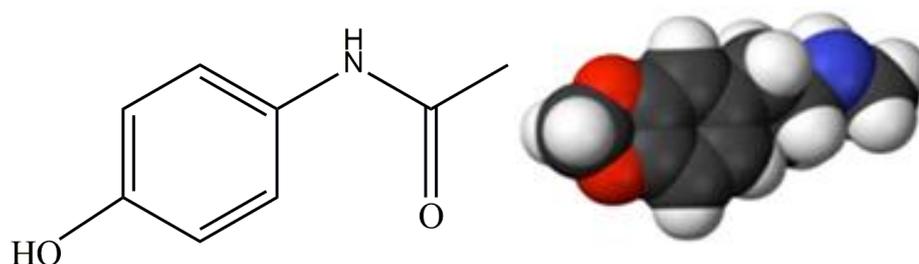


Figure I.2 :Formule chimique et molécule de paracétamol [9]

Le paracétamol est l'un des analgésiques antipyrétiques les plus utilisés dans le monde. La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est « Paracetamol », mais aux Etats-Unis, figure l'appellation: «Acétaminophène». Dans la littérature, il porte aussi le nom de para-acétyl-amino-phénol, para-hydroxy-acétanilide ou encore N-acétyl-para-aminophénol [9].

I.1.3.3. Mécanisme de synthèse du paracétamol

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par *Harmon Northrop Morse*. La première étape était la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le produit obtenu était ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol. *Vignolo* simplifia cette synthèse en utilisant le para-aminophénol comme produit de départ. Une seule étape d'acylation est nécessaire pour obtenir le produit désiré, ce qui raccourcit la synthèse.

Plus tard, *Friedlander* modifie la synthèse en faisant l'acylation du para-aminophénol (PAP), 4-aminophénol, ou p-aminophénol qui est un composé organique aromatique de formule $H_2NC_6H_4OH$ à partir de para-nitrophénol avec de l'anhydride acétique au lieu de l'acide acétique ce qui donne un meilleur rendement [10].

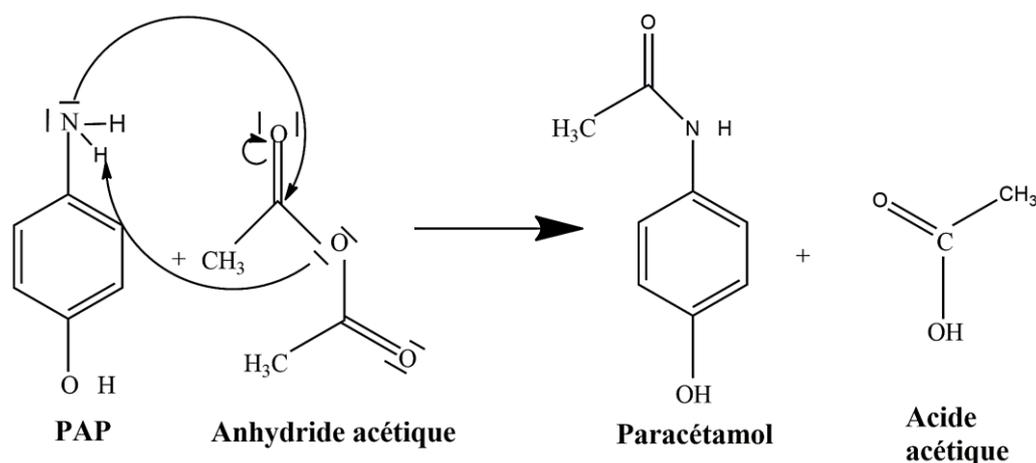


Figure I.3 : La réaction de la synthèse du paracétamol (para-aminophénol +l'anhydride acétique) [10]

I.1.3.4. Propriétés Physicochimique

Les principales caractéristiques physicochimiques du paracétamol sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau I.1 Propriétés physicochimiques du Paracétamol [11]

Formule brute	C₈H₉NO₂
Dénomination Commune Internationale (DCI)	Paracétamol (contraction de para-acétyl-amino-phénol)
Nom chimique	N-(4-Hydroxyphényl) acétamide
Nom IUPAC	4-acétylaminophénol
Classes chimiques	Acétanilide anilide
Masse molaire	151,2 g/mol
Point de fusion	168-172°C
Densité	1,263 g/cm ³
Solubilité	Soluble dans l'eau (14g/L à 20°C) Facilement soluble dans l'alcool Peu soluble dans le chlorure de méthylène
Aspects	Poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère

I.1.3.5. Propriétés Pharmacologiques du Paracétamol

I.1.3.5.1. Pharmacocinétiques

Le paracétamol est une molécule dont les propriétés pharmacocinétiques sont relativement stables [12].

I.1.3.5.1.1. Absorption

Le paracétamol peut être administré par voie orale, par voie rectale et intra veineuse, l'absorption intestinale est rapide et directement corrélée avec la vidange gastrique. Elle peut être retardée en cas de co-ingestion de nourriture, de médicaments qui ralentissent le transit ou de prise de comprimés retards ou enrobés. En conséquence, le pic plasmatique est atteint en général entre une et quatre heures, voire plus selon le scénario [13].

I.1.3.5.1.2. Distribution

Le paracétamol ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques (inférieur à 20 %). Il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est donc proche de la concentration dans le plasma. Dans le cas de l'allaitement le paracétamol traverse la barrière fœto-placentaire et diffuse dans le lait maternel. Les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la dose ingérée. Il n'est donc pas déconseillé pendant cette période. Dans la salive, la concentration est sensiblement la même que dans le plasma [14].

I.1.3.5.1.3. Métabolisme

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes. Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique, le paracétamol est ainsi transformé en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines. Les 10% restant sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP3A4) en un intermédiaire électrophile fortement réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI). Ce dernier est neutralisé par conjugaison avec le glutathion et rapidement inactivé en cystéine non toxique et en métabolite de l'acide mercapturique [15].

I.1.3.5.1.4. Élimination

L'élimination des métabolites du paracétamol est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique est de 2, 7 heures et la clairance corporelle totale est d'environ 18 l/h [16].

I.1.3.5.2. Pharmacodynamiques

Le paracétamol a des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Ses effets sont semblables à ceux de l'aspirine mais il n'a pas d'action anti-inflammatoire [17].

- **Action antalgique** : le paracétamol est dépourvu d'action anti-inflammatoire, il agirait en bloquant les chémorécepteurs des terminaisons nerveuses. L'effet antalgique apparaît 30min après l'absorption, atteint un maximum en 2 heures 30 min et disparaît en 4 heures. L'action antalgique du paracétamol concerne les

douleurs d'intensité moyenne, accompagnées ou non d'un syndrome inflammatoire.

- **Action antipyrétique** : le paracétamol inhibe l'action des pyrogènes endogènes au niveau des centres hypothalamiques thermorégulateurs et augmente la thermolyse périphérique par le biais d'une inhibition des prostaglandines [18].

I.1.3.6. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action complet responsable des effets thérapeutiques et des effets secondaires du paracétamol reste à être davantage précisé. En effet, toutes les hypothèses posées n'ont pas encore été démontrées chez l'homme [19, 20]. Tout d'abord, le paracétamol a des propriétés antipyrétiques et antalgiques. Ceci a suggéré une cible commune, à savoir les cyclooxygénases (COX). L'activité de ces enzymes conduit à la production de prostaglandines, substances impliquées dans le mécanisme de la douleur et la régulation de la température corporelle. Le paracétamol n'ayant pas de propriétés anti inflammatoires, cette hypothèse peut être remise en cause [21].

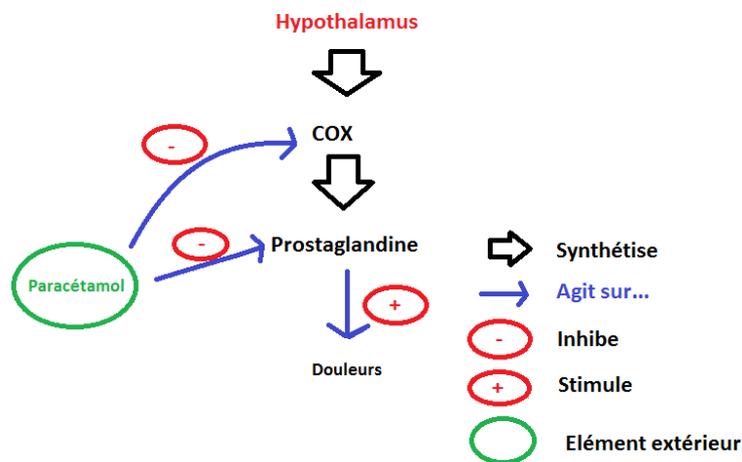


Figure I.4 : L'action du paracétamol sur les cyclooxygénases (COX) [22]

Un autre mécanisme proposé plus récemment repose sur la découverte d'un métabolite hépatique, le p-aminophénol. Il se conjugue avec l'acide arachidonique sous l'effet de la Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) au niveau du site central pour donner un composé (appelé AM404) qui inhibe la recapture de l'endocannabinoïde, l'anandamide, à partir des fentes synaptiques, ce qui augmente l'activation des récepteurs cannabinoïdes sur la membrane post-synaptique. Cela expliquerait les expériences de relaxation, et tranquillité rapportées par de nombreux utilisateurs de paracétamol, apparemment indépendantes de l'analgésie.

La production centrale d'AM404 expliquerait également l'effet antipyrétique du paracétamol, connu pour être lié à l'inhibition de production de prostaglandines dans le cerveau [21, 23]

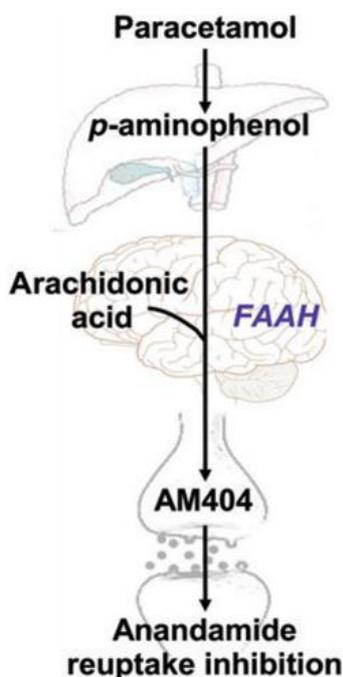


Figure I.5 : Conversion du paracétamol en AM404, un inhibiteur de la recapture

I.1.3.7. Posologie

Le paracétamol est considéré comme un antalgique et un antipyrétique efficace et anodin. C'est effectivement le cas lorsqu'il est pris à doses thérapeutiques. À doses supra thérapeutiques, en revanche, il peut induire des atteintes hépatiques sévères [24]. La dose seuil thérapeutique/toxique n'est pas la même pour tous les patients. Il sera contre-indiqué chez le patient présentant une insuffisance hépatique sévère et en cas d'allergie au paracétamol (rare).

La posologie usuelle recommandée d'un médicament est la dose et la fréquence de médicament à administrer pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. La concentration plasmatique obtenue se situe alors dans la marge dite thérapeutique. Elle permet d'obtenir l'effet physiologique attendu avec un risque minimum d'apparition d'effets secondaires et indésirables [25].

Par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 4000 mg à un intervalle de 4 heures entre deux prises.

Chez l'enfant le paracétamol est l'antalgique non opioïde le plus sûr, il est utilisable à la posologie de 60 mg/kg/jr à répartir en 4 prises orales ou rectales [26].

I.1.3.8. Toxicité, interactions médicamenteuses et contre-indications

- **Interactions médicamenteuses** : Le paracétamol présente peu d'interactions pharmacocinétiques, cependant sa clairance est accrue par certains médicaments comme les inducteurs d'enzymes (barbituriques, carbamazépine, etc).
L'utilisation des anticoagulants oraux avec le paracétamol peut conduire à de légères variations de l'INR (International Normalized Ratio) [23].
- **Contre-indication** : Insuffisance hépatocellulaire et insuffisance rénale aiguë, sensibilisation à la phénacétine.
- **Toxicité** : Aux doses thérapeutiques, le paracétamol est bien toléré tandis que à des doses fortes (> 10g) peuvent entraîner des intoxications aiguës. Cette toxicité est due à la structure chimique du composé et de la façon dont notre corps décompose.
La grossesse, le jeûne prolongé, l'alcoolisme chronique et la consommation chronique d'isoniazide augmentent le risque de toxicité du paracétamol, les organes les plus touchés sont le foie et les reins [27, 28].

I.2. Les vitamines

I.2.1. Définition des vitamines

Les vitamines sont des substances organiques indispensables à l'organisme, sans valeur énergétique propre. L'homme ne pouvant les synthétiser en quantité suffisante, elles doivent être fournies par l'alimentation. Elles sont un groupe de substances chimiques très hétérogènes.

Le terme « vitamine » vient du latin « vita » qui signifie vie, et du suffixe « amine » ; les chimistes croyant pouvoir classer ce type de substance parmi les amines, ce qui s'avéra faux par la suite [29].

I.2.2. Classification des vitamines

Les vitamines peuvent être classées comme hydrosolubles et liposolubles (tableau I.2). Les vitamines hydrosolubles sont consommées dans l'alimentation mais les excès sont excrétés par l'organisme. Tandis que les vitamines liposolubles sont stockées dans le corps (dans les tissus adipeux et le foie) [30].

- **Les vitamines hydrosolubles** (B1, B2, B3*, B5*, B6, B8, B9, B12 et C) sont des micronutriments indispensables aux structures chimiques variées ayant en

commun de ne pas être liposolubles et d'être faiblement stockées, à l'exception de la vitamine B12. Elles jouent un rôle majeur dans de très nombreuses réactions métaboliques comme cofacteurs enzymatiques et interviennent dans les réactions d'oxydoréduction. Ne pouvant être synthétisées par l'organisme humain, à l'exception de la niacine ou vitamine PP qui peut être produite à partir du tryptophane, elles sont apportées par une alimentation suffisante et diversifiée [31].

- **Les vitamines liposolubles** sont les vitamines A, D, E et K1. Chaque vitamine a des caractéristiques uniques et contribue à la santé globale d'un individu. Ces vitamines ont des éléments complexes d'absorption, de métabolisme et de distribution qui protègent les cellules du corps ainsi que de nombreux organes. Les vitamines liposolubles, une fois ingérées et transformées, sont stockées dans le corps pour être utilisées. La plupart des vitamines liposolubles sont obtenues à partir de fruits, de légumes, de noix et d'animaux [32].

Tableau I.3 Classification des vitamines [33]

Molécule	Abréviation	Unité usuelle
VITAMINES HYDROSOLUBLES		
Thiamine	Vitamine B1	mg
Riboflavine	Vitamine B2	mg
Acide pantothénique	Vitamine B5*	mg
Pyridoxine	Vitamine B6	mg
Niacine	Vitamine PP ou B3*	mg
Acide folique	Vitamine B9	µg
Cobalamine	Vitamine B12	µg
Acide ascorbique	Vitamine C	mg
Biotine	Vitamine H ou B8	µg
VITAMINES LIPOSOLUBLES		
Rétinol	Vitamine A	Unité internationale 1 UI = 0,3 µg
Calciférol	Vitamine D	Unité internationale 1 UI=0,025 µg
Tocophérol	Vitamine E	unité internationale 1 UI = 1 mg acétate dl alpha-tocophérol
Phytoménadione Phylloquinone	Vitamine K1	µg

I.2.3. La vitamine C (l'acide ascorbique): la vitamine de référence

I.2.3.1. Historique

La vitamine C fût découverte pour la première fois au 18^{ème} siècle lors d'un voyage maritime. Les matelots étaient atteints d'une très grave maladie : le scorbut, caractérisé par l'apparition de douleur osseuse, d'hémorragie gingivale et une forte anémie. Un médecin de la marine anglaise, *James Lind* démontra l'efficacité de quelques gouttes de jus de citron ou d'orange dans le traitement préventif et curatif du scorbut qui est en effet dû à une carence prolongée en vitamine C [34].

Le biochimiste *Albert Szent-Györgyi* est responsable de la découverte de « l'acide hexuronique », renommé plus tard acide ascorbique en raison de ses propriétés antiscorbutiques [35].

En 1959, *James Burns* démontra que la lésion biochimique de base dans les mammifères sensibles au scorbut est due à leur incapacité à produire les actifs enzymes, dont la L-oxydasegulonolactone qui est impliqué dans la conversion de la glycémie en acide ascorbique dans le foie. Cette synthèse implique plusieurs enzymes, l'homme ne possédant pas la totalité de ces enzymes dans le foie, cela bloque complètement la production hépatique de l'acide ascorbique [36].

I.2.3.2. Structure chimique de la vitamine C

La structure chimique de l'acide ascorbique (noté AA) fut établie par le chimiste anglais *Walter Norman Haworth* en 1934. Sa formule chimique est $C_6H_8O_6$. Il possède une fonction ènediol ($HO-C=C-OH$), deux fonctions alcool et une fonction lactone qui unit les carbones C_1 et C_4 (figure I.6). Sa forme oxydée est l'acide déhydroascorbique (noté DHA), de formule chimique $C_6H_6O_6$.

Les autres noms de l'acide ascorbique sont la vitamine C, l'acide L-thréo-hex-2-énoïque gamma-lactone et l'acide Lxyloascorbique ; ce dernier fait référence à ses propriétés antiscorbutiques [37].

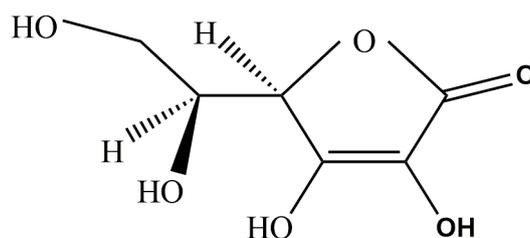


Figure I.6 : Structure chimique de l'acide ascorbique [38]

La vitamine C est une vitamine très présente dans les fruits et légumes frais. Tous les animaux et les végétaux peuvent la produire, sauf les humains, qui doivent donc la consommer tous les jours, car le stock de cette molécule dans le corps est très faible [39].

I.2.3.3. Sources naturelles de la vitamine C

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble. Elle possède deux isomères : l'acide L ascorbique et l'acide D ascorbique. Seule la forme L est métabolisée de façon efficace chez l'homme, tandis que la forme D est synthétisée et utilisée chez les eucaryotes inférieurs (champignons).

A l'instar des primates ou du cobaye, l'homme est incapable de la synthétiser du fait d'une mutation du gène de la L-gluconolactone oxydase. En outre l'organisme ne dispose pas de capacité de stockage. Un apport minimal quotidien d'origine alimentaire est donc nécessaire [40]. Le tableau I.3 représente les 20 meilleures sources naturelles de la vitamine C.

Tableau I.4 Les 20 meilleures sources naturelles de la vitamine C [41]

Aliments	Portions	Vitamine C (mg)
Goyave	125 ml (½ tasse)	199
Poivron rouge, cru ou cuit	125 ml (½ tasse)	101-166
Poivron vert, cru ou cuit	125 ml (½ tasse)	54-132
Papaye	½ papaye (153 g)	94
Kiwi	1 fruit moyen (76 g)	71
Orange	1 fruit moyen	70
Jus d'orange	125 ml (½ tasse)	43-66
Mangue	1 fruit moyen (207 g)	57
Brocoli, cru ou cuit	125 ml (½ tasse)	42-54
Choux de Bruxelles cuits	4 choux (84 g)	52
Fraises	125 ml (½ tasse)	52
Jus de pamplemousse rose ou blanc	125 ml (½ tasse)	36-50
Chou-rave cuit	125 ml (½ tasse)	47
Pamplemousse rose ou blanc	½ pamplemousse	42
Jus de légumes	125 ml (½ tasse)	35
Ananas	125 ml (½ tasse)	34
Cantaloup	125 ml (½ tasse)	31
Carambole	1 fruit moyen (88, 9 g)	31
Pois verts crus	125 ml (½ tasse)	31
Chou-fleur cuit	125 ml (½ tasse)	29

I.2.3.4. Mécanisme d'oxydation de la vitamine C (l'acide ascorbique)

L'acide ascorbique joue un rôle antioxydant très important, qui est lui aussi lié à sa capacité à donner des électrons. Ces électrons vont être donnés de manière séquentielle. Dans un premier temps, l'acide ascorbique va perdre un électron et former un radical ascorbyle assez stable (10^{-5} secondes) comparé aux autres radicaux libres. Ce radical ascorbyle va ensuite perdre un électron et va donner l'acide déhydroascorbique. Sa stabilité est plus importante, de l'ordre de quelques minutes [42, 43]. La figure I.7 illustre le mécanisme de cette réaction.

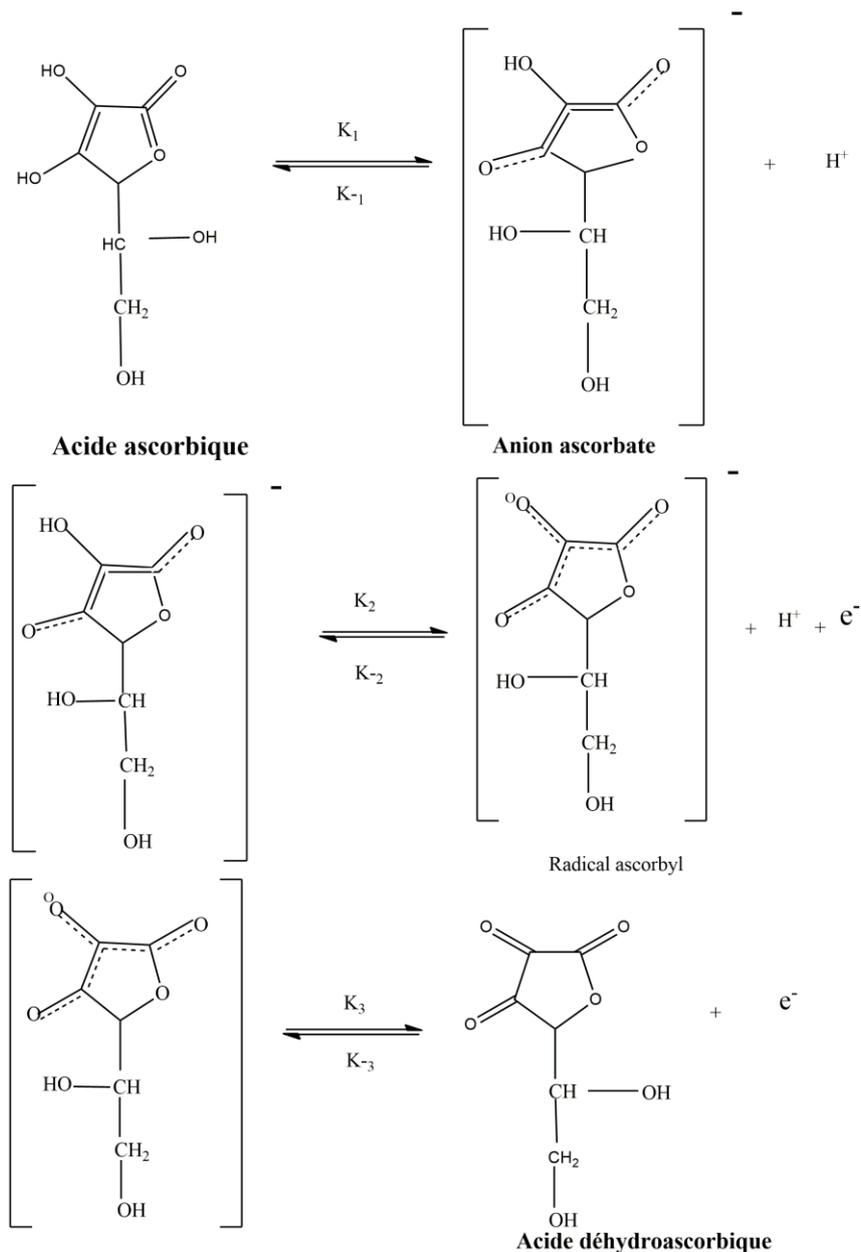


Figure I.7 : Mécanisme de l'oxydation de l'acide ascorbique en milieu neutre et acide sur une électrode de platine [44]

I.2.3.5. Rôles biologique de la vitamine C

L'acide ascorbique (la vitamine C) intervient dans de nombreuses réactions biochimiques, formant ainsi un couple redox « acide ascorbique/acide déhydroascorbique » qui semble être à la base de ses activités physiologiques.

- En tant que donneur d'électrons l'acide ascorbique est un puissant antioxydant hydrosoluble :

- Il protège la peau du stress oxydatif [42].
- Il est capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées en réduisant l'anion superoxyde sous forme acide ou basique :



- Il limite la peroxydation lipidique en réagissant avec les radicaux peroxy et les complexes oxoferryle :



- Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques fer dépendantes en tant que transmetteur d'électrons [45].
- Grâce à ses propriétés hydroxylantes, il joue un rôle important dans le maintien d'un collagène mature et normal, en empêchant l'auto-inactivation de lysyl et de prolyl hydroxylase, considérés comme enzymes clés de la biosynthèse de ce dernier [46].
- De nombreuses études épidémiologiques établissent une corrélation entre une forte consommation d'aliments riches en vitamine C et un faible taux de cancer et de maladies cardio-vasculaires.
 - Concernant le cancer de l'estomac, la vitamine C inhiberait l'action néfaste sur la muqueuse d'une bactérie nommée *Helicobacter Piloni*.
 - La vitamine C atténue les conséquences des effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie, tout en participant elle-même à la destruction des cellules malignes et en empêchant leur multiplication.
 - La vitamine C combattrait directement certaines cellules cancéreuses sans nuire aux tissus sains [47].

I.2.3.6. Propriétés physicochimiques de la vitamine C

L'acide ascorbique est un composé cristallisé, une poudre blanche, inodore et de saveur acide. Il est stable à l'état anhydre (sous forme réduite), à l'abri de l'humidité, de la lumière et s'assombrit progressivement lorsqu'il est exposé à celle-ci.

La Vitamine C est très hydrosoluble, peu soluble dans l'alcool et les polyols et insoluble dans l'éther et le chloroforme [34]. Le tableau I.4 indique les propriétés physicochimiques de la vitamine C.

Tableau I.5 Les propriétés physicochimiques de la vitamine C [38]

Sa masse molaire moléculaire	M=176 g/mol
pKa	4,1
Solubilité dans l'eau	333 g /L
T° de fusion	190 à 192°C
Densité	1,65
Etat physique	Solide ou cristaux en poudre
Aspect	solide blanc ou légèrement jaune
Odeur	inodore

I.3. Méthodes d'analyse classiques du paracétamol et d'acide ascorbique

Les méthodes d'analyse classiques désignent les techniques utilisées pour la détection, l'identification, la caractérisation ainsi que la quantification de composés chimiques tel que les différents médicaments présents dans le sang, les traces des métaux lourds dans l'eau, etc [48].

Ces méthodes analytiques peuvent être divisées en deux catégories : des méthodes d'analyse chimiques et celles électrochimiques.

I.3.1. Méthodes d'analyse chimiques

La chimie analytique est une branche de la chimie qui permet « la séparation des constituants d'un échantillon de matière, leur identification et la détermination de leurs quantités respectives. L'analyse qualitative révèle la nature chimique des substances présentes. L'analyse quantitative permet de chiffrer l'importance relative d'une ou de plusieurs d'entre elles qu'on appellera analytes » [49].

Plusieurs méthodes d'analyse chimiques ont été développées pour la détermination de la quantité d'acide ascorbique et du paracétamol : spectrométrie de masse, spectrophotométrie, titrimétrie, enzymatique et la chromatographie.

I.3.1.1. Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse (MS) est une méthode destructive donnant accès à des informations importantes sur les molécules d'un échantillon. Elle permet la mesure de la masse moléculaire d'une substance et d'obtenir des données structurales. Cette méthode mesure les rapports masse-sur-charge (m/z) de molécules ionisées ainsi que de leurs produits de fragmentation. La MS fournit des informations qualitatives et quantitatives sur la composition atomique et moléculaire. Elle présente de nombreux atouts qui ont été résumés par le professeur *Fred Warren McLafferty* par la qualification de « Méthode aux 3 S » : « Sensitivity, Specificity, Speed » [50].

Le principe d'une mesure en spectrométrie de masse repose toujours sur trois étapes primordiales : l'ionisation, l'analyse et de la détection (figure I.8).

- **L'ionisation** : voit passer l'échantillon initialement sous forme liquide ou solide en phase gazeuse par évaporation, sublimation ou désorption. Cette étape survient dans la source du spectromètre de masse et génère au final une entité d'intérêt qualifiable à tort d'ion moléculaire (molécule ionisée).
- **L'analyse** : va permettre la séparation des espèces chargées générées lors de l'ionisation en fonction de leur rapport masse sur nombre de charges (m/z).
- **La détection** : intègre le signal de chacune des espèces, permettant alors l'obtention du spectre de masse après traitement du signal complexe.

Enfin, une analyse en spectrométrie de masse ne pourrait aboutir sans le concours d'un **enregistreur** pour le traitement du signal et la visualisation des spectres et d'un **système de calibration** permettant l'étalonnage entre la grandeur réelle mesurée et le rapport m/z considéré. [51]

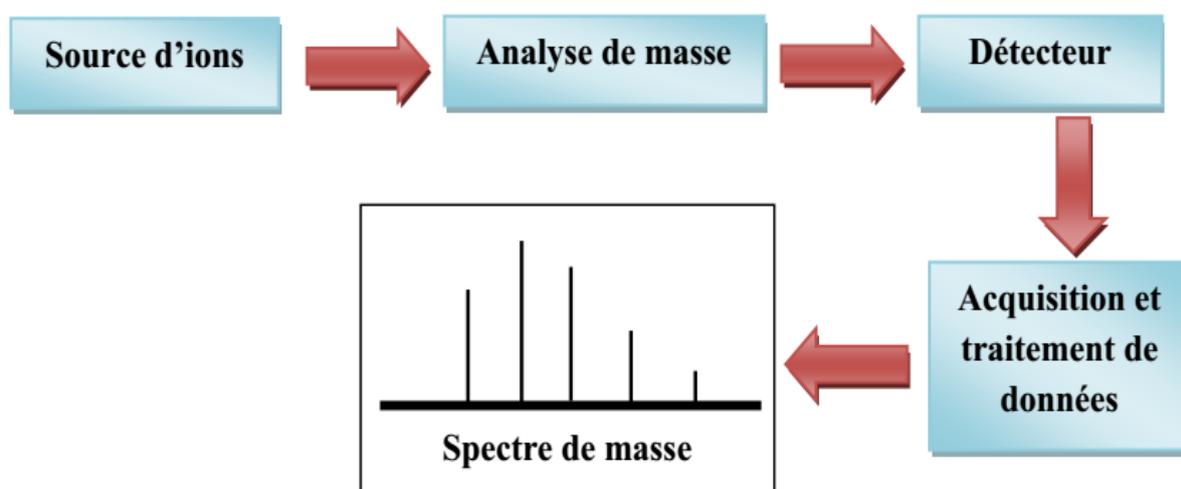


Figure I.8 : Représentation schématique d'un spectromètre de masse [50]

I.3.1.2. Spectrophotométrie UV-visible

La spectrophotométrie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode physique non destructive dans les laboratoires d'analyses, qui est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée. Elle est largement exploitée en analyse quantitative, depuis fort longtemps dans le domaine du visible. Les mesures reposent sur la loi de Beer et Lambert qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution. Cette loi est présentée sous la forme actuelle :

$$A = \epsilon l C \quad \text{IV}$$

Où **A** désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre, **l** est l'épaisseur (en cm) de la solution traversée, **C** est la concentration molaire et ϵ est le coefficient d'absorption molaire (L/mol.cm) à la longueur d'onde à laquelle on fait la mesure [52].

La spectrophotométrie UV-visible comprend quatre parties essentielles (figure I.9):

- **Source lumineuse** : Elle est toujours constituée par soit une lampe à décharge au deutérium soit une lampe à filament tungstène ou bien une lampe à décharge xénon.
- **Monochromateur** : L'élément de base est un prisme, un réseau ou un filtre coloré, le rôle du monochromateur est d'isoler le rayonnement sur lequel on fait la mesure.
- **La cuve** : Elle contient soit la référence soit l'échantillon, avec une longueur allant de 1-5 cm, elle doit être transparente aux radiations d'études, elle est faite de quartz elle ne peut être ni en plastique ni en verre
- **Détecteur** : Il peut être une photodiode, une barrette de diode ou bien un photomultiplicateur [53].

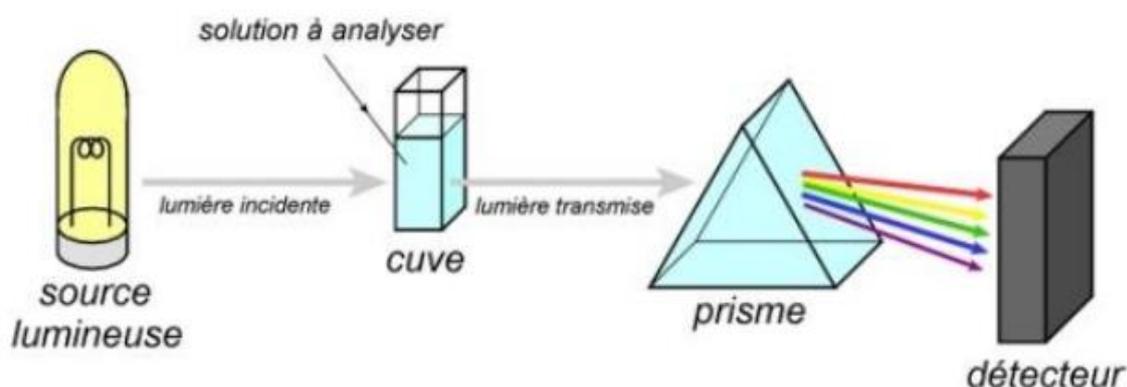


Figure I.9 : Principe de la spectrophotométrie UV-visible

I.3.1.3. Chromatographie en phase liquide à haute performance

La chromatographie en phase liquide sous haute performance (HPLC) est une méthode de séparation qui fait sensiblement appel aux mêmes éléments de base que ceux employés pour la chromatographie classique sur colonne, soit un ou plusieurs solvants liquides constitue la phase mobile et une colonne remplie avec une phase stationnaire.

En HPLC la durée d'éluion est plus courte et est obtenue par l'application d'une pression élevée grâce à une pompe qui maintient constant le débit du liquide.

Les molécules à séparer sont entraînées par un fluide (liquide) que l'on appelle la phase mobile. Elles interagissent ou au contraire n'interagissent pas avec un support (ou matrice) fixe (un solide ou un liquide fixé) que l'on appelle la phase stationnaire de fine granulométrie. Cette caractéristique de la phase stationnaire permet une meilleure séparation des composants [54]. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différentes molécules à séparer sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [55].

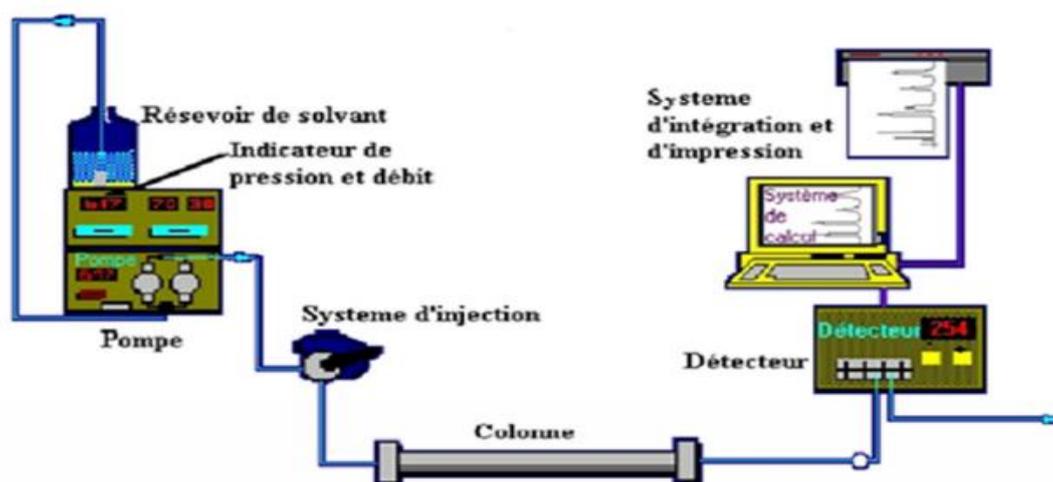


Figure I.10 : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC [55]

I.3.1.4. Titrimétrie

La titrimétrie est un nom collectif pour un groupe de méthodes permettant de quantifier avec précision un composant dans un matériau liquide ou solide. Les applications peuvent varier d'un simple contrôle de processus, comme la détermination de la concentration d'un révélateur, à des analyses de valence compliquées dans des matériaux solides.

Au cours d'une méthode titrimétrique, une réaction chimique stœchiométrique a lieu entre un composant de l'échantillon et le réactif standard avec une concentration bien connue. La solution standard est ajoutée par étapes sous forme de petites quantités bien définies jusqu'à ce que la réaction avec l'analyte soit terminée. Le point final d'un tel titrage peut être contrôlé par des moyens électrochimiques (titrages potentiométriques), visuellement ou photométriquement. Finalement, la concentration de l'analyte dans l'échantillon peut être calculée en utilisant la quantité totale de réactif consommée, la concentration de la solution de réactif et la stœchiométrie de réaction [56].

I.3.1.5. Méthodes enzymatiques

La détermination enzymatique de la concentration en acide ascorbique est parmi les méthodes de dosage les plus précises. L'ascorbate oxydase (EC 1. 10. 3. 3) et l'ascorbate peroxidase (EC 1. 11. 1. 11) sont les plus des nombreuses enzymes que l'on rencontre chez les végétaux. En présence d'oxygène ou du peroxyde d'hydrogène, elles catalysent l'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydro-ascorbique. Les vitesses des réactions sont suivies par spectrophotométrie. Les méthodes enzymatiques sont sensibles, simples et rapides pour la détermination de la concentration en acide ascorbique dans les jus de fruits, le lait et les produits de lait aigre pour la nutrition des bébés [57].

I.3.2. Méthodes d'analyse électrochimiques

L'électrochimie est la discipline qui a pour objet l'étude des interfaces entre des conducteurs électroniques (métaux, polymères conducteurs, etc) et des conducteurs ioniques (solutions électrolytiques, sels fondus, électrolytes solides, etc). Il est traditionnel de la présenter en deux parties. La première partie traite des mesures concernant l'interface à l'équilibre ou dans des situations dynamiques excluant tout transfert électronique. La seconde partie concerne la réalisation et l'étude du transfert électronique hétérogène à l'interface. Dans les deux cas l'interface porte le nom d'électrode [58].

L'analyse électrochimique est très utile dans de nombreuses applications, notamment l'étude du comportement des neurotransmetteurs et des réactions de polymérisation. L'électrochimie diffère de la spectroscopie car les techniques électrochimiques analysent un ensemble différent de paramètres [59].

I.3.2.1. Techniques électrochimiques

Afin de rivaliser avec les méthodes analytiques les plus sensibles, l'électrochimie s'est dotée de techniques modernes comme la voltampérométrie et l'ampérométrie. Nous allons dans cette partie, nous limiter à la présentation de techniques voltampérométrique, ampérométrique et potentiométrique.

I.3.2.1.1. Techniques voltampérométrique

I.3.2.1.1.1. Voltampérométrie cyclique

La voltampérométrie cyclique (CV) est une méthode électrochimique basée sur la mesure du courant en fonction du potentiel appliqué à une électrode. Elle est considérée comme la plus universelle des méthodes électrochimiques, pouvant servir à la fois comme méthode d'élucidation de mécanismes de réaction ou comme technique analytique. Le principe de la technique consiste à faire varier linéairement le potentiel de l'électrode de travail entre deux limites : le potentiel initial E_i et le potentiel final E_F , par un balayage aller-retour schématisé sur la figure I.11:

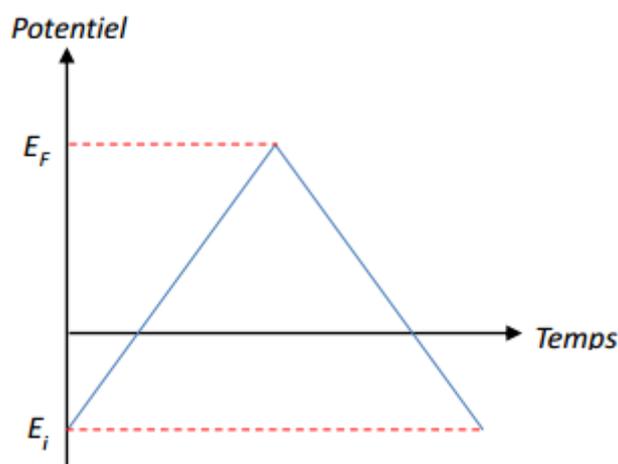


Figure I.11 : Evolution du potentiel en fonction du temps en voltampérométrie cyclique

Le voltammogramme obtenu (courbe intensité-potentiel) est caractérisé par plusieurs paramètres [60].

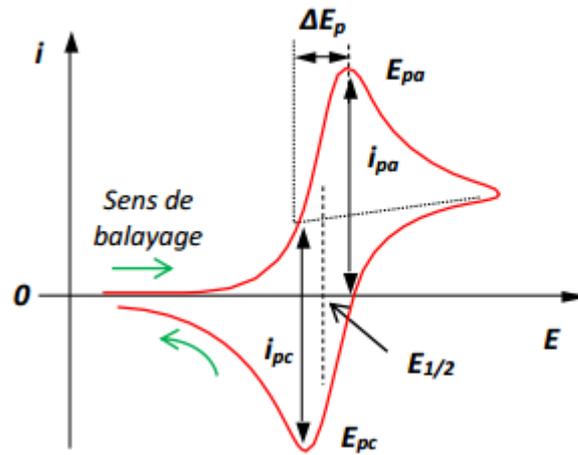


Figure I.12 : Voltampérométrie pour un système réversible

Avec :

E_{pa}, E_{pc} : Potentiels de pic anodique et cathodique.

$E_{1/2}$: Potentiel de mi-vague.

i_{pa}, i_{pc} : Courants de pic anodique et cathodique.

ΔE_p : Différence de potentiel du pic anodique et cathodique.

L'analyse classique de ces courbes permet d'évaluer certaines caractéristiques du système étudié. Dans le cas par exemple d'un transfert électronique réversible ou quasi-réversible et d'une limitation de la réaction par la diffusion des ions en solution, l'intensité du pic i_p est alors directement proportionnelle à la racine carrée de la vitesse de balayage [61].

I.3.2.1.1.2. Voltampérométrie impulsionnelle différentielle

Le principe de la voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV) est de superposer des impulsions d'amplitude constante à une tension continue qui varie linéairement avec le temps. Une impulsion rectangulaire d'amplitude E et de durée t est superposée sur chaque marche de hauteur E_s et de durée t_1 , d'un escalier de potentiel. L'impulsion aboutit à la fin de la marche de l'escalier est $t_1 > t$.

Le courant résultant comporte, outre la composante faradique continue, une composante capacitive qui diminue rapidement et une composante faradique due à l'impulsion. Le courant est mesuré deux fois, avant et à la fin de l'impulsion ce qui permet d'éliminer le courant capacitive.

Le voltamogramme est construit en portant la différence $I = I(2) - I(1)$, des courants échantillonnés à la fin de l'impulsion $I(2)$ et juste avant l'impulsion $I(1)$ en fonction du potentiel E de la marche de l'escalier de potentiel (figure I.13)[62-64].

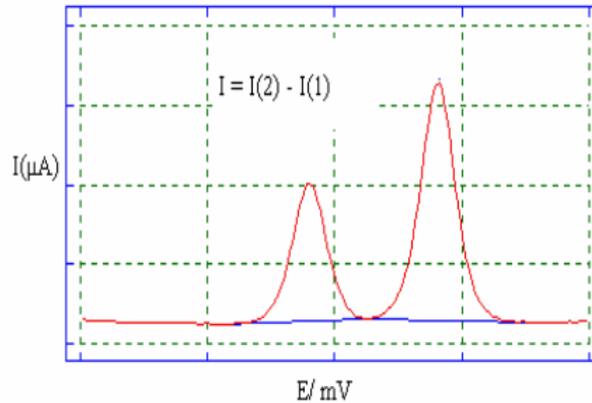


Figure I.13 : La voltamétrie impulsionnelle différentielle. L'appareil enregistre la différence entre le courant mesuré juste avant (en 1) et juste après l'impulsion de mesure (en 2) en fonction du potentiel. La solution analysée contient deux espèces électroactives

I.3.2.1.1.3. Voltampérométrie différentielle à onde carrée

La voltampérométrie différentielle à onde carrée (SWV : Square Wave Voltammetry) est une technique électrochimique basée sur la combinaison d'un saut de potentiel, de hauteur ΔE_p et de durée Δt , à une onde carrée symétrique d'amplitude $|\Delta E_s|$ et de durée $2\Delta t$ en phase avec la fréquence des sauts de potentiel comme le montre la figure I.14.

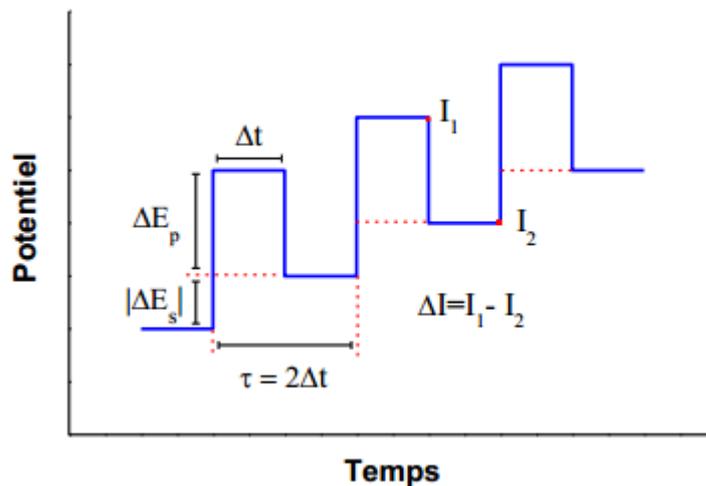


Figure I.14 : Motif de potentiel appliqué à l'électrode pendant une analyse par SWV

Le courant est mesuré au cours des dernières microsecondes de chaque impulsion, la différence entre le courant mesuré sur deux impulsions successives est enregistrée comme une réponse nette ($\Delta I = I_1 - I_2$) [65].

Le principal avantage de la SWV, par rapport à la DPV, est qu'elle permet de varier le potentiel à des vitesses beaucoup plus élevées et ainsi d'améliorer la sensibilité par la réduction du temps de mesure [66].

I.3.2.1.2. Ampérométrie

L'ampérométrie est une méthode électrochimique qui consiste en la mesure du courant parcourant une cellule lorsque la différence de potentiel entre l'électrode indicatrice et l'électrode de référence est contrôlée. Le signal d'excitation est la différence de potentiel appliquée entre les deux électrodes. La variable indépendante est la concentration C du soluté à déterminer. Les transports en solution sont contrôlés par la diffusion [67].

En ampérométrie, le courant de diffusion permet de déterminer la concentration de l'espèce électroactive considérée, mais ce courant est constitué d'un courant limite et d'un courant résiduel. Ce dernier est composé à son tour, d'un courant faradique dû à l'électrolyse des impuretés et d'un courant capacitif qui est dû à la double couche formée à l'interface électrode/solution [68].

I.3.2.1.3. Potentiométrie

La potentiométrie est une technique d'analyse électrochimique qui permet de déterminer la différence de potentiel qui s'établit entre une électrode indicatrice sensible à un composé ou ion de la solution étudiée et une électrode de référence de potentiel constant (un courant nul est imposé dans le système). Cette différence de potentiel est proportionnelle à l'activité de l'ion présent dans le milieu où le capteur est plongé [69]. Un exemple de montage d'un dosage potentiométrique est illustré par la figure I.15.

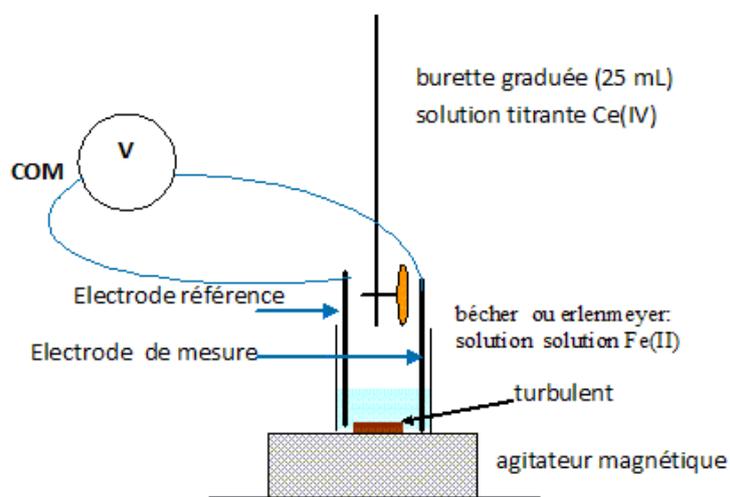


Figure I.15 : Montage d'un dosage potentiométrique [70]

I.4. Validation des méthodes d'analyse classiques

Les méthodes mises au point ailleurs doivent être vérifiées et il faut s'assurer qu'elles donnent des résultats fiables dans les conditions du laboratoire, même si elles ont déjà été soumises à une validation interlaboratoires poussée par des instances spécialisées. Il s'agit de vérifier que les caractéristiques de performance obtenues au laboratoire coïncident avec celles établies lors de la validation interlaboratoires. Le chef de section et le responsable de la qualité approuvent les mesures à prendre pour la validation interne d'une méthode ayant fait l'objet d'essais interlaboratoires. Ces mesures doivent porter sur les éléments suivants :

Tableau I.6 Les principaux critères de validation analytique [71]

<p>Précision</p>	<p>Appréciée en fonction du résultat obtenu sur une substance de référence et de la “récupération” à partir d’un échantillon “dopé”.</p>
<p>Fidélité</p>	<p>Appréciée en fonction d'un nombre convenu d'échantillons multiples et d'analyses répétées à des dates différentes sur une même substance à analyser.</p>
<p>Spécificité</p>	<p>Fonction de l’absence de signaux parasites en provenance d’un échantillon témoin de la matrice prévue.</p>
<p>Limite de détection et/ou de dosage</p>	<p>Évaluée soit par des dosages répétés sur un échantillon témoin, soit si cela est plus opportun, sur un échantillon témoin dopé à une concentration bien inférieure au niveau prévu d' intervention.</p>
<p>Sensibilité</p>	<p>Aptitude à établir une distinction entre des concentrations très proches les unes des autres au voisinage du niveau d’intervention.</p>
<p>Champ d'application et applicabilité</p>	<p>Si une méthode doit être utilisée dans une matrice différente de celle dans laquelle elle a été initialement validée, sa performance dans la matrice prévue doit être vérifiée. Les méthodes peuvent avoir une performance différente avec des matrices apparemment très analogues.</p>

I.5. Limites des méthodes d'analyse classiques

Ces différentes méthodes d'analyse de laboratoire présentent des sensibilités et elles sont fiables pour la détection et la quantification de centaine de molécules cependant elles présentent quelques limitations et inconvénients :

- Elles sont chronophages et coûteuses,
- Elles nécessitent l'emploi de matériels sophistiqués ainsi que la présence de main d'œuvre qualifiée,
- Elles nécessitent souvent la mise en œuvre d'étapes préliminaires de concentration et de préparation des échantillons, l'étape d'échantillonnage peut être une source d'erreurs.

Les capteurs électrochimiques développés ces dernières années sont en train de surmonter les inconvénients mentionnés ci-dessus [72, 73].

I.6. Conclusion

Le paracétamol et l'acide ascorbique sont deux des molécules antioxydantes qui permettent de protéger notre organisme contre les radicaux libres et ainsi, ils permettent la prévention de nombreuses maladies. Leur dosage dans le cadre de l'évaluation est important pour le diagnostic et l'aide aux protocoles thérapeutiques.

L'évaluation de ces médicaments passe par des prélèvements sur site qui sont ensuite envoyés au laboratoire où ils sont analysés par des techniques coûteuses en investissement, en personnel et bien souvent aussi en temps de préparation des échantillons. Citons, en exemple, la spectrométrie de masse ou bien la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC). Les résultats des analyses ne sont donnés le plus souvent qu'un jour après le prélèvement sur site. Il est donc nécessaire de développer des capteurs utilisables in situ pour permettre l'analyse sensible et sélective de ces médicaments. Des généralités sur les capteurs et notamment les capteurs sérigraphiés seront présentées dans le chapitre qui suit.

Références bibliographiques du chapitre I

- [1] <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=256>, Consulté le 10/05/2021.
- [2] A. Keff, "Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge pharmacologique de la douleur non cancéreuse par des antalgiques de prescription médicale facultative," thèse de doctorat en pharmacie, université de PAUL SABATIER, TOULOUSE III, 2018.
- [3] S. Chavaillaz, "État des lieux de la prise en charge médicamenteuse de la douleur dans l'unité d'oncologie stationnaire d'un hôpital universitaire," thèse de doctorat en pharmacie, université de LAUSAN, GENEVE, 2017.
- [4] S. Watelet, "Retrait du dextropropoxyphène associé : vécu du médecin généraliste et relais thérapeutique," thèse de doctorat en médecine, université de PARIS 7 – DENIS DIDEROT, 2010.
- [5] C. Van de velde, "Étude observationnelle de la prise en charge médicamenteuse de la douleur dans l'unité d'oncologie stationnaire d'un hôpital universitaire," maîtrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière, université de LAUSANNE, GENEVE, 2018.
- [6] F. Nicoulaud, "Aspirine –Paracétamol: des faux jumeaux ?," thèse de doctorat en pharmacie, université de LIMOGES, 1997.
- [7] B.B. Brodie, J. Axelrod, "The fate of acetanilide in man," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol.94, no.1, pp. 29–38, 1948.
- [8] T. Antoine, "Suivi de lancement d'un nouvel antalgique de palier II : association fixe de paracétamol-tramadol," thèse de doctorat en pharmacie, université de FRANCHE-COMTÉ, 2005.
- [9] S. Vidjro Wotsa, "Étude de stabilité chimique d'un médicament entamé: cas d'un sirop de Paracétamol," thèse de doctorat en pharmacie, université de MOHAMMED V, RABAT, 2015.
- [10] F. Hassani, T. Djaroun, "Une étude théorique comparative de l'aspirine et du paracétamol," mémoire de master en chimie pharmaceutique, université de MOULOUD MAMMERI, TIZI-OUZOU, 2016.
- [11] Y. Driad, "Stabilité du paracétamol: application à un sachet produit en industrie pharmaceutique," thèse de doctorat en pharmacie, université de HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 2009.
- [12] A.E. Abbouni, "Prise en charge des intoxications au paracétamol: étude rétrospective sur cinq ans dans le service des urgences adultes du CHU de Nancy," thèse de doctorat en médecine, université de LORRAINE, NANCY, 2012.
- [13] M. Ramlawi, C. Marti, F. Sarasin, "Intoxication aiguë au paracétamol," *Rev. Med. Suisse*, vol.9, no.394, pp. 1478–1482, 2013.
- [14] M. Bidault, "Prise en charge des intoxications au paracétamol: étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de LIMOGES," thèse de doctorat en médecine, université de LIMOGES, 2011.
- [15] J. Laetitia, "Toxicité du paracétamol: résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français," thèse de doctorat en pharmacie, université d'ANGERS, 2014.
- [16] M. Mouamine, "Optimisation d'un des composants (l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique: le PARALGAN," mémoire de master en génie pharmaceutique, université de BADJI MOKHTAR, ANNABA, 2018.
- [17] D. Pham huy, B. Rouveix, "Pharmacologie odontologique," *ED. MASSON*, pp. 227, PARIS, 1992.
- [18] VIDAL, "le dictionnaire des médicaments," 2011.
- [19] Q. Timour, "Odonto-pharmacologie clinique: Thérapeutique et urgence médicale en pratique quotidienne," *ED. CdP*, pp. 279, PARIS, 1999.
- [20] J.Y. Jouzeau, M. Daouphars, A. Benani, P. Netter, "Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase," *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol.28, no.1, 2004.
- [21] A. Michaut, "Mise au point d'un modèle de stéatose hépatique liée à l'obésité: Application à l'étude de la toxicité du paracétamol," thèse de doctorat en Biologie et Sciences de la Santé, université de RENNES 1, 2015.
- [22] <http://tpe.aspara.free.fr/Menu/actionpara.html>, Consulté le 10/05/2021.
- [23] C. Sharma, V. Mehta, "Paracetamol: Mechanisms and updates," *Contin. Educ. Anaesth, Crit. Care & Pain*, vol.14, no.4, pp.153–8, 2014.

- [24] F. Reichl, "Taschenatlas der Toxikologie," *ED. Stuttgart: George Thieme Verlag*, 2^{ème} édition, pp. 348, 2002.
- [25] I. Claverie, H. Hedde, "Pharmacologie générale toxicologie: Mécanismes fondamentaux," *ED. Rueil Malmaison: Porphyre*, 2^{ème} édition, pp. 100, 2008.
- [26] P. Beaulieu, A. Eschalier, "La douleur: Guide pharmacologique et thérapeutique," *ED. Maloine*, pp.51, 2013.
- [27] F. Ellise, "Paracetamol: a curriculum ressource," *ED. R C. Osborne, M. Pack*, pp.20, 2002.
- [28] N. Kerckhove, "Implication des canaux Cav3.2 dans l'effet antalgique du paracétamol et dans la douleur inflammatoire," thèse de doctorat en neuropharmacologie, université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2013.
- [29] M. Sperte, "Vitamines et oligoéléments: manifestations buccales des déficits et implications thérapeutiques en chirurgie dentaire," thèse de doctorat en chirurgie dentaire, université de PAUL SABATIER, TOULOUSE III, 2016.
- [30] L. Sherri Stevens, "Fat-Soluble Vitamins," *Nurs .Clin .N .Am.*, vol.56, pp. 33–45, 2021.
- [31] <https://www.em-consulte.com/article/1408860/vitamines-hydrosolubles-vitamines-b>, Consulté le 15/05/2021.
- [32] S.D. Krau, "Complementary and Alternative Medicine, Part II: Herbal Supplements and Vitamins," *Nurs .Clin .N .Am.*, vol.56, pp. 1-156, 2021.
- [33] http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:IOki5mJHo4IJ:campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_10/site/html/cours.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz, Consulté le 15/05/2021.
- [34] E. Schwartz, "La vitamine C," monographie, université QUEBEC, CHICOUTIMI, 2016.
- [35] L. Pimentel, "Scurvy: historical review and current diagnostic approach," *Am. J. Emerg .Med.*, vol.21, pp. 328-332, 2003.
- [36] J.J. Burns, PH.D., "Biosynthesis of L-ascorbic acid. Basic defect in scurvy," *Amer. J. Med.*, vol.26, pp. 740-748, 1956.
- [37] M. Benatallah, S. Benotmane, "Etude de l'effet de la température et l'oxygène sur la stabilité des quelques composés phénoliques (ascorbique, vanilline, gallique)," mémoire de master en génie chimique, université de ECHAHID HAMMA LAKHDAR, EL OUED, 2017.
- [38] A. Brahmia, S. Araar, "L'influence de l'emballage sur la conservation de la vitamine C dans les jus d'orange," mémoire de master en biologie, université de 8 MAI 1945, GUELMA, 2014.
- [39] D. Cachau-herreilat, "Des expériences de la famille acide-base: réussir, exploiter et commenter 50 manipulation de chimie," *ED. Boeck*, 3^{ème} édition, pp. 336, 2009.
- [40] P. Combris, M.J. Amiot-carlin, F. Caillavet, M. Causse, J. Dallongeville, M. Padilla, C. Renard, L.G., "Les fruits et légumes dans l'alimentation. Enjeux et déterminants de la consommation," *Exper. Sci. coll. Inra*, pp. 3-18, 2007.
- [41] M. Desaulniers, M. Dubost, "Table de composition des aliments," *ED. Depart. NUTR.UNIV. Montréal*, 3^{ème} édition, vol.1 & 2, 2007.
- [42] S.J. Padayatty, A. Katz, Y. Wang, P. Eck, O. Kwon, S. Chen, C. Crop et al., "Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease Prevention," *J. Amer. Coll. Nutr*, vol.22, no.1, pp. 18–35, 2003.
- [43] B.H. Bielski, H.W. Richter, P.C. Chan, "Some properties of the ascorbate free radical," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol.258, pp. 231–237, 1975.
- [44] P. Karabinas, D. Janakoudakis, "Kinetic parameters and mechanism of the electrochemical oxidation of L-ascorbic acid on platinum electrodes in acid solutions," *J. Electroanal. Chem.*, vol.160, pp. 159-167, 1984.
- [45] A. Renaud, "Fer, vitamine C et acide folique: convergence sanguine," *J.péd. puéricul.*, vol.16, pp. 281-283, 2003.
- [46] N. Boyera, I. Galey, B.A. Bernard, "Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts," *Int. J. Cosmet Sci.*, vol.20, no.3, pp. 151-158, 1998.
- [47] E. Cameron, L. Pauling, "Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol.75, no.9, pp. 4538–4542, 1978.

- [48] <https://www.labtoo.com/fr/page/methodes-de-chimie-analytique-pour-la-biotechnologie#:~:text=Les%20m%C3%A9thodes%20de%20chimie%20analytique%20d%C3%A9signent%20les%20techniques%20utilis%C3%A9es%20pour,contr%C3%B4le%20qualit%C3%A9%20de%20produits%20pharmaceutiques,> Consulté le 29/04/2021.
- [49] J. Ranger, “Les techniques de contrôle analytique adaptées à la lutte contre les médicaments de contrefaçon,” thèse de doctorat en pharmacie, université de LIMOGES, 2015.
- [50] F. Canon, “Contribution de la spectrométrie de masse à l’étude des interactions entre les protéines salivaires riches en proline et les tanins,” thèse de doctorat en biochimie, CENTRE INTERNATIONAL D’ETUDES SUPERIEURES EN SCIENCES AGRONOMIQUES, 2010.
- [51] X. Czeszak, “Nouvelle stratégie de positionnement des structures O-Glycanniques : β -Elimination et dérivation à charge fixe,” thèse de doctorat en biochimie, université des SCIENCES ET TECHNOLOGIE, LILLE 1, 2003.
- [52] L. Baba, K. Djelouahi, “Étude comparative de la détermination de la demande chimique en oxygène par différentes méthodes,” mémoire de master en chimie de l’environnement, université de MOULOU MAMMERI, TIZI-OUZOU, 2017.
- [53] D. Yahiatene, “Mise au point et validation d’une méthode de dosage de la Méthylprédnisolone par spectrophotométrie UV/Visible,” mémoire de master en génie pharmaceutique, université de A. M. OULHADJ, BOUIRA, 2016.
- [54] C. TERRAI, N. ZEKKARI, S. AMRANI, “Optimisation de la méthode de dosage par HPLC du chlorhydrate d’amiodarone dans les comprimés dosés à 200 mg,” thèse de doctorat en pharmacie, université de SAAD DAHLEB-1, BLIDA, 2019.
- [55] L. Ben saad, “Étude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC: application à l’étude de leur dégradation par rayonnement gamma,” mémoire de master en chimie analytique, université d’El MANAR, TUNIS, 2013.
- [56] <https://eag.com/fr/techniques/titrimetry/>, Consulté le 04/05/2021.
- [57] F.W. Melle sari mohammed, “Comparaison entre deux méthodes de dosage de la vitamine C,” mémoire de master en biologie, université de ABOUBEKR BELKAID, TELMCEN, 2017.
- [58] M. Lacombe, “Méthodes électrochimiques pour l’analyse in situ de composés bioactifs en milieu océanique,” thèse de doctorat en chimie, université de PAUL SABATIER, TOULOUSE III, 2007.
- [59] [https://www.news-medical.net/life-sciences/Electrochemical-Analysis-\(French\).aspx#:~:text=L'analyse%20%C3%A9lectrochimique%20est%20tr%C3%A8s,un%20jeu%20de%20param%C3%A8tres%20diff%C3%A9rent,](https://www.news-medical.net/life-sciences/Electrochemical-Analysis-(French).aspx#:~:text=L'analyse%20%C3%A9lectrochimique%20est%20tr%C3%A8s,un%20jeu%20de%20param%C3%A8tres%20diff%C3%A9rent,) Consulté le 04/05/2021.
- [60] M.L. Oularbi, “Étude de nanocomposites polypyrrole/nanoparticule de carbone par impédance électrochimique et *Ac*-électrogravimétrie: application aux capteurs électrochimiques,” thèse de doctorat en Physico-chimie des matériaux et électrochimie, en cotutelle entre l’université de SORBONNE, et l’université de HASSAN II CASABLANCA, 2018.
- [61] M. Gibilaro, “Co-réduction électrochimique de l’aluminium et des lanthanides en milieu fluorures fondus ; application au traitement pyrochimique des effluents nucléaires,” thèse de doctorat en génie des procédés et de l’environnement, université de PAUL SABATIER, TOULOUSE III, 2008.
- [62] J. Wang, “Stripping Analysis, principles, Instrumentation and applications,” *V.C.H Pub. Inc.*, pp. 1-160, NEW YORK, 1985.
- [63] F. Scholz, “Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications,” *ED.Sprin.Verl. Berlin Heidelberg*, 2^{ème} édition, pp. 359, ISBN: 978-3-642-02915-8, NEW YORK, 2010.
- [64] D.A. Skoog, D.M. West, “Chimie analytique,” *ED.DEBoeck Sup.*, 3^{ème} édition, pp.1176, ISBN:9782804190712, 2015.
- [65] C. Brett, A.M.O. Brett, “Electrochemistry: principles, methods, and applications,” *ED. Oxf. Univ. Press Inc.*, NEW YORK, 1993.
- [66] E.M. Saha ali, M. Alia, “Etude de la composition chimique du khôl traditionnel en vue de la détection du plomb par voltampérométrie,” mémoire de master en génie chimique, université de MOHAMED KHIDER, BISKRA, 2011.
- [67] J.L. Burgot, “Méthodes électrochimiques d’analyse,” *ED.TEC & DOC.*, LAVOISIER, pp. 195-196, ISBN 978-2-7430-1444-5, PARIS, 2012.
- [68] E.H. Ltd, Chichester, “Instrumental Methods in Electrochemistry,” *ED. South. Electroch. Gr., in: T. J. Kemp.*, UK, 1985.

- [69] M. Masson, P. Namour, “Mise à jour de la veille bibliographique sur les capteurs en développement pour la mesure in situ et en continu des substances réglementées DCE et des composés majeurs permettant la caractérisation globale des eaux,” *Rapport AQUAREF*, pp. 3-63, 2019.
- [70] A. Fililissa, “Méthodes électrochimiques,” polycopie de cours chimie analytique fondamentale, 2^{ème} année Pharmacie, université de FERHAT ABBAS SETIF 1, 2008.
- [71] <http://www.fao.org/3/t0845f/t0845f0a.htm>, Consulté le 01/05/2021.
- [72] M. Burc, S. Koytepe, S.T. Duran, N. Ayhan, B. Aksoy, T.Seckin, “Development of voltammetric sensor based on polyimide-mwcnt composite membrane for rapid and highly sensitive detection of Paracetamol,” *Measurement*, pp. 102-107,2019.
- [73] E. Lefrancois, I. Bazin, “Les biocapteurs analytiques destinés à un usage environnemental : définition, place au sein des autres méthodes analytiques et perspectives d’usages,” *Rapport RECORD*, pp. 3-115, no.16-0152/1A, 2018.

**CHAPITRE II
GÉNÉRALITÉ SUR LES
CAPTEURS ET LES CAPTEURS
SÉRIGRAPHIÉS**

Ces dernières années, le domaine des capteurs a connu un renouveau tout à fait remarquable dans de nombreux secteurs : médical, sécurité alimentaire, surveillance de l'environnement, analyse pharmaceutique et biotechnologie. Ils constituent sans doute l'alternative la plus séduisante pour proposer des outils plus simples, plus faciles à utiliser, moins coûteux, transportables et sélectifs de détection.

Dans ce chapitre, nous essayerons de donner un aperçu général sur les capteurs, plus particulièrement, les capteurs sérigraphiés ainsi que leurs domaines d'application.

II.1. Généralités sur les capteurs

II.1.1. Définition

Un capteur est un dispositif électronique capable de transformer une grandeur physique, chimique, biologique, etc (Mesurande) en une grandeur électrique, généralement une tension ou un courant (figure II.1).

On fait souvent la confusion entre capteur et transducteur : le capteur est au minimum constitué d'un transducteur [1].

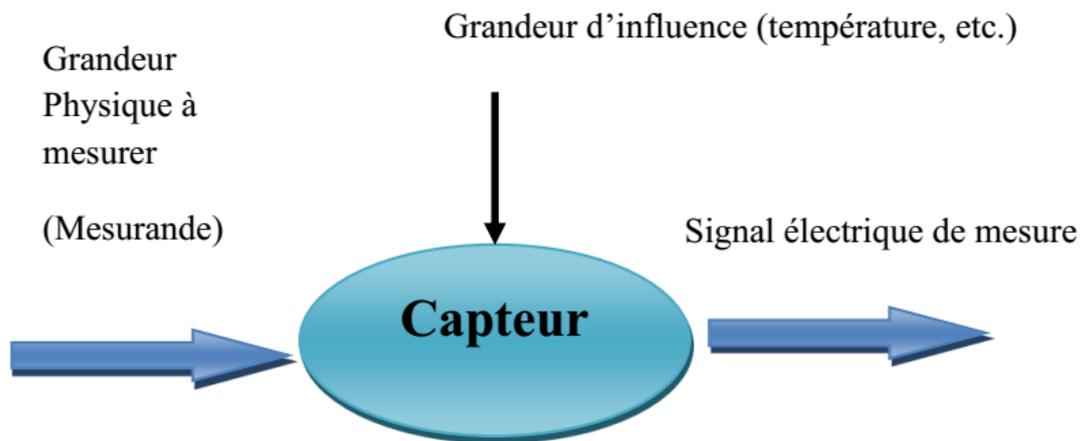


Figure II.1 : Principe d'un capteur [2]

II.1.2. Structure d'un capteur

Les principaux éléments d'un capteur sont :

-**Corps d'épreuve** : C'est un élément qui réagit sélectivement aux variations de la grandeur à mesurer. Il a pour rôle de transformer cette grandeur en une autre grandeur physique dite mesurable.

-**Elément de transduction** : C'est un élément lié au corps d'épreuve qui traduit ses réactions en une grandeur physique exploitable [3].

-**Transmetteur** : élément d'amplification, de filtrage et de mise à niveau du signal de sortie pour sa transmission à distance. Il peut être incorporé ou non au capteur.

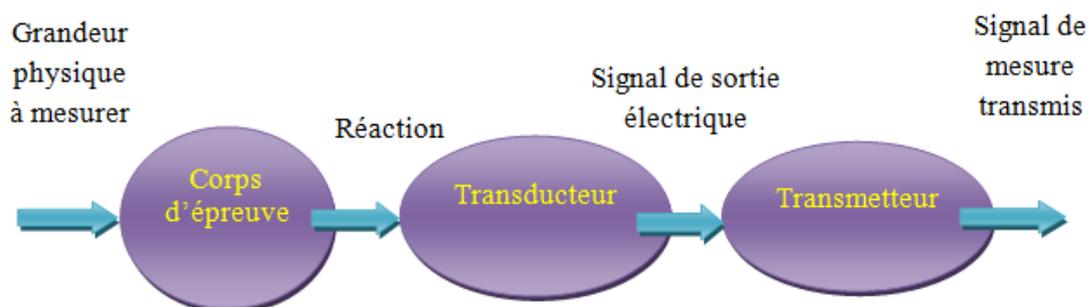


Figure II.2 : Structure d'un capteur [4]

II.1.3. Paramètres métrologiques des capteurs

Les principaux paramètres métrologiques qui constituent les liens effectifs entre un capteur et la grandeur qu'il mesure sont les suivants :

II.1.3.1. Domaine de linéarité

Dans ce domaine de linéarité, la variation de la grandeur de sortie est proportionnelle à la variation du mesurande.

II.1.3.2. Étalonnage

L'étalonnage permet d'ajuster et de déterminer, sous forme graphique, la relation entre le mesurande et la grandeur électrique de sortie (figure II.3). Très souvent l'étalonnage n'est valable que pour une seule situation d'utilisation du capteur [5].

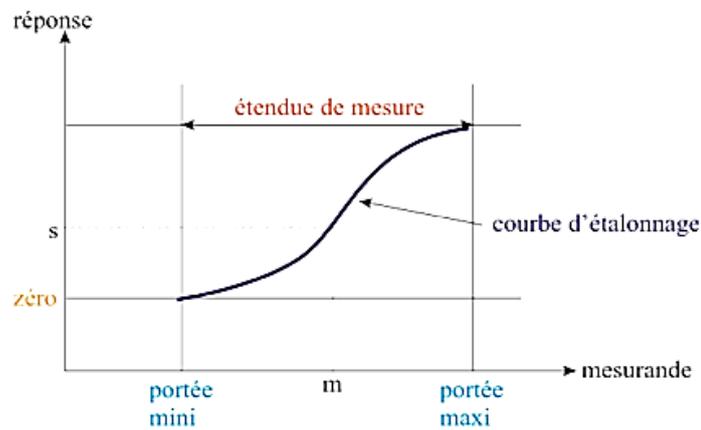


Figure II.3 : Courbe d'étalonnage et étendue de mesure [6]

II.1.3.3. Sensibilité

Plus un capteur est sensible plus la mesure pourra être précise. C'est une caractéristique importante pour l'exploitation et l'interprétation des mesures [7].

La sensibilité S_v détermine l'évolution de la grandeur de sortie Δ_s en fonction de la grandeur d'entrée Δ_m en un point donné, c'est-à-dire la dérivée de la grandeur de sortie par rapport à celle d'entrée en ce point [8] :

$$S_v = \frac{\Delta_s}{\Delta_m} = \frac{\partial_s}{\partial_m}$$

II.1.3.4. Temps de réponse

Il exprime le temps nécessaire que met la valeur de sortie du capteur pour se stabiliser lorsque les conditions de mesure varient brutalement d'un état à un autre. Le temps de réponse est pris entre 10% et 90% de la valeur stabilisée (figure II.4) [9].

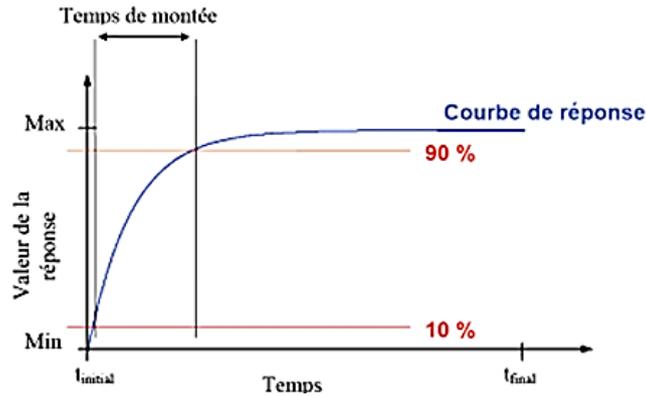


Figure II.4 : Représentation du temps de montée d'un capteur [10]

II.1.3.5. Sélectivité

La sélectivité correspond à la capacité du capteur à détecter une substance parmi d'autres. Elle dépend de la partie sensible du capteur [11].

II.1.3.6. Précision

La définition du terme 'précision' varie d'un auteur à un autre et inclut soit uniquement la reproductibilité ou la fidélité, soit également la notion de 'justesse'. Elle définit l'écart en % que l'on peut obtenir entre la valeur réelle et la valeur obtenue en sortie du capteur [8].

Une bonne précision finale dépend d'une bonne corrélation entre une caractéristique d'une grandeur physique pouvant être mesurée et le phénomène à mesurer [12].

II.1.4. Grandeurs d'influence

Les grandeurs d'influence sont des grandeurs étrangères qui, selon leur nature et leur importance, peuvent provoquer des perturbations sur le capteur. C'est donc une cause d'erreurs agissant sur le signal de sortie. Les principales grandeurs d'influence sont :

- La température qui modifie les caractéristiques électriques, mécaniques et dimensionnelles des composants du capteur ;
- La pression, l'accélération et les vibrations peuvent créer dans certains éléments constitutifs du capteur des déformations et des contraintes qui altèrent la réponse ;
- L'humidité à laquelle certaines propriétés électriques comme la constante diélectrique ou la résistivité peuvent être sensibles et qui risque de dégrader l'isolation électrique entre composants du capteur ou entre le capteur et son environnement ;
- Les champs magnétiques variables ou statiques, les premiers créent des f.é.m. d'induction qui se superposent au signal utile, les seconds peuvent modifier une propriété électrique ;

- La tension d'alimentation [13].

II.2. Capteurs enzymatiques (Biocapteurs enzymatiques)

II.2.1. Biocapteurs

Une révolution récente des méthodes de détection de certaines biomolécules dans les aliments, dans l'environnement ou dans les liquides biologiques (sang, urine, etc.) a été perçue comme réponse à des demandes accrues. Ces méthodes visaient à élaborer des techniques fiables plus rapides et plus simples, capables de détecter des analytes en une seule analyse loin des méthodes d'analyses classiques lentes et coûteuses [14]. Face à cette problématique, un intérêt grandissant a été porté durant ces dernières années aux nouveaux dispositifs révolutionnaires à la taille et au prix réduit dits biocapteurs autorisant l'exploration in situ d'un grand nombre d'échantillons et l'identification ou le dosage en parallèle d'une large gamme de substances cibles [15].

II.2.1.1. Historique

Le premier biocapteur développé a été l'œuvre de *Leland Clark* en 1956 dans le but de déterminer la concentration en oxygène dissous dans le sang [15].

Sa collaboration avec *C. Lyons* en 1962, a permis la mise au point de ce biocapteur associant une membrane enzymatique renfermant le glucose oxydase et une électrode à oxygène en vue de l'adapter à la mesure de la concentration en glucose dans le sang [16].

Cinq années plus tard, *S.J. Updike et G.P. Hickson* ont élaboré une électrode enzymatique permettant de doser le glucose dans des solutions biologiques.

A la fin des années 60 (1969), *George Guilbault* a créé un dispositif pour doser l'urée dans le sang et l'urine [17,18].

L'utilisation de biocapteurs permet la production de systèmes de détection portables et jetables rivalisant l'efficacité des techniques connues de laboratoire [19,20].

II.2.1.2. Définition

Un biocapteur est un outil ou système analytique conçu pour transformer une réponse biologique en un signal électrique [21]. Ce dispositif est basé sur l'accouplement direct d'un composé biologiquement actif immobilisé, appelé "biorécepteur" ou "élément de reconnaissance biologique", avec un transducteur qui agit en tant que détecteur et un amplificateur électronique [22].

Le principe de fonctionnement d'un biocapteur est présenté dans la figure II.5, le biorécepteur qui est un élément biologique sélectif (anticorps, enzymes, cellules, ADN,

organites cellulaires, tissus, etc.) catalyse des réactions biochimiques ou interfère avec des structures complémentaires permettant d'avoir des changements de propriétés physiques ou chimiques transformés en signaux électriques mesurables par le transducteur. Ces signaux seront ensuite amplifiés et traités [23].

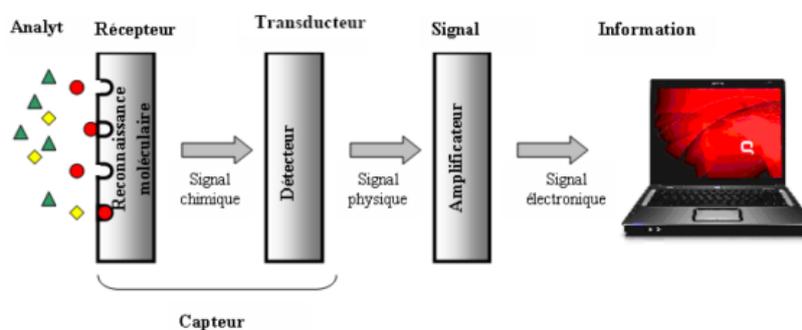


Figure II.5 : Principe de fonctionnement d'un biocapteur [24]

II.2.1.3. Description du biocapteur

II.2.1.3.1. Biorécepteur

L'utilisation de matériel biologique (biocapteurs) permet la reconnaissance d'entités biologiques nombreuses. Les fonctions de reconnaissance des biomolécules sont mises à profit pour la détection d'entités biologiques ou chimiques dans des applications médicales mais aussi environnementales [25].

Le biorécepteur correspond à tout composé biologique immobilisé sur un substrat qui reconnaît de manière spécifique l'analyte recherché. Les composés biologiques fixés peuvent être séparés en deux catégories : ceux fixant simplement l'analyte sans modification et ceux ayant une activité catalytique. L'étape de reconnaissance peut alors révéler soit un événement statique grâce aux biorécepteurs d'affinité soit un événement dynamique au travers des biorécepteurs métaboliques.

Avec les progrès de la chimie et de la biochimie, une autre catégorie peut maintenant être intégrée : les biorécepteurs biomimétiques (figure II.6).

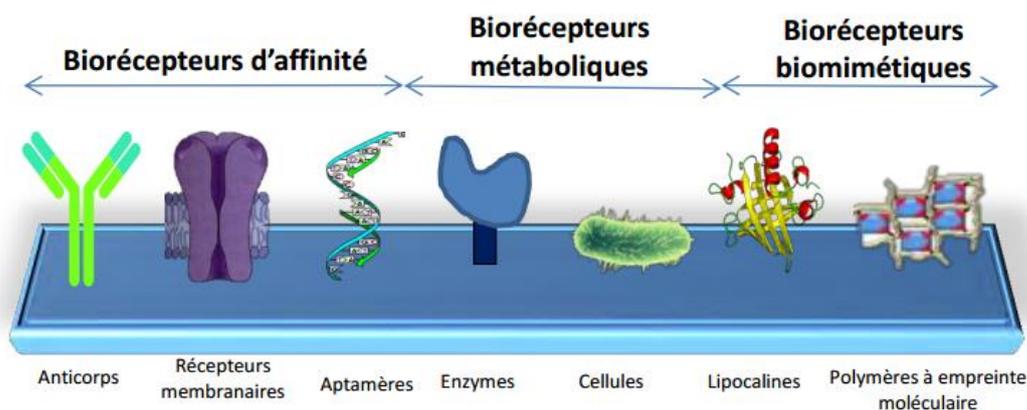


Figure II.6 : Représentation des différents types de biorécepteur [26]

II.2.1.3.2. Transducteur

Le transducteur représente l'élément physique du biocapteur. Il sert à exploiter la modification biochimique issue d'une interaction entre un analyte et le biorécepteur pour le transformer en un signal électrique. Suivant le type de modification biochimique, on choisira le type de transducteur approprié pour exploiter au mieux l'effet créé par le biorécepteur en présence de l'espèce cible et obtenir un signal sensible, facilement exploitable avec un seuil de détection plus bas en améliorant les performances du biocapteur [27].

Il existe plusieurs types de transducteur tels qu'entre autres les transducteurs électrochimiques où un changement chimique est mesuré en tant que paramètre d'entrée et est converti à la sortie en un signal électrique variable en fonction de la grandeur à mesurer [28].

Les transducteurs impédimétriques, quant à eux, combinent à la fois l'analyse des propriétés résistives et capacitives des matériaux et sont basés sur la perturbation d'un système à l'équilibre par une faible amplitude de signal d'excitation sinusoïdal [29].

Transducteurs de variation thermique reposent sur la transformation d'un signal biochimique correspondant à la réaction entre le biorécepteur et la molécule cible en un signal thermique. Le composé biologique immobilisé est relié à un microcalorimètre ou à une résistance thermique capable de mesurer les changements de température liés à la réaction [30].

Les transducteurs acoustiques sont des dispositifs gravimétriques qui mesurent la masse d'un échantillon déposé sur la surface d'un matériau par l'intermédiaire de la fréquence de résonance caractéristique [31].

II.2.2. Biocapteurs enzymatiques

II.2.2.1. Les enzymes

Les enzymes sont des catalyseurs biologiques, des protéines globulaires composées d'un nombre élevé d'acides aminés présentes dans les cellules de tous les êtres vivants. Elles jouent un rôle très important dans la catalyse des réactions se déroulant au sein des cellules ; en permettant d'augmenter la vitesse d'une réaction jusqu'à dix millions de fois sans être consommées ou altérées.

Dans le cas du biocapteur, les enzymes jouent un rôle très important dans la catalyse des réactions se déroulant au sein de la couche chimio sélective. Leurs propriétés fondamentales et leurs spécificités les rendent bien adaptées à la conception de biocapteurs sélectifs [32]. Elles sont constituées de plusieurs acides α -aminés de la série L unis entre eux par une liaison formée par condensation entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement amine d'un autre acide aminé afin de former une liaison amide. Les enzymes sont donc des polypeptides de masses moléculaires élevées entre 10 à 1 000 kDa (kilo Dalton) [33].

Il existe six principaux groupes d'enzymes qui sont classées en fonction du type de réaction qu'elles catalysent : Les oxydoréductases, les hydrolases, les transférases, les lyases, les isomérases, les ligases [34].

II.2.2.2. Définition des biocapteurs enzymatiques

Historiquement, les enzymes ont été les premières molécules de reconnaissance intégrées dans des biocapteurs et restent, de nos jours, les bases de la construction de nombreux biocapteurs pour des applications très variées. On peut considérer un biocapteur enzymatique comme la combinaison de tout type de transducteur avec une fine couche enzymatique destinée en général à mesurer la concentration d'un substrat. La réaction enzymatique assure la transformation du substrat en produit de réaction détectable par le transducteur.

La sensibilité et la sélectivité du biocapteur dépendent de l'affinité du composant biologique pour le substrat mais également des propriétés physico-chimiques du transducteur [35]. La représentation schématique d'un capteur enzymatique est donnée par la figure II.7.

En résumé, les différentes étapes mises en jeu au cours de fonctionnement du capteur enzymatique sont :

- 1- Transport du substrat de la solution vers la couche enzymatique.
- 2- Diffusion du substrat dans cette couche, accompagnée de la transformation enzymatique du substrat en produit de réaction.
- 3- Migration du produit vers le transducteur.

- 4- Conversion de la concentration du produit à cette interface, par le transducteur, en signal électrique [5].

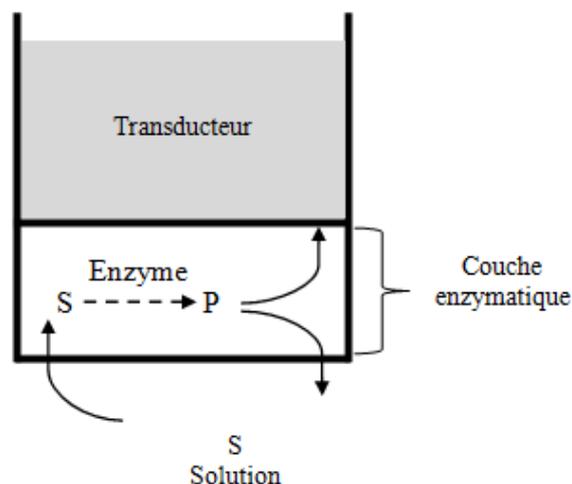


Figure II.7 : La diffusion du substrat S et du produit P dans une couche enzymatique [1]

II.2.2.3. Biocapteur enzymatique de glucose

II.2.2.3.1. Mécanismes d'oxydation enzymatique du glucose

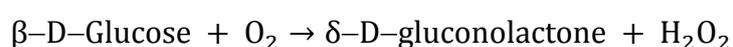
Les capteurs enzymatiques de glucose dominent l'industrie des biocapteurs, ceci a été accentué par le développement sans cesse croissant de l'autotest et de surveillance de la glycémie [16].

Depuis le début et jusqu'à maintenant, l'enzyme Glucose Oxydase (GOX) est la composante catalytique principale la plus étudiée et utilisée dans les capteurs enzymatiques. Elle a été décrite comme une enzyme « idéale » pour l'oxydation du glucose, en raison de sa sélectivité relativement élevée, de sa sensibilité et de sa stabilité par rapport à d'autres matériaux enzymatiques [36,37].

L'élément clé de cette grande molécule de protéine est le centre redox, qui est la FAD (Flavine Adénine Dinucléotide). Le groupe de flavine est réduit par interaction avec le glucose, en produisant comme sous-produit d'oxydoréduction la glucolactone ($C_6H_{10}O_6$), conformément à l'équation :



L'immobilisation de la glucose-oxydase permet de travailler à des températures plus élevées, de l'ordre de 55°C. La glucose-oxydase catalyse l'oxydation du β -D-Glucose par le dioxygène en δ -D-gluconolactone selon la réaction :



En présence d'eau, le δ -D-gluconolactone se transforme en acide gluconique. C'est la coenzyme flavine adénine dinucléotide (FAD) liée à l'enzyme qui est impliquée dans la réaction d'oxydoréduction. La figure II.8 permet de mieux se rendre compte de l'action du cofacteur FAD de l'enzyme.

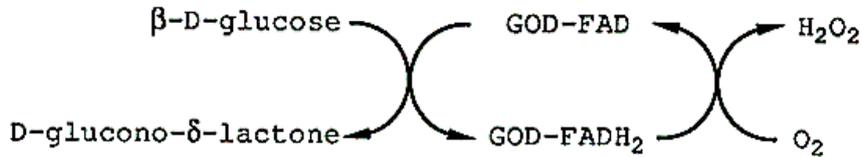


Figure II.8 : Représentation schématique de la catalyse du glucose

Comme le centre actif FAD est profondément enfoui dans l'enzyme, son oxydoréduction est un facteur limitant majeur. Trois approches ont été adoptées afin d'oxyder le centre réduit FADH₂ et ainsi régénérer la FAD : soit catalytiquement par la réduction naturelle de l'oxygène présent, soit en le faisant réagir avec un médiateur, soit enfin en l'oxydant directement via l'électrode.

Les capteurs de glucose enzymatiques sont ainsi distingués en fonction du mécanisme de régénération du centre actif ; ceci est résumé dans la figure II.9 [38,39].

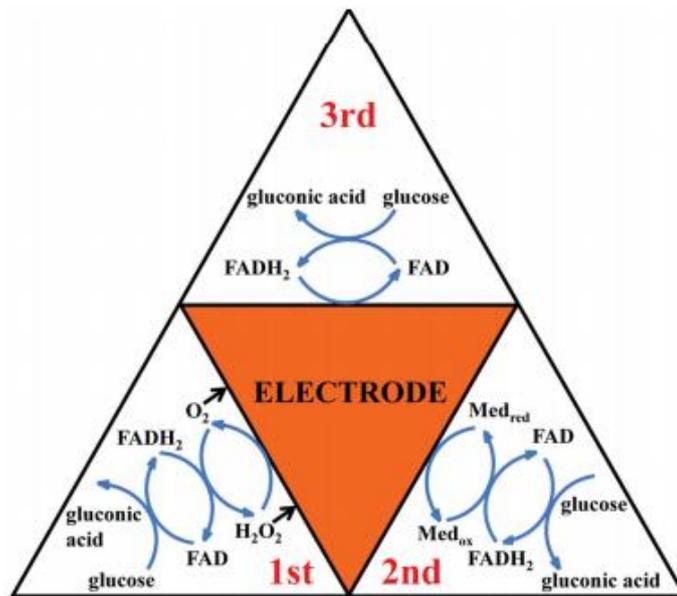


Figure II.9 : Résumé des mécanismes d'oxydation enzymatique du glucose, présentés comme des capteurs de première, deuxième et troisième générations [39]

II.2.2.3.2. Glucomètre

Le glucomètre est un petit appareil portable qui permet de déterminer la glycémie d'un patient à partir de l'analyse d'une gouttelette de son sang. Le lecteur de glycémie permet,

notamment aux patients diabétiques de type 1 (anciennement appelés diabétiques insulino-dépendants), de contrôler plusieurs fois par jour leur maladie et d'adapter en conséquence les doses d'insuline qu'ils doivent s'injecter.

Aujourd'hui, la plupart des glucomètres utilisent une méthode électrochimique. Tout d'abord, les bandes de test contiennent un capillaire qui aspire la quantité de sang nécessaire à la mesure. Ensuite, le glucose dans ce sang réagit avec une électrode enzymatique (petit transducteur chimique qui combine une procédure électrochimique avec une activité d'enzyme immobilisée) qui contient du glucose oxydase. L'enzyme est alors réoxydée avec un réactif intermédiaire comme l'ion Ferricyanure $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, cet ion est réoxydé par une réaction au niveau de l'électrode, ce qui va générer un courant électrique [40,41].



Figure II.10 : Mesure de la glycémie capillaire effectuée par un glucomètre portable qui analyse une goutte de sang

II.2.2.3.3. Capteur de glucose en continu

Ce système repose sur la mesure en continu de la concentration en glucose couplée à l'administration continue, mais variable, d'insuline en fonction des besoins. Les études dans ce domaine concernent donc essentiellement les patients diabétiques de type 1, puisque ces derniers ne sécrètent plus d'insuline, ce qui représente un modèle plus pur.

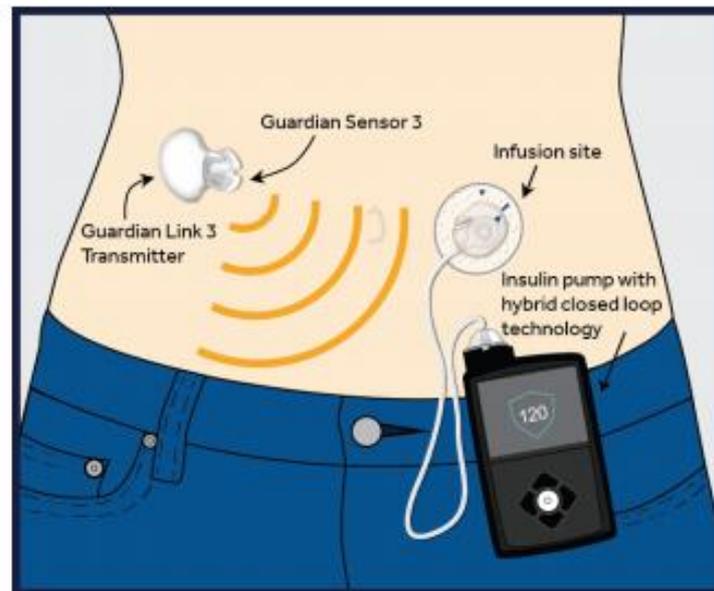


Figure II.11 : Le pancréas artificiel

Sur le plan technique, ce système repose sur :

- La mesure continue du glucose sous-cutané;
- L'utilisation automatique d'un algorithme;
- L'adaptation de la perfusion continue d'insuline à l'aide de pompe.

Ce pancréas artificiel devrait permettre également d'avertir le patient à l'aide d'alarmes [42].

Malgré une domination de l'industrie des capteurs de glucose par les systèmes enzymatiques, ces derniers ont un certain nombre de failles :

- Souffrent d'une dépendance élevée à l'oxygène, et sont donc inadaptés pour des analyses pratiques et fiables ;
- Leur capacité de détection est fortement influencée par la présence d'autres interférents électroactifs toujours courants dans les échantillons sanguins réels ;
- Les problèmes les plus courants et les plus graves sont : une reproductibilité insuffisante et une stabilité à court terme. Ce problème de stabilité qui caractérise les systèmes enzymatiques entrave fortement leur développement et leur plus large application ;
- Des coûts de fabrication plus élevés et la courte durée de vie de ces capteurs les rendent moins fiables [43–45].

Compte tenu de ces défauts, le développement de nouveaux capteurs non enzymatiques de glucose est important même si les capteurs enzymatiques disponibles dans le commerce resteront largement utilisés [39].

II.2.2.4. Avantages et inconvénients des biocapteurs enzymatiques

Chaque type de biocapteur enzymatique comporte à la fois des points forts et des points faibles. Le manque de stabilité durable dans le temps et la difficulté de fabrication sont les problèmes les plus souvent cités [32].

Les enzymes constituant ces biocapteurs possèdent de nombreux avantages comme la reproductibilité des lots, des caractéristiques et une durée de vie connue [46]. Cependant, elles ne présentent pas seulement des avantages. En effet, leur coût est très élevé et leur solubilité est limitée dans les solvants organiques.

De plus, elles présentent une dépendance vis-à-vis d'un cofacteur ou coenzyme et leur grande spécificité limite leur champ d'application. Enfin elles montrent une instabilité importante même dans des conditions dites douces (dénaturation notamment vis-à-vis de la température, hydrolyse en présence d'acides, bases ou protéases, etc.) [35].

II.3. Capteurs non-enzymatiques

II.3.1. Définition des capteurs non-enzymatiques

Une grande attention a été accordée à l'élaboration de capteurs non-enzymatiques basés sur des métaux nobles ou de transition. Ces capteurs présentent de nombreux avantages tels qu'une préparation et un fonctionnement simples, une bonne reproductibilité, une endurance améliorée, une plus grande durée de vie, une sélectivité, une sensibilité supérieure et un coût moindre, qui surmontent les inconvénients des capteurs à base d'enzymes tels qu'une immobilisation restreinte et une inactivation facile [47-49].

II.3.2. Domaines d'application des capteurs non-enzymatiques

II.3.2.1. Domaine environnementale

II.3.2.1.1. Détection non-enzymatique des pesticides

L'utilisation des pesticides a augmenté ces dernières années en raison de la croissance démographique et de l'urbanisation croissante. L'application constante de ces derniers a entraîné une contamination de l'environnement et des produits agricoles, ce qui a causé de graves problèmes de santé humaine. Par conséquent, la détection et la quantification des pesticides par des méthodes sensibles et sélectives sont hautement nécessaires dans la gestion de la sécurité alimentaire. Les méthodes de détection traditionnelles ne permettent pas une

détection très sensible, sélective et sur place, ce qui limite leur application. Les capteurs non enzymatiques surmontent les limites actuelles des méthodes de détection enzymatique et offrent un grand potentiel pour des tests de détection efficaces, hautement sensibles et peu coûteux utilisant des dispositifs intelligents et miniaturisés [50].

Raymundo-Pereira et al. ont fabriqué des capteurs non enzymatiques portables et flexibles pour la détection multiplexée sélective et sensible des pesticides (carbendazime, diuron, paraquat et fenitrothion) dans les échantillons d'aliments [51].

Gu et al. ont fabriqué un capteur non enzymatique de pesticide ultra-sensible à base d'une électrode de carbone vitreux (GCE) modifié par de l'oxyde de cuivre mésoporeux (CuOx@mC) qui a montré une bonne reproductibilité, une bonne stabilité et une excellente capacité anti-interférence. En outre, ce capteur a été appliqué pour détecter le glyphosate dans des échantillons de fruits réels et a donné des résultats satisfaisants [52].

La détection des pesticides dans les eaux souterraines est devenue un domaine de recherche très important et crucial en raison de l'expansion rapide de l'agriculture et des lois strictes de protection de l'environnement. C'est pourquoi *Tian et al.* ont fabriqué un nanocomposite hybride CuO-TiO₂ sur une électrode de carbone vitreux pour la détection sensible et sélective du parathion de méthyle qui est une sorte de pesticides organophosphorés typiques.

Récemment, les matériaux à l'échelle nanométrique ont été largement utilisés pour modifier les électrodes en raison de leur grande surface spécifique, de leur petite taille, de leur structure poreuse uniforme et de leur capacité de charge élevée.

Wang et al. ont mis au point un nouveau capteur non enzymatique à base d'oxyde de cobalt (II) (CoO), décoré d'oxyde de graphène réduit (rGO) pour la détection des pesticides carbofuran (CBF) et carbaryl (CBR) dans les fruits et légumes. Deux pics voltamétriques à impulsions différentielles bien définis et séparés pour le CBF et le CBR ont été obtenus avec une solution mixte, rendant possible la détection simultanée des deux pesticides carbamates [53, 54].

II.3.2.1.2. Détection non-enzymatique des métaux lourds

Au cours des dernières décennies, les contaminations par les ions de métaux lourds ont nui à l'environnement, à la sécurité alimentaire et à la santé humaine. Le lessivage des métaux lourds vers les sources d'eau à partir des effluents industriels, peuvent pénétrer dans les chaînes aquatiques et alimentaires des humains et des animaux à partir de diverses sources anthropiques.

Leur détection est devenue un domaine de recherche intensif. Des instruments d'analyse en laboratoire et des capteurs innovants comme le nez électronique, la langue électronique et

les capteurs bio/chimiques ont de plus en plus émergé pour répondre à la demande de mesures législatives en matière de contrôle de la pollution environnementale et d'alerte précoce. Ces technologies en évolution et ces développements, en particulier dans le domaine des nanotechnologies et des capteurs, sont devenus des facteurs clés dans la détection des métaux lourds [55].

Un capteur électrochimique non enzymatique sensible et peu coûteux basé sur une couche organique d'EDTA-NQS formée à la surface d'une électrode de carbone vitreux (GCE) a été fabriqué pour la première fois par l'équipe de *Toghan*, pour la détection électrochimique des ions de métaux lourds. Les résultats expérimentaux ont confirmé que ce nouveau capteur présentait des performances analytiques supérieures pour la détection simultanée de traces de métaux lourds, même en présence de certaines espèces interférentes. Finalement, le capteur mis au point a été appliqué avec succès pour détecter les contaminants dans divers échantillons cosmétiques [56].

Lee et al. ont également signalé une évaluation analytique d'une électrode nano-composite d'oxyde de fer (Fe_2O_3)/graphène utilisée en combinaison avec du bismuth plaqué in situ (Bi) fonctionnant comme capteur électrochimique pour la détermination des traces Zn^{2+} , Cd^{2+} et Pb^{2+} . En raison de l'effet de synergie entre le graphène et les nanoparticules de Fe_2O_3 , l'électrode modifiée a montré une activité catalytique électrochimique améliorée, une sensibilité élevée aux traces d'ions de métaux lourds [57].

En outre, *Wu et al.* ont fabriqué un capteur de nanoparticules de Fe_3O_4 /nanotubes de carbone à parois multiples fluorées à faible coût pour la détection électrochimique sensible, sélective et simultanée de plusieurs métaux lourds dans l'environnement et les aliments. Le capteur présentait d'excellentes performances en matière de sélectivité, de récupération, de stabilité et de reproductibilité. Ce capteur offre une stratégie prometteuse pour surveiller de multiples cibles dans l'environnement et les aliments [58].

Wang et al. ont mis au point une nouvelle méthode de détection électrochimique ratiométrique pour la détection simultanée de trois principaux polluants ioniques des métaux lourds (Cd^{2+} , Pb^{2+} et Cu^{2+}). La plateforme de détection a été construite par un composite d'acide ferrocénecarboxylique fonctionnalisé sur une structure métallique organique, ce qui est bénéfique pour l'adsorption, la préconcentration et la détection simultanée, sensible des ions de métaux lourds, Cd^{2+} , Pb^{2+} et Cu^{2+} [59].

II.3.2.2. Domaine médicale

II.3.2.2.1. Détection non-enzymatique de l'acide ascorbique

L'acide ascorbique ou la vitamine C (AA) est un antioxydant hydrosoluble essentiel à la vie qui aide à protéger le corps contre le stress oxydatif et est abondamment disponible dans les fruits, les légumes et les animaux [60].

La concentration de référence standard de l'AA dans le corps humain se situe entre 0,6 et 2 mg/dl [61], une consommation excessive d'acide ascorbique peut entraîner des effets secondaires tels que la polyurie, la diarrhée, l'exanthème, les calculs d'acide urique, et les maladies squelettiques.

Par conséquent, il est important pour les soins de santé et la qualité des aliments d'établir une méthode simple, rapide, sensible et précise pour déterminer l'acide ascorbique [62].

Compte tenu des limites associées aux capteurs enzymatiques, des tentatives ont été faites pour fabriquer des capteurs d'acide ascorbique sans incorporer d'enzymes.

L'avancement de la technologie des nanomatériaux au cours des dernières décennies a entraîné une augmentation des résultats de la recherche dans de nombreux domaines d'application. La mise en œuvre de nanomatériaux dans les technologies de bio-détection a permis d'améliorer les performances des capteurs, ce qui inclut une sensibilité élevée, la sélectivité, la stabilité et la reproductibilité des capteurs disponibles sur le marché.

De nombreux nanomatériaux, tels que les métaux nobles / nanoparticules métalliques, les métaux de transition / leurs oxydes et hydroxydes, les polymères conducteurs et les nanocomposites de carbone ont été utilisés pour la détection des AA dans différentes conditions expérimentales [63].

Plusieurs électrodes modifiées de nanoparticules de métaux nobles ont été utilisées pour la détermination de l'AA à un plus faible potentiel et avec une spécificité raisonnable. C'est parce que les interfaces électrochimiques modifiées par nanoparticules métalliques fournissent une surface plus électrochimiquement active, accélèrent le taux de transfert des électrons et ainsi conduisent à une réponse rapide du courant et une sensibilité élevée de détection et réduisent la surtension requise pour les réactions électrochimiques.

En particulier, les nanoparticules Pt ont suscité un intérêt croissant pour la fabrication des biocapteurs car elles peuvent faciliter un transfert d'électrons rapide avec des caractéristiques de transport de masse supérieures [64,65]. Des nanoparticules de Pt nanostructurées et des électrodes modifiées ont été appliquées avec succès pour la détection de l'acide ascorbique [66,67].

Un nouveau capteur d'acide ascorbique non enzymatique a été fabriqué sur la base d'une électrode de carbone vitreux modifiée avec un matériau hybride ZnO nanorods-AuNP [68].

L'électrode modifiée a présenté une activité catalytique élevée et une bonne sélectivité pour l'évaluation de l'AA.

Dans une autre étude, *Lee et al.* ont présenté un capteur d'acide ascorbique non enzymatique basé sur l'électrooxydation d'acide ascorbique d'un GCE modifié avec des nanoparticules Au-Ru [69].

Huang et al. ont synthétisé un électrocatalyseur sensible pour l'oxydation d'AA à base de nanofibres de carbone décorées avec des nanoparticules de Pd (Pd/CNF) [70]. L'électrode modifiée possédait une activité catalytique élevée envers AA et a été appliquée pour l'analyse réelle de l'échantillon. De plus, des nanoparticules bimétalliques de PdNi supportées sur le noir de carbone (PdNi/C) pour la détection sensible de l'AA, ont été rapportées par *Zhang et al.* [71].

II.3.2.2.2. Détection non-enzymatique du paracétamol

Parmi les différentes classes de médicaments, les analgésiques contribuent aux usages appropriés en raison de leur activité de réduction de la fièvre et de la douleur. Le paracétamol occupe une place unique parmi les analgésiques. C'est un composant efficace de divers produits médicamenteux analgésiques [72].

Cependant les surdoses de paracétamol produisent l'accumulation de métabolites toxiques qui peuvent causer une hépatotoxicité et une néphrotoxicité graves et parfois mortelles. Par conséquent, il est très important de développer une procédure simple, rapide, sensible et précise pour le diagnostic de surdose de paracétamol.

Récemment, les techniques électrochimiques ont reçu une attention considérable pour la détection du paracétamol en raison de leurs mérites de haute sélectivité, simple procédure de prétraitement, peu de temps d'analyse et le faible coût.

Malgré ces progrès, la construction de capteurs électrochimiques non enzymatiques hautement sélectifs, sensibles et stables pour la détermination du paracétamol demeure un grand défi [73].

Les électrodes modifiées par nanomatériaux ont été utilisées pour des études électrochimiques du paracétamol en raison de leurs caractéristiques inhabituelles, par exemple, des électrodes en graphite pyrolytique modifiées par des nanotubes de carbone, des électrodes en oxyde d'indium et d'étain modifiés par nanoparticules d'or, un composite de nanotubes de carbone polyaniline à parois multiples, des films de nanotubes de carbone-dicétyl phosphate à paroi unique, des électrodes de carbone vitreux (GCE) modifiées avec nanoparticules de nickel magnétiques revêtues de carbone, GCE modifié C₆₀ et GCE modifié poly (jaune acide 9) -nano-

TiO₂. Ces méthodes ont montré une bonne sensibilité, sélectivité, stabilité et une faible limite de détection en raison des propriétés électroniques et catalytiques uniques des nanomatériaux [74].

Patil et al. ont proposé une méthode électrochimique spécifique, sensible et simple pour la détermination du paracétamol à partir d'une électrode composite. L'électrode a été préparée à l'aide de nanotubes à parois multiples (MWCNTs) et d'une électrode de graphite, auxquelles des nanoparticules de ZnO ont été ajoutées pour étudier le comportement de l'électrode en vue de la détermination du paracétamol [75].

Alanazi et al. ont proposé une autre technologie pour la détermination du paracétamol dans le plasma à l'aide d'un dispositif de détection basé sur des nanoparticules de polymère imprimées (nano-MIPs), moléculairement électroactives comme éléments de reconnaissance. Le capteur a été testé dans des solutions tampons enrichies et des échantillons de plasma, présentant une réponse actuelle proportionnelle à la concentration spécifique de paracétamol, tout en maintenant une sensibilité, une sélectivité et une stabilité élevée [76].

Burçet al. ont également développé une méthode simple, rapide, peu coûteuse et reproductible montrant une bonne précision pour la détermination sélective et sensible du paracétamol en préparant une électrode modifiée à film composite PI-MWCNT [77].

II.3.2.2.3. Détection non-enzymatique des antidiabétiques

Le diabète et ses anomalies sont un problème de santé majeur dans la société moderne. Elle se caractérise par une perturbation de la production d'insuline, entraînant une glycémie élevée et d'autres complications telles que la neuropathie, le dysfonctionnement rénal et la cardiopathie. Les deux catégories de diabète sucré sont le type I (insulino-dépendant) et le type II (non insulino-dépendant). Le diabète de type II est une maladie évolutive et complexe qui est difficile à gérer efficacement à long terme.

La metformine est un médicament antihyperglycémique administré par voie orale utilisé pour traiter le diabète de type II. Par conséquent, plusieurs capteurs basés sur une électrode en pâte de carbone modifiée avec différents modificateurs pour la détection de la metformine ont été rapportés :

Dehdashtian et al. ont développé un nouveau capteur simple, sélectif et robuste conçu en incorporant un matériau de silice mésoporeuse de taille nanométrique fonctionnalisé par l'ion cuivre (SBA-15-Cu (II)) dans l'électrode en pâte de carbone (CPE) pour la détermination électrochimique de la metformine (MET). Le capteur fabriqué a montré une excellente

sensibilité, une large plage linéaire, une limite de détection basse, une stabilité et une reproductibilité favorables [78].

Bagher Gholivand et al. ont également préparé et utilisé une électrode en pâte de carbone modifiée avec Fe-Cu/TiO₂ pour la détermination de bas niveau de metformine (MET) Le capteur proposé présentait une sensibilité élevée, une bonne sélectivité et a été appliqué avec succès pour la détermination de la MET dans des échantillons réels tels que l'urine humaine et formulations pharmaceutiques [79].

Le nanocomposite γ -Fe₂O₃@ HAp/Cu(II) a été introduit par *Mirzajani et al.* comme modificateur de l'électrode en pâte de carbone pour la construction d'un capteur électrochimique sélectif et robuste pour la détection de MET dans les échantillons [80].

Dans la plupart des cas, les patients atteints de diabète de type 2 ne peuvent pas atteindre un indice glycémique adéquat en prenant un seul médicament antidiabétique oral.

En effet plusieurs médicaments peuvent être appliqués pour approcher le taux de sucre dans le sang prévu. Par conséquent, dans ces cas, deux médicaments à base de sulfonylurée, dont le gliclazide et le glibenclamide, sont prescrits. Chaque médicament mentionné peut être utilisé séparément, cependant, certaines formulations contiennent les deux médicaments.

Un exemple de capteur sensible pour la détection voltampérométrique du gliclazide et du glibenclamide a été rapporté par *Pourtaheri et al.* qui ont conçu une nouvelle modification de l'électrode en pâte de carbone (CPE) par des nanoparticules de ZnIn₂S₄ (ZIS) et un liquide ionique. Une sensibilité élevée aux analytes a été trouvée pour ce capteur électrochimique avec une reproductibilité acceptable en raison de la forte activité synergique des nanoparticules de ZnIn₂S₄ (grande surface et bonne conductivité électrique de la morphologie en forme de fleur) et du liquide ionique (bonne conductivité électrique) [81].

II.3.2.2.4. Détection non-enzymatique des antihypertenseurs

L'hypertension augmente le risque de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, est communément appelée 'maladie tueuse silencieuse' et considérée comme l'un des principaux facteurs de risque de décès prématuré et d'invalidité dans le monde [82].

Le comportement voltampérométrique du médicament antihypertenseur trandolapril (TRD) a été étudié par *Bilge et al.* sur une électrode en carbone vitreux (GCE) modifiée par des sphères de carbone dopées au charbon/azote (c-char/NCS). Le nouveau capteur électrochimique non enzymatique a été facilement appliqué pour la détermination de TRD en utilisant diverses structures de carbone produites à partir d'urée et de filtre de parties de cigarettes [83].

Le bésylate d'amlodipine (AML) et l'hydrochlorothiazide (HCTZ) sont des médicaments antihypertenseurs utilisés en association pour le traitement de l'hypertension artérielle. Une électrode composite à base de graphite et de polycaprolactone a été développée par *VazFragoso et al.* pour la détermination des antihypertenseurs. L'électrode proposée a été appliquée avec succès pour les déterminations de l'amlodipine (AML) ou de l'hydrochlorothiazide (HCTZ) dans les comprimés et pour les déterminations simultanées de la AML et de l'HCTZ dans des échantillons d'urine synthétiques, en utilisant la voltampérométrie différentielle d'impulsion (DPV) [84].

II.3.2.2.5. Détection non-enzymatique des antihistaminiques

La cétirizine (CTR) est un médicament antihistaminique qui réduit l'histamine, une substance chimique naturelle dans l'organisme. L'histamine peut produire des symptômes tels que des éternuements, des démangeaisons, des yeux larmoyants et un écoulement nasal. La cétirizine a moins de capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et a moins d'effet sur le système nerveux central. La demi-vie moyenne du chlorhydrate de cétirizine est de 8 heures.

Kudchi et al. ont développé une méthode de détection voltammétrique de niveau nano pour l'analyse électrochimique de la cétirizine sur un capteur de pâte de carbone modifiée par une nano-argile. De bonnes récupérations de CTR dans des échantillons biologiques et pharmaceutiques montrent l'applicabilité de la technique proposée [85].

Yaragatti et al. ont également développé un capteur de pâte de carbone adapté à l'oxyde de graphène pour étudier le comportement électrochimique de l'antihistaminique «cétirizine». Le capteur modifié a montré des propriétés améliorées et une sensibilité supérieure pour la détermination de la cétirizine [86].

Dans un autre travail, l'électrooxydation et la détermination du CTR ont été réalisées par *Hosamani et al.* pour étudier son comportement électrochimique en construisant un nouveau

capteur non enzymatique utilisant des nanoparticules de silice. La réponse au processus d'oxydation de la cétirizine était excellente avec une bonne conductivité dans le transfert des électrons impliqués dans le processus d'oxydation. Le mélange homogène de nanoparticules de silice et de poudre de graphite présente un bon temps de réponse, stabilité, sensibilité et reproductibilité [87].

II.4. Capteurs sérigraphiés

II.4.1. Électrodes sérigraphiées (SPEs)

II.4.1.1. Historique

Dans les premières expériences électrochimiques, l'utilisation d'électrodes métalliques solides était une nécessité, mais au fil du temps, l'attention s'est tournée vers la réduction des coûts de fabrication, l'électrochimie étant à la pointe de la technologie et l'attention s'est portée pour l'utilisation de matériaux à base de carbone, avec l'introduction d'approches bon marché telles que les électrodes en pâte de carbone, qui réduisent considérablement les coûts mais peuvent manquer de reproductibilité [88].

L'utilisation d'électrodes sérigraphiées (en anglais Screen-Printed Electrodes (SPEs)), apparues dans les années 1990, a largement contribué dans ce domaine, en raison de leur fiabilité, reproductibilité, production de masse et faible coût. Les SPEs se sont avérés être des dispositifs ductiles, appropriés pour être dessinés dans différentes formes, pour être faits de différents matériaux, et adaptés pour être modifiés avec une variété d'éléments biologiques tels que des enzymes, des anticorps, de l'ADN, des éléments de reconnaissance synthétiques et autres [89].

Les électrodes sérigraphiées (SPEs) à base d'encres de carbone, d'or, de platine, d'argent ou de nanotubes de carbone sont des bandes innovantes fabriquées pour l'analyse électrochimique dans les domaines environnemental, clinique ou agroalimentaire [90]. Dans ces SPE l'ensemble du système d'électrodes, y compris l'électrode de référence, la contre électrode et l'électrode de travail sont déposées par une technique similaire à une imprimante à jet d'encre sur la même surface de substrat, des contacts électriques sont également déposés ainsi qu'un film protecteur permettant de les isoler de la solution électrolytique (photo de gauche en figure II.12). Le résultat est un dispositif très compact en comparaison avec un système classique à 3 électrodes de laboratoire comme illustré par la photo de droite en figure II.12.



Figure II.12 : Photo d'une SPE (gauche) et comparatif d'encombrement entre un système classique à 3 électrodes et une SPE (droite) [91]

II.4.1.2. Fabrication

Les SPEs ont été fabriqués en interne avec un pochoir (une technique d'impression) approprié en utilisant une machine de sérigraphie DEK 248 (DEK, Weymouth, U.K.). Ces électrodes ont été largement utilisées dans des études antérieures pour leur fabrication, tout d'abord, une formulation d'encre carbone-graphite (code produit C2000802P2; Gwent Electronic Materials Ltd., U.K.) a été sérigraphiée sur un film flexible en polyester (Autostat, 250 μm d'épaisseur) [92].

Cette couche a été durcie dans un four à ventilateur à 60 °C pendant 30 minutes. Ensuite, une électrode de référence argent / chlorure d'argent (40:60) a été appliquée par sérigraphie d'une pâte Ag / AgCl (code produit: C2040308P2; Gwent Electronic Materials Ltd, U.K.) sur le substrat en plastique. Cette couche a été à nouveau durcie dans un four à ventilateur à 60 °C pendant 30 minutes. Enfin, une encre en pâte diélectrique (code produit: D2070423P5; Gwent Electronic Materials Ltd, UK) a été imprimée pour couvrir les connexions et définir l'électrode de travail en graphite de 3 mm de diamètre. Après durcissement à 60 °C pendant 30 min, l'électrode sérigraphiée est prête à l'emploi [93-96].

II.4.1.3. Différents types d'électrodes sérigraphiées

II.4.1.3.1. Electrodes sérigraphiées en carbone

Ces électrodes sérigraphiées (SPEs) à faible coût sont adaptées à une utilisation dans les laboratoires comme plate-forme pour la recherche sur les biocapteurs. Fabriquées à l'aide de la même technologie que celle de la plupart des capteurs de glycémie, le modèle d'électrode comprend une électrode de travail en carbone, une contre-électrode en carbone et une électrode de référence (Ag / AgCl) [97].

II.4.1.3.2. Électrodes sérigraphiées en céramique

Ces électrodes sérigraphiées robustes, fabriquées sur un substrat en céramique, sont idéales pour effectuer des expériences électrochimiques à des températures élevées ou dans des électrolytes non aqueux. Les électrodes de travail et les contre-électrodes sont en platine ou en or. L'électrode de référence intégrée, peut-être (Ag / AgCl) [98].

II.4.1.4. Les performances

L'utilisation des SPEs a grandement simplifié le développement des méthodes électro-analytiques en raison de leur fonctionnalité, de leur sensibilité et de leur polyvalence.

Les électrodes sérigraphiées présentent toutes les principales caractéristiques de performance du capteur :

- Faciles à utiliser ;
- Rapides, bon marché, fiables et polyvalents ;
- Permettent de réaliser un grand nombre d'expériences avec de faibles volumes de réactif ou d'échantillon et sans prétraitement ni maintenance d'électrodes ;
- Permettent les mesures d'impédance ou de conductivité [99,100].

II.4.2. Capteurs sérigraphiés pour la surveillance environnementale et médicale

II.4.2.1. Capteurs sérigraphiés pour les tests de qualité de l'eau

La définition la plus courante de la qualité de l'eau est la suivante : 'elle s'agit des caractéristiques physiques, chimiques et biologiques de l'eau' [101,102]. La qualité de l'eau est une mesure de l'état de l'eau par rapport aux besoins d'une ou plusieurs espèces biotiques et / ou à tout besoin ou objectif humain [103, 104].

Les paramètres qui sont fréquemment échantillonnés ou surveillés pour la qualité de l'eau comprennent la température, l'oxygène dissous, le pH, la conductivité, l'ORP (potentiel d'oxydoréduction) et la turbidité [105].

Il existe un besoin croissant de capteurs fiables pour surveiller la variation du pH dans des environnements difficiles. Le concept de sérigraphie est intéressant car il peut simplifier les composants de détection électroniques pour les tests sur le terrain et remplacer l'électrode de verre traditionnelle qui nécessite un réétalonnage fréquent et est instable avec des capteurs de pH contiennent une seule électrode (avec à la fois la référence et l'électrode de mesure) ont été tentés d'être imprimés sur la base de ce concept [106].

Des capteurs sérigraphiés modifiés avec différents modificateurs tels que CeO₂ [107], nitrosophényl et ferrocényl [108], iridium et l'oxyde de ruthénium [109] ont été fabriqués pour surveiller la variation du pH.

II.4.2.2. Capteurs sérigraphiés pour la détection de composés organiques

La détermination rapide in situ des composés phénoliques est un enjeu environnemental important car la plupart des composés phénoliques peuvent facilement pénétrer la peau par absorption et peuvent être facilement absorbés par le tractus gastro-intestinal des humains. Une fois dans le système, ils subissent un métabolisme et se transforment en diverses formes intermédiaires réactives, en particulier des fragments quinone, qui peuvent facilement former des liaisons covalentes avec des protéines, ce qui leur permet d'exercer des effets toxiques sur les humains [110].

Les composés phénoliques sont un groupe de petites molécules caractérisées par leurs structures ayant au moins une unité phénol [111]. Les chlorophénols, aminophénols, chlorocatéchols, nitrophénols, méthylphénols et autres composés phénoliques ont tous été caractérisés comme exerçant une influence toxique sur l'homme [112].

Même si les méthodes standardisées permettent d'obtenir des résultats précis pour une large gamme de composés phénoliques, les approches conventionnelles prennent beaucoup de temps et sont coûteuses. De plus, ils nécessitent de grands volumes de solvants organiques toxiques tels que le chlorure de méthylène, l'acétone et le méthanol. Par conséquent, il existe une demande pour le développement de méthodes fiables, portables, sensibles, simples et rentables pour la détection rapide des composés phénoliques [113].

Des capteurs électrochimiques basés sur des électrodes sérigraphiées modifiées avec du carbone [114], de la laccase [115], du poly (3,4-éthylènedioxythiophène): poly (styrène sulfonate) (PEDOT: PSS) et cobalt-phtalocyanine (CoPC) [116] ont été utilisés comme outils peu coûteux, simples, sensibles et jetables pour la surveillance in situ des composés phénoliques.

II.4.2.3. Capteurs sérigraphiés pour la détection de métaux lourds

Les ions de métaux lourds sont très préoccupants pour l'environnement, car ils peuvent nuire gravement à la santé humaine, même à de faibles concentrations ; le développement de méthodes de détection simples, rapides et peu coûteuses des métaux lourds est un défi majeur pour les scientifiques.

Cu (II), Hg (II), Pb (II); Cd (II) sont les métaux lourds qui ont été détectés avec une sensibilité améliorée en utilisant du 4-carboxyphényl (4-CP), des feuilles d'oxyde de graphène réduit (rGO) et de composé ligand chélateur tris-thiourée (TTU), du mercure, des modificateurs de bismuth pulvérisés respectivement. Ces modificateurs ont été intégrés à la surface d'électrodes sérigraphiées pour fabriquer des dispositifs portables et jetables, améliorant ainsi leur aptitude à l'analyse sur site [117-120].

II.4.2.4. Capteurs sérigraphiés pour la détection des polluants gazeux

Les véhicules sont un contributeur majeur à la pollution d'air, produisant des quantités importantes d'oxydes d'azote, de monoxyde de carbone et d'autres polluants [121].

De nombreux instruments analytiques, tels que ceux basés sur des réactions de couleur, la luminescence chimique ou l'absorption IR, ont été utilisés pour mesurer les niveaux de concentration des gaz toxiques. En comparaison avec ces instruments, les capteurs de gaz électrochimiques préparés à l'aide d'une méthode de sérigraphie étaient peu coûteux, de construction simple et de petite taille. De tels capteurs de gaz sérigraphiés ont été progressivement appliqués à l'analyse environnementale [106].

Le monoxyde de carbone est un gaz incolore, inodore, insipide et toxique principalement produit par la combustion de combustibles fossiles. Une microstructure d'empilement (LSM / YSZ / Au) basée sur la technologie de sérigraphie a été utilisée pour détecter les niveaux de ce gaz dans des échantillons environnementaux [122].

D'autre part, l'oxyde d'azote est un polluant atmosphérique important produit lors des processus de combustion à haute température. Des films minces d'oxyde d'étain et d'indium sur des électrodes sérigraphiées ont été utilisés pour la détection de ce gaz toxique dans les échantillons d'air [123, 124].

II.4.2.5. Capteurs sérigraphiés pour la surveillance médicale

La capacité de diagnostiquer les maladies et de surveiller la réaction du corps aux traitements est rendue possible par l'amélioration de la qualité de la technologie des biocapteurs. Les progrès de la technologie des capteurs imprimés font partie intégrante des nouveaux dispositifs médicaux qui arrivent sur le marché en plus grand nombre, à des coûts moindres et avec des facteurs de forme améliorés par rapport à ce qui aurait été possible avec les circuits rigides traditionnels et les techniques de fabrication associées.

Les électrodes sérigraphiées (SPEs) d'aujourd'hui peuvent surveiller une variété de biomarqueurs et de paramètres physiologiques tels que la température, la fréquence cardiaque,

le glucose, le lactate, les électrolytes, le calcium, les ions de métaux lourds, l'oxymétrie de pouls (saturation en oxygène du sang) et l'activité électrique dans le cœur (électrocardiographie) et le cerveau (électroencéphalographie). Les sources des biomarqueurs comprennent le sang, la salive et même la sueur [125].

L'une des applications des capteurs sérigraphiés pour la surveillance médicale est dans le cas de la fibrose kystique qui est une maladie génétique, qui provoque un transfert d'ions défectueux à travers les membranes cellulaires épithéliales. L'analyse des taux de chlorure de la sueur chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) est essentielle non seulement pour le diagnostic mais aussi pour le suivi des réponses thérapeutiques aux nouveaux médicaments, en particulier dans le cadre de la pandémie actuelle de COVID-19, le risque d'infection pour les groupes à risque a augmenté, y compris les patients atteints de mucoviscidose. Par conséquent, il existe une forte demande pour une approche ambulatoire facile pour la mesure du chlorure de la sueur. La concentration de chlorure peut être acquise en utilisant un capteur de chlorure sérigraphié, qui peut être utilisé comme appareil portable et convivial [126].

Pour améliorer la sensibilité analytique des capteurs sérigraphiés, la modification de surface avec plusieurs matériaux nanostructurés est une approche courante [127]. Quelques capteurs sérigraphiés ont été utilisés comme outils à faible coût, simples, sensibles et jetables pour la détection des antidiabétiques, antihypertenseurs, antihistaminiques, de la vitamine C (acide ascorbique) et du paracétamol (Acétaminophène), modifiés avec MoWS₂ à structure nanopétale, nanoplaquette MgO, nanocubes d'oxyde de fer Fe₂O₃ NCs, carbone, film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) (PEDOT) électrogénéré, respectivement [128-132].

II.5. Conclusion

Dans ce deuxième chapitre, nous avons essayé, de donner un aperçu général sur les capteurs électrochimiques qui peuvent être devisés d'une façon générale en deux groupes : des capteurs enzymatiques et des capteurs non-enzymatiques. Ce dernier groupe présente de multiples avantages en comparaison avec les capteurs de premier groupe qui sont caractérisés par un manque de stabilité durable dans le temps et aussi par la difficulté de fabrication.

Ensuite, nous avons également défini un type de capteurs appelés capteurs sérigraphiés, arrivant sur le marché en plus grand nombre, à moindre coût, avec des facteurs de forme améliorés et pouvant être modifiés par plusieurs modificateurs.

Grâce aux multiples avantages des capteurs non enzymatiques, nous développerons dans la partie suivante de notre étude un capteur sérigraphié non enzymatique modifié par des nanoparticules de platine (PtNPs/SPE) pour la détection du 4-aminophénol, du paracétamol

ainsi que d'acide ascorbique, et tel que nous le connaissons il n'existe pas d'études antérieures sur le développement de ce genre de capteur.

Références bibliographiques du chapitre II

- [1] A. Sbartai, "Conception et développement de nouveaux microcapteurs chimiques pour la détection des métaux lourds dans les eaux," thèse de doctorat en chimie, en cotutelle entre l'université de BADJI MOKHTAR, ANNABA, et l'université de CLAUDE BERNARD, LYON 1, 2014.
- [2] <https://sitelec.org/cours/dereumaux/mesurdebit.htm>, Consulté le 01/05/2021.
- [3] Z. Derredji, D. Zinet, "Étude et simulation des capteurs chimiques à base de guides optiques," mémoire de master en micro-opto-électronique, université de SAAD DAHLAB, BLIDA, 2017.
- [4] G. Nobiel, "Effet des paramètres de la décharge plasma basse fréquence sur la sensibilité des couches déposées à la présence de la vapeur d'eau," thèse de magister en électronique, université de MENTOURI, CONSTANTINE, 2006.
- [5] I. Hafaid, "Études physico-chimique de capteurs à base de nanomatériaux pour des applications biomédicales," thèse de doctorat en nanomatériau, l'INSA, Lyon, 2009.
- [6] <http://elearning.enp-oran.dz/moodle/mod/resource/view.php?id=5640&redirect=1>, Consulté le 01/05/2021.
- [7] M. Belhadj, "Capteurs et instrumentation," polycopié de cours, université de TAHRI MOHAMED, BECHAR, 2017.
- [8] Y. Sanogo, "Conception et fabrication de capteurs et de leurs technique d'interrogation pour des applications dans les domaines de la santé et de l'environnement," thèse de doctorat en physique, ÉCOLE NORMALE SUPERIEUR, CACHAN, 2012.
- [9] F. Parret, "Méthode d'analyse sélective et quantitative d'un mélange gazeux à partir d'un microcapteur à oxyde métallique nanoparticulaire," thèse de doctorat en conception des circuits microélectroniques et microsystèmes, L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE, TOULOUSE, 2006.
- [10] E. Bouarroudj, "Simulation COMSOL multi physiques d'un capteur de gaz SAW," mémoire de magister en électronique, université de FRERES MENTOURI, CONSTANTINE, 2015.
- [11] L. Barthet, "Contribution à l'évaluation de l'impact sur les écosystèmes de la valorisation de résidus de procédés thermiques en BTP," thèse de doctorat en sciences et techniques du déche, l'INSA, Lyon, 2003.
- [12] N. Valentin, "Construction d'un capteur logiciel pour le contrôle automatique du procédé de coagulation en traitement d'eau potable," thèse de doctorat en contrôle des systèmes, l'UTC, 2000.
- [13] G. Asch, "Les capteurs en instrumentation industrielle," *ED. Dunod*, 5^{ème} édition, 1999.
- [14] N.J. Ronkainen, H.B. Halsall, W.R. Heineman, "Electrochemical biosensors," *Chem.Soc.Rev.*, vol.39, pp.1747–1763, 2010.
- [15] L. Clark, "Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions," *Trans. Am. Soc. Artif. intern. Organs.*, vol.2, no.41, 1956.
- [16] L.C. Clark, C. Lyons, "Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol.102, no.1, pp. 29–45, 1962.
- [17] G. Guilbault, J. Montalvo, "Urea Specific Enzyme Electrode," *J. Amer. Chem. Soc.*, vol.91,no.8, pp. 2164-2165, 1969.
- [18] G. Guilbault, J. Montalvo, "An Improved Urea Specific Enzyme Electrode," *Anal. Lett.*, vol.2, no.5, pp. 283-293, 1969.
- [19] A. Hildebrandt, J. Ribas, R. Bragós, J. L. Marty, M. Tresánchez, S. Lacorte, "Development of a portable biosensor for screening neurotoxic agents in water samples," *Talanta*, vol.75, no.5, pp. 1208–1213, 2008.
- [20] D.P. Nikolelis, G. Raftopoulou, P. Chatzigeorgiou, G.P. Nikoleli, K. Viras, "Optical portable biosensors based on stabilized lipid membrane for the rapid detection of doping materials in human urine," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol.130, no.2, pp. 577–582, 2008.
- [21] C. Tran-Minh, "Les biocapteurs. Principe, construction et applications," thèse de doctorat, université de PARIS, MASSON, 1991.
- [22] E.A.H. Hall, "Biosensors," *Open Univ.Press*, pp. 351, BUCKINGHAM, 1990.
- [23] D. Dupont, "Applications des biocapteurs dans l'industrie agroalimentaire," *Tech. Ing. Agroaliment.*, vol.3, 2005.
- [24] B. Khadro, "Conception et réalisation de biocapteurs pour le suivi de polluants dans les eaux naturelles," thèse de doctorat en chimie, université de LYON 1, 2008.

- [25] A. Bougharouat, "Élaboration d'un capteur pour la détection des composés organiques volatils à base d'une microbalance à quartz," thèse de doctorat en électronique, université de CONSTANTINE 1, 2013.
- [26] A. Montrose, "Développement d'un immunocapteur impédimétrique pour la détection et la quantification d'une sous-population cellulaire : Application au diagnostic précoce des infections," thèse de doctorat en chimie, université de PAUL SABATIER, Toulouse III, 2013.
- [27] N. Comtat, A. Bergel, "Biocapteur : rêve ou réalité industrielle ?" *Biofutur*, vol.171, pp. 33- 36, 1997.
- [28] D.R. Thévenot, K. Toth, R.A. Durst, G.S. Wilson, "Electrochemical biosensors: Recommended definitions and classification," *Anal. Lett.*, vol.34, no.5, pp. 635–659, 2001.
- [29] J.G. Guan, Y.Q. Miao, Q.J. Zhang, "Impedimetric biosensors," *J. Biosci. Bioeng.*, vol.97, no.4, pp. 219-226, 2004.
- [30] K. Ramanathan, B. Danielsson, "Principles and applications of thermal biosensors," *Biosens. Bioelectron.*, vol.16, no.6, pp. 417–423, 2001.
- [31] J.C. Andle, J.F. Vetelino, "Acoustic wave biosensors," *Sens. Actuators, A: Physical*, vol.44, no.3, pp. 167-176, 1994.
- [32] <http://dspace.univmsila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/10334/12.Chapitre%202002.pdf?sequence=5&isAllowed=y#:~:text=1.,la%20concentration%20d'un%20substrat>, Consulté le 09/05/2021.
- [33] H. Jarrar, "Bioélectrodes enzymatiques pour des applications en biocapteurs et en biopiles," thèse de doctorat en chimie, ÉCOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE, MONTPELLIER, 2011.
- [34] M. Bourourou, "Conception de bioélectrodes enzymatiques à base de nanomatériaux dans des piles à combustible et des capteurs," thèse de doctorat en électrochimie, en cotutelle entre l'université GRENOBLE ALPES et l'université de MONASTIR, 2015.
- [35] N. Zehani, "Étude et développement de biocapteurs électrochimiques pour la détection de polluants dans un milieu aqueux," thèse de doctorat en chimie, en cotutelle entre l'université de BADJI MOKHTAR, ANNABA, et l'université de CLAUDE BERNARD, LYON 1, 2015.
- [36] Y. Wang, H. Xu, J. Zhang, G. Li, "Electrochemical sensors for clinic analysis," *Sensors*, vol.8, no.4, pp. 2043–2081, 2008.
- [37] R.R. Adzic, M.W. Hsiao, E.B. Yeager, "Electrochemical oxidation of glucose on single crystal gold surfaces," *J. Electroanal. Chem.*, vol.260, no.2, pp. 475–485, 1989.
- [38] S. Delvarre, N. Witzak, "Biocapteurs électrochimiques pour le dosage du glucose," université de LILLE 1, 2015.
- [39] K.E. Toghill, R.G. Compton, "Electrochemical non-enzymatic glucose sensors: A perspective and an evaluation," *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol.5, no.9, pp. 1246–1301, 2010.
- [40] F. Zerrouki, "Conception et réalisation d'une carte d'acquisition ambulatoire de transmission sans fil et de traitement de signaux biomédicaux," mémoire de magister en électronique, université de MOULOUD MAMMERI, TIZI OUZOU, 2010.
- [41] https://www.diabetes.co.uk/diabetes_care/blood-sugar-level-ranges.html, Consulté le 09/05/2021.
- [42] M. Bakour, N. Bennacer, "Étude et réalisation d'un glucomètre non-invasif connecté et une application de Télédiabète sous Android," mémoire de master en génie biomédical, université de ABOUBAKR BELKAID, TLEMCEN, 2017.
- [43] S. Wu, H. Ju, Y. Liu, "Conductive mesocellular silica-carbon nanocomposite foams for immobilization, direct electrochemistry, and biosensing of proteins," *Adv. Funct. Mater.*, vol.17, no. 4, pp. 585–592, 2007.
- [44] S.J. Bao, C.M. Li, J.F. Zang, X.Q. Cui, Y. Qiao, J. Guo, "New nanostructured TiO₂ for direct electrochemistry and glucose sensor applications," *Adv. Funct. Mater.*, vol.18, no.4, pp. 591–599, 2008.
- [45] G. Wang, X. He, L. Wang, A. Gu, Y. Huang, B. Fang, B. Geng, X. Zhang, "Non-enzymatic electrochemical sensing of glucose," *Microchim Acta*, vol.180, pp. 161–186, 2013.
- [46] Y. Iwasaki, T. Horiuchi, O. Niwa, "Detection of electrochemical enzymatic reactions by surface Plasmon resonance measurement," *Anal. Chem.*, vol.73, no.7, pp. 1595–1598, 2001.
- [47] S. Kailasa, B. Geeta, N. Jayarambabu, R. Kiran KumarReddy, S. Sharma, K. Venkateswara Rao, "Conductive Polyaniline Nanosheets (CPANINS) for a non-enzymatic glucose sensor," *Mater. Lett.*, vol.245, pp. 118–121, 2019.

- [48] H. Yin, T. Zhan, J. Chen, L. Wang, J. Gong, S. Zhao, Z. Ji, Q. Nie, "Polyhedral NiO/C porous composites derived by controlled pyrolysis of Ni-MOF for highly efficient non-enzymatic glucose detection," *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, vol.31, no.5, pp. 4323–4335, 2020.
- [49] L. Zhang, S. Li, Kevin P. O'Halloran, Z. Zhang, M. Huiyuan, X. Wang *et al.*, "A highly sensitive non-enzymatic ascorbic acid electrochemical sensor based on polyoxometalate/Tris(2,2'-bipyridine)ruthenium (II)/chitosan-palladium inorganic-organic self-assembled film," *Coll. Surf. A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol.614, p.126184, 2021.
- [50] M. Majdinasab, M. Daneshi, J.L. Marty, "Recent developments in non-enzymatic (bio) sensors for detection of pesticide residues: Focusing on antibody, aptamer and molecularly imprinted polymer," *Talanta*, vol.232, p.122397, 2021.
- [51] P.A. Raymundo-Pereira, N.O. Gomes, F.M. Shimizu, S.A.S. Machado, O.N. Oliveira, "Selective and sensitive multiplexed detection of pesticides in food samples using wearable, flexible glove-embedded non-enzymatic sensors," *Chem. Eng. J.*, vol.408, 2021.
- [52] C. Gu, Q. Wang, L. Zhang, P. Yang, Y. Xie, J. Fei, "Ultrasensitive non-enzymatic pesticide electrochemical sensor based on HKUST-1-derived copper oxide @ mesoporous carbon composite," *Sensors Actuators B Chem.*, vol.305, p. 127478, 2019.
- [53] X. Tian, L. Liu, Y. Li, C. Yang *et al.*, "Nonenzymatic electrochemical sensor based on CuO-TiO₂ for sensitive and selective detection of methyl parathion pesticide in ground water," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol.256, pp. 135–142, 2018.
- [54] M. Wang, J. Huang, M. Wang, D. Zhang, J. Chen, "Electrochemical nonenzymatic sensor based on CoO decorated reduced graphene oxide for the simultaneous determination of carbofuran and carbaryl in fruits and vegetables," *Food Chem.*, vol.151, pp. 191–197, 2014.
- [55] S. Mukherjee, S. Bhattacharyya, K. Ghosh, S. Pal, A. Halder, M. Naseri, M. Mohammadniaei *et al.*, "Sensory development for heavy metal detection: A review on translation from conventional analysis to field-portable sensor," *Tren. Food Sci. & Tech.*, vol.109, pp. 674-689, 2021
- [56] A. Toghan, M. Abd- Elsabour, Ahmed M. Abo-Bakr, "A novel electrochemical sensor based on EDTA-NQS/GC for simultaneous determination of heavy metals," *Sens. Actuators A: Physical*, vol. 322, p. 112603, 2021.
- [57] S. Lee, J. Oh, D. Kim, Y. Piao, "A sensitive electrochemical sensor using an iron oxide/graphene composite for the simultaneous detection of heavy metal ions," *Talanta*, vol.160, pp. 528–536, 2016.
- [58] W. Wu, M. Jia, Z. Zhang, X. Chen *et al.*, "Sensitive, selective and simultaneous electrochemical detection of multiple heavy metals in environment and food using a low cost Fe₃O₄ nanoparticles/fluorinated multi-walled carbon nanotubes sensor," *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol.175, pp. 243–250, 2019.
- [59] X. Wang, Y. Qi, Y. Shen *et al.*, "A ratiometric electrochemical sensor for simultaneous detection of multiple heavy metal ions based on ferrocene-functionalized metal-organic framework," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 310, p. 127756, 2020.
- [60] A. Gopalakrishnan, R. Sha, N. Vishnu, R. Kumar, S. Badhulika, "Disposable, efficient and highly selective electrochemical sensor based on Cadmium oxide nanoparticles decorated screen-printed carbon electrode for ascorbic acid determination in fruit juices," *Nano-Structures and Nano-Objects*, vol.16, pp. 96–103, 2018.
- [61] M. Levine, Y. Wang, S.J. Padayatty, J. Morrow, "A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol.98, pp. 9842–9846, 2001.
- [62] L. Li, M. Li, H. Liu, B. Li, B. Wang, "A portable non-enzyme photoelectrochemical ascorbic acid sensor based on BiVO₄ electrode under 20 W LED light," *J. Electroanal. Chem.*, vol.855, pp. 1-34, 2019.
- [63] J.J. Ruiz, A. Aldaz, M. Dominguez, "Mechanism of L -ascorbic acid oxidation and dehydro-L ascorbic acid reduction on a mercury electrode. I. Acid medium," *Can. J. Chem.*, vol.55, no.15, pp. 2799–2806, 1977.
- [64] K. Dhara, J. Stanley, T. Ramachandran, B. G. Nair, S.B. Satheesh, "Pt-CuO nanoparticles decorated reduced graphene oxide for the fabrication of highly sensitive non-enzymatic disposable glucose sensor," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 195, pp. 197–205, 2014.

- [65] K. Dhara, T. Ramachandran, B.G. Nair, T. Babu, "Fabrication of highly sensitive non-enzymatic electrochemical H₂O₂ sensor based on Pt nanoparticles anchored reduced graphene oxide," *J. Nanosci. Nanotechnol.*, vol.18, pp. 4380–4386, 2018.
- [66] X. Xing, I.T. Bae, M. Shao, C.C. Liu, "Electro-oxidation of l-ascorbic acid on platinum in acid solutions: an in-situ FTIRRAS study," *J. Electroanal. Chem.*, vol. 346, no. 1 & 2, pp. 309–321, 1993.
- [67] D.N. Oko, S. Garbarino, J. Zhang, Z. Xu, M. Chaker, D. Ma, D. Guay, A.C. Tavares, "Dopamine and ascorbic acid electro-oxidation on Au, AuPt and Pt nanoparticles prepared by pulse laser ablation in water," *Electrochim. Acta*, vol.159, pp. 174–183, 2015.
- [68] C. Hou, H. Liu, D. Zhang, C. Yang, M. Zhang, "Synthesis of ZnO nanorods-Au nanoparticles hybrids via in-situ plasma sputtering-assisted method for simultaneous electrochemical sensing of ascorbic acid and uric acid," *J. Alloys. Compd.*, vol.666, pp. 178–184, 2016.
- [69] A. Jo, M. Kang, A. Cha, H.S. Jang, J.H. Shim, N.-S. Lee, M.H. Kim *et al.*, "Nonenzymatic amperometric sensor for ascorbic acid based on hollow gold/ruthenium nanoshells," *Anal. Chim. Acta*, vol.819, pp. 94–101, 2014.
- [70] J. Huang, Y. Liu, H. Hou, T. You, "Simultaneous electrochemical determination of dopamine, uric acid and ascorbic acid using palladium nanoparticle-loaded carbon nanofibers modified electrode," *Biosens. Bioelectron.*, vol.24, no.4, pp. 632–637, 2008.
- [71] X. Zhang, Y. Cao, S. Yu, F. Yang, P. Xi, "An electrochemical biosensor for ascorbic acid based on carbon-supported PdNi nanoparticles," *Biosens. Bioelectron.* vol. 44, pp. 183–190, 2013.
- [72] M. Manjunatha Charithra, J.G. Manjunatha, "Electrochemical Sensing of Paracetamol Using Electropolymerised and Sodium Lauryl Sulfate Modified Carbon Nanotube Paste Electrode," *Chemistry Select*, vol.5, no.30, pp. 9323–9329, 2020.
- [73] A. Mao, H. Li, D. Jin, L. Yu, X. Hu, "Fabrication of electrochemical sensor for paracetamol based on multi-walled carbon nanotubes and chitosan-copper complex by self-assembly technique," *Talanta*, vol.144, pp. 252–257, 2015.
- [74] X. Kang, J. Wang, H. Wu, J. Liu, I. A. Aksay, Y. Lin, "A graphene-based electrochemical sensor for sensitive detection of paracetamol," *Talanta*, vol.81, no.3, pp. 754–759, 2010.
- [75] D.S. Patil, N.P. Shetti, D.S. Nayak, R. S. Revankar, "Fabrication of multi-walled carbon nanotubes and ZnO nanoparticles composite electrode as a sensor for paracetamol," *Mater. Today Proc.*, vol.18, pp. 1124–1131, 2019.
- [76] K. Alanazi, A.G. Cruz, S. Di Masi, A. Voorhaa, O. Sheej Ahmad *et al.*, "Disposable paracetamol sensor based on electroactive molecularly imprinted polymer nanoparticles for plasma monitoring," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol.329, p. 129128, 2021.
- [77] M. Burç, S. Köytepe, S.T. Duran, N. Ayhan, B. Aksoy, T. Seçkin, "Development of voltammetric sensor based on polyimide-mwcnt composite membrane for rapid and highly sensitive detection of paracetamol," *Measurement*, p. 107103, 2019.
- [78] S. Dehdashtian, M.B. Gholivand, M. Shamsipur, Z. Karimi, "A nano sized functionalized mesoporous silica modified carbon paste electrode as a novel, simple, robust and selective anti-diabetic metformine sensor," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol.221, pp. 807–815, 2015.
- [79] M.B. Gholivand, M. Shamsipur, G. Paimard, M. Feyzi, F. Jafari, "Synthesis of Fe-Cu/TiO₂ nanostructure and its use in construction of a sensitive and selective sensor for metformine determination," *Mater. Sci. Eng. C*, vol.42, pp. 791–798, 2014.
- [80] R. Mirzajani, S. Karimi, "Preparation of γ -Fe₂O₃/hydroxyapatite/Cu(II) magnetic nanocomposite and its application for electrochemical detection of metformin in urine and pharmaceutical samples," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol.270, pp. 405–416, 2018.
- [81] E. Pourtaheri, M.A. Taher, G.A.M. Ali, S. Agarwal, V. K. Gupta, "Electrochemical detection of gliclazide and glibenclamide on ZnIn₂S₄ nanoparticles modified carbon ionic liquid electrode," *J. Mol. Liq.*, vol. 289, p. 111141, 2019.
- [82] A.A. Khorshed, M. Khairy, C.E. Banks, "Electrochemical determination of antihypertensive drugs by employing costless and portable unmodified screen-printed electrodes," *Talanta*, vol.198, pp. 447–456, 2019.
- [83] S. Bilge, N.K. Bakirhan, Y. Osman Donar, A. Sınağ, S.A. Ozkan, "Turning toxic cigarette butt waste into the sensor material for the sensitive determination of antihypertensive drug trandolapril from its dosage form and biological samples," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol.296, p. 126626, 2019.

- [84] C.A. VazFragoso, G.J. McAvay, "Antihypertensive medications and physical function in older persons," *Exp. Gerontol.*, vol.138, p. 111009, 2020.
- [85] R.S. Kudchi, N.P. Shetti, S.J. Malode, A.B. Todakar, "Electroanalysis of an antihistamine drug at nano structured modified electrode," *Mater. Today Proc.*, vol.18, pp. 558–565, 2019.
- [86] R.M. Yaragatti, S.J. Malode, N.P. Shetti, D.S.Nayak *et al.*, "A novel sensor based on graphene oxide nanoparticles for the detection and analysis of an antihistamine drug," *Mater. Today Proc.*, vol.18, pp. 780–787, 2019.
- [87] R. Hosamani, N.P. Shetti, S.J. Malode, S. D. Bukkitgar, "Nanosilica modified sensor for the electro-oxidation and determination of an antihistamine drug," *Mater. Today Proc.*, vol.18, pp. 1562–1567, 2019.
- [88] C.W. Foster, R.O. Kadara, C.E. Banks, "Introduction and current applications of screen-printed electrochemical architectures," *SpringerBriefsAppl. Sci. Technol.*, no. 9783319251912, pp. 1–12, 2016.
- [89] F. Arduini, L. Micheli, D. Moscone, G. Palleschi *et al.*, "Electrochemical biosensors based on nanomodified screen-printed electrodes: Recent applications in clinical analysis," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol.79, pp. 114–126, 2016.
- [90] http://www.dropsens.com/en/screen_printed_electrodes_pag.html, Consulté le 03/05/2021.
- [91] S. Delile, "Détection électrochimique du nitrométhane pour un détecteur de traces d'explosifs par concentration en milieu liquide," thèse de doctorat en électrochimie analytique, université de FRANÇOIS – RABELAIS, TOURS, 2013.
- [92] C.M.A. Brett, A.M.O. Brett, S.H.P. Serrano, "An EIS study of DNA-modified electrodes," *Electrochim. Acta*, vol.44, pp. 4233–4239, 1999.
- [93] M. Khairy, A.A. Khorshed, F.A. Rashwan, G.A. Salah, H.M. Abdel-Wadood, C.E.Banks, "Sensitive determination of amlodipine besylate using bare/unmodified and DNA-modified screen-printed electrodes in tablets and biological fluids" *Sens. Actuators B: Chemical*, vol.239, pp. 768–775, 2017.
- [94] B.G. Mahmoud, M. Khairy, F.A. Rashwan, C.W. Foster, C.E. Banks, "Self-assembly of porous copper oxide hierarchical nanostructures for selective determinations of glucose and ascorbic acid," *RSC Adv.* Vol.6, pp. 14474–14482, 2016.
- [95] L.M. Ochiai, D. Agustini, L.C. Figueiredo-Filho, C.E. Banks, L.H. Marcolino-Junior, M.F. Bergamini, "Electroanalytical thread-device for estriol determination using screen-printed carbon electrodes modified with carbon nanotubes," *Sens. Actuators B: Chemical*, vol.241, pp. 978–984, 2017.
- [96] S. Rana, S.K. Mittal, N. Singh, J. Singh, C.E. Banks, "Schiff base modified screen printed electrode for selective determination of aluminium (III) at trace level," *Sens. Actuators B: Chemical*, vol.239, pp. 17–27, 2017.
- [97] <https://pineresearch.com/shop/products/electrodes/screen-printed-electrodes/carbon-spes/#description>, Consulté le 03/05/2021.
- [98] <https://pineresearch.com/shop/products/electrodes/screen-printed-electrodes/ceramic/#description>, Consulté le 03/05/2021.
- [99] A. Economou, "Screen-Printed Electrodes Modified with "Green" Metals for Electrochemical Stripping Analysis of Toxic Elements," *Sensors*, vol.18, no.4, p.1032, 2018.
- [100] <https://www.metrohm.com/en/products/electrochemistry/electrochemistry-electrodes/>, Consulté le 03/05/2021.
- [101] F.R. Spellman, "Handbook of water and wastewater treatment plant operations," *CRC Press*, 3^{ème} édition, pp. 923, BOCA RATON, 2013.
- [102] E.R. Alley, "Water Quality Control Handbook," *McGraw-Hill Companies, Inc*, 2^{ème} édition, NEW YORK, 2007.
- [103] C.R. Shah, "Which physical, chemical and biological parameters of water determine its quality?" doi: 10.13140/RG.2.2.29178.90569, 2017.
- [104] G. Tchobanglous, E E. Schroeder, "Water quality: Characteristics, Modeling, Modification," UNITED STATES, 1985.
- [105] <https://www.ysi.com/parameters#:~:text=Parameters%20that%20are%20frequently%20sampled,BOD%2C%20titration%2C%20or%20TOC>, Consulté le 05/05/2021.
- [106] M. Li, Y.T. Li, D.W. Li, Y. T. Long, "Recent developments and applications of screen-printed electrodes in environmental assays-A review," *Anal. Chim. Acta*, vol.734, pp. 31–44, 2012.

- [107] S. Betelu, K. Polychronopoulou, C. Rebholz, I. Ignatiadis, “Novel CeO₂-based screen-printed potentiometric electrodes for pH monitoring,” *Talanta*, vol.87, no.1, pp. 126–135, 2011.
- [108] L. Xiong, C. Batchelor-Mcauley, R. G. Compton, “Calibrationless pH sensors based on nitrosophenyl and ferrocenylco-modified screen printed electrodes,” *SensorsActuators, B Chem.*, vol.159, no.1, pp. 251–255, 2011.
- [109] A. Müller, T. Brinz, U. Simon, “Preparation and measurement of combinatorial screen printed libraries for the electrochemical analysis of liquids,” *J. Comb. Chem*, vol.11, no.1, pp. 138–142, 2009.
- [110] N. Schweigert, A.J. Zehnder, I.R. Eggen, “Chemical properties of catechols and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals,” *Environ Microbiol*, vol.3, no.2, pp. 81–91, 2001.
- [111] R.Y. Gan, C.L. Chan, Q.Q. Yang, H.B. Li *et al.*, “Bioactive compounds and beneficial functions of sprouted grains,” *Elsevier Inc.*, 2018.
- [112] N. Schweigert, R.W. Hunziker, B.I. Escher, R.I. Eggen, “Acute toxicity of (chloro-) catechols and (chloro-) catechol-copper combinations in *Escherichia coli* corresponds to their membrane toxicity in vitro,” *Environ. Toxicol. Chem.*, vol.20, no.2, pp. 239–247, 2001.
- [113] A. Hayat, J.L. Marty, “Disposable screen printed electrochemical sensors: Tools for environmental monitoring,” *Sensors (Switzerland)*, vol.14, no.6, pp. 10432–10453, 2014.
- [114] J.M. González-Costas, S. Gómez-Fernández, J. García, E. González-Romero, “Screen-printed electrodes-based technology: Environmental application to real time monitoring of phenolic degradation by phytoremediation with horseradish roots,” *Sci. Total Environ.*, vol.744, p. 140782, 2020.
- [115] P. Ibarra-Escutia, J.J. Gómez, C. Calas-Blanchard, J.L. Marty, M. T. Ramírez-Silva, “Amperometric biosensor based on a high resolution photopolymer deposited onto a screen-printed electrode for phenolic compounds monitoring in tea infusions,” *Talanta*, vol.81, no.4 & 5, pp. 1636–1642, 2010.
- [116] E. Moczko, G. Istamboulie, C. Calas-Blanchard, R. Rouillon, T. Noguer, “Biosensor employing screen-printed PEDOT: PSS for sensitive detection of phenolic compounds in water,” *J. Polym. Sci. Part A: Polymer Chemistry*, vol.50, no.11, pp. 2286–2292, 2012.
- [117] S. Betelu, C. Vautrin-UI, A. Chaussé, “Novel 4-carboxyphenyl-grafted screen-printed electrode for trace Cu (II) determination,” *Electrochem. commun.*, vol.11, no.2, pp. 383–386, 2009.
- [118] S. Sapari, N.H.A. Razak, S.A. Hasbullah, L.Y. Heng, K.F. Chong, L.L. Tan, “A regenerable screen-printed voltammetric Hg(II) ion sensor based on tris-thiourea organic chelating ligand grafted graphene nanomaterial,” *J. Electroanal. Chem.*, vol.878, p. 114670, 2020.
- [119] V. Meucci, S. Laschi, M. Minunni, C. Pretti, L. Intorre, G. Soldani, M. Mascini, “An optimized digestion method coupled to electrochemical sensor for the determination of Cd, Cu, Pb and Hg in fish by square wave anodic stripping voltammetry,” *Talanta*, vol. 77, no.3, pp. 1143–1148, 2009.
- [120] V. Sosa, N. Serrano, C. Ariño, J.M. Díaz-Cruz, M. Esteban, “Sputtered bismuth screen-printed electrode: A promising alternative to other bismuth modifications in the voltammetric determination of Cd(II) and Pb(II) ions in groundwater,” *Talanta*, vol.119, pp. 348–352, 2014.
- [121] <https://www.ucsusa.org/resources/vehicles-air-pollution-human-health>, Consulté le 06/05/2021.
- [122] A. Morata, J.P. Viricelle, A. Tarancon, G. Dezanneau, C. Pijolat, F. Peiro, J.R. Morante, “Development and characterisation of a screen-printed mixed potential gas sensor,” *Sens. Actuators B: Chemical*, vol.130, pp. 561–566, 2008.
- [123] J.W. Fergus, “Materials for high temperature electrochemical NO_x gas sensors,” *Sens. ActuatorsB: Chemical*, vol.121, pp. 652–663, 2007.
- [124] H. Mbarek, M. Saadoun, B. Bessaïs, “Porous screen printed indium tin oxide (ITO) for NO_x gas sensing,” *Phys. Status Solidi C*, vol.4, no.6, pp. 1903–1907, 2007.
- [125] <https://experience.molex.com/the-future-of-medical-diagnostics-and-monitoring-printed-sensors/>, Consulté le 06/05/2021.
- [126] A. Hauke, S. Oertel, L. Knoke, V. Fein, Ch. Maier, F. Brinkmann, M.P.M. Jank, “Screen-Printed Sensor for Low-Cost Chloride Analysis in Sweat for Rapid Diagnosis and Monitoring of Cystic Fibrosis,” *Biosensors*, vol.10, no.9, 2020.

- [127] A.A. Khorshed, M. Khairy, S.A. Elsafty, C.E. Banks, "Disposable screen-printed electrodes modified with uniform iron oxide nanocubes for the simple electrochemical determination of meclizine, an antihistamine drug," *Anal. Methods*, vol.11, no.3, pp. 282–287, 2019.
- [128] P.M. Jahani, S. Tajik, H. Beitollahi, S. Mohammadi, M. R. Aflatoonian, "Voltammetric detection of gliclazide and glibenclamide with graphite screen-printed electrode modified with nanopetal-structured MoWS₂," *Res. Chem. Intermed.*, vol.46, no.1, pp. 837–852, 2020.
- [129] M. Khairy, A.A. Khorshed, F.A. Rashwan, G.A. Salah, H. M. Abdel-Wadood, C.E. Banks, "Simultaneous voltammetric determination of antihypertensive drugs nifedipine and atenololutilizing MgO nanoplatelet modified screen-printed electrodes in pharmaceuticals and human fluids," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 252, pp. 1045–1054, 2017.
- [130] A.A. Khorshed, M. khairy, S.A. Elsafty, C.E. Banks, "Disposable screen-printed electrodes modifiedwith uniform iron oxide nanocubes for the simple electrochemical determination of meclizine, anantihistamine drug,"*Anal. Methods*, vol.11, pp.282–287, 2019.
- [131] A. Sarakbi, Z. Aydogmus, T. Sidali, G. Gokce, J.M. Kauffmann, "Simultaneous determination of acetaminophen (paracetamol) and ascorbic acid in pharmaceutical formulations by LC coupled to a screen printed carbon based amperometric detector," *Electro analysis*, vol.23, no.1, pp. 29–36, 2011.
- [132] W.Y. Su, S. H. Cheng, "Electrochemical oxidation and sensitive determination of acetaminophen in pharmaceuticals at poly (3,4-ethylene-dioxythiophene)-modified screen-printed electrodes," *Electro. analysis*, vol.22, no.6, pp. 707–714, 2010.

CHAPITRE III

**PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES
ET MATÉRIELS DE
CARACTÉRISATION**

Dans ce chapitre, nous allons décrire la méthodologie suivie pour réaliser cette étude.

Dans la première partie, nous allons présenter les produits chimiques ainsi que le montage expérimental utilisés.

Dans la deuxième partie, nous détaillerons les techniques de caractérisation électrochimique utilisées ainsi que le matériel de caractérisation morphologique et structurale.

III.1. Produits chimiques et montage expérimental

III.1.1. Produits chimiques

Les produits chimiques ont été utilisés tels qu'ils ont été reçus, aucune purification, quelle que soit sa nature, n'a été jugée utile dans le cadre de cette étude. Les produits que nous avons utilisés sont listés dans le tableau III.1 ci-dessous :

Tableau III.1 Liste des produits utilisés dans la partie expérimentale

Type de produit	Nom du produit	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Producteur	Pureté
Électrolyte support	Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98,079	Fluka	95-97%
	Sodium dihydrogénophosphate dihydraté	NaH ₂ PO ₄ .2 H ₂ O	156,01	Merck	98%
	Phosphate dibasique de sodium dihydraté	Na ₂ HPO ₄ .2 H ₂ O	177,96	Merck	97%
Réactif analytique	Chlorure de potassium	KCl	74,5513	Fluka	≥99%
	Ferricyanure de potassium	K ₃ [Fe CN) ₆]	329,26	Riedel-de-Haën	≥99%
	Ferrocyanure de potassium	K ₄ [Fe CN) ₆]	368,34	Merck	≥99%
	Acide ascorbique	C ₆ H ₈ O ₆	176,12	Fluka	≥99%
	4-aminophénol	C ₆ H ₇ NO	109,13	Fluka	≥99%
	Acétaminophène	C ₈ H ₉ NO ₂	151,163	Fluka	≥99%

III.1.2. Montage expérimental

III.1.2.1. Dispositif électrochimique

Le dispositif expérimental utilisé pour les études électrochimiques (figure III.1) est composé d'une cellule électrochimique, à une seule plateforme sérigraphiée (SPE) comportant les trois électrodes : l'électrode de référence (ER), la contre électrode (CE) et l'électrode de travail (ET) à la fois.

Cette cellule est reliée à un Potentiostat-Galvanostat (VersaSTAT 3) avec des pinces métalliques et des fils électriques.

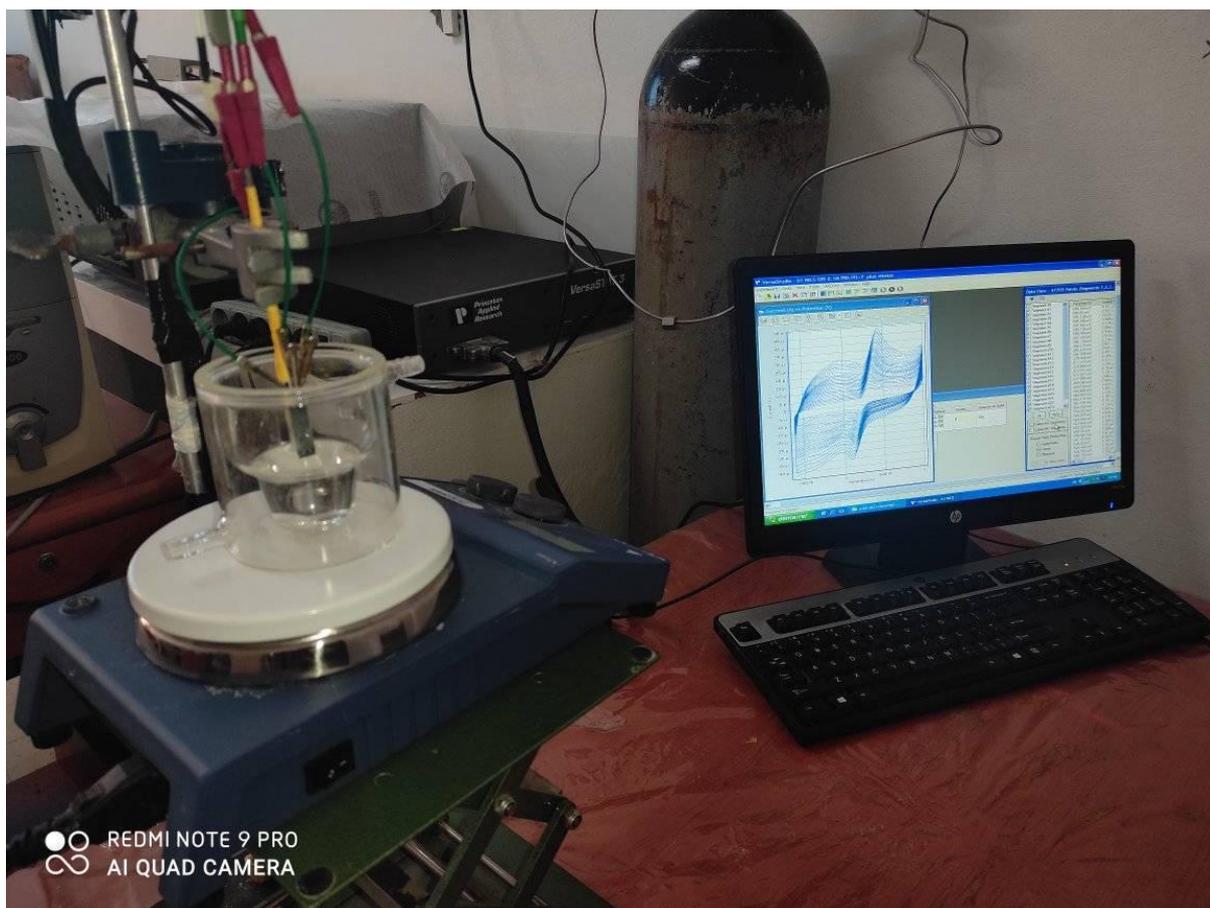


Figure III.1 : Représentation du dispositif expérimental

III.1.2.1.1. Cellule électrochimique

La cellule électrochimique utilisée est représentée sur la figure III.2a. Il s'agit d'une cellule en verre PYREX, d'une capacité de 75 ml, volume suffisant pour que la concentration en espèces électroactives reste constante pendant la manipulation et permettant de recevoir une électrode sérigraphiée (figure III.2b) comportant à la fois :

- Une électrode de travail (notée ET) ; soit en graphite soit en nanoparticules de platine;
- Une électrode auxiliaire (notée EA) ; en graphite permettant le passage du courant ;
- Une électrode de référence (notée ER) ; en argent/chlorure d'argent Ag/AgCl.

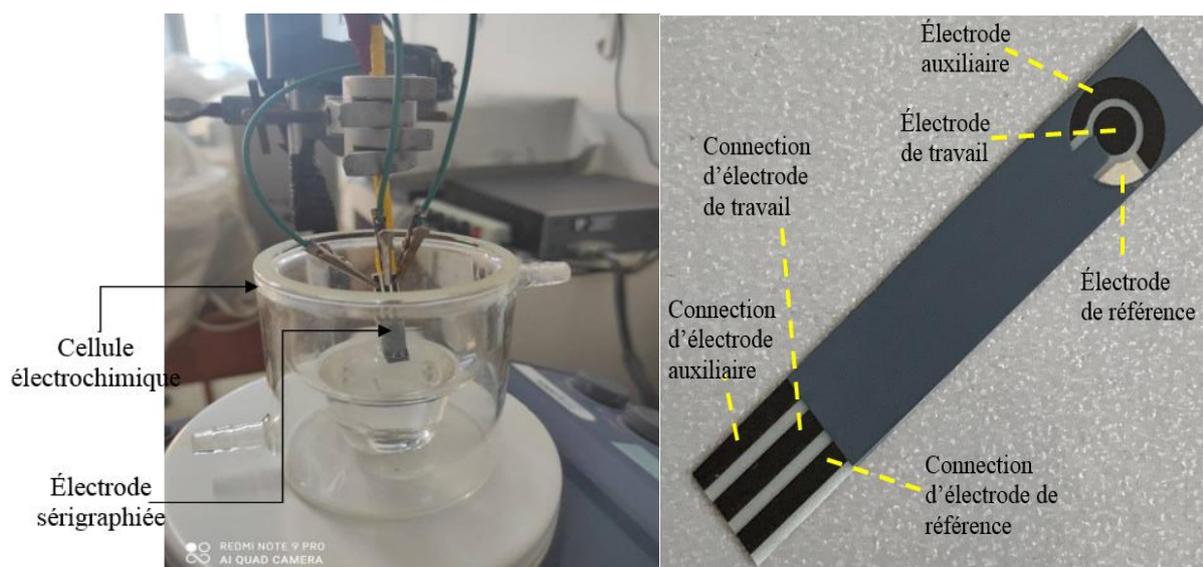


Figure III.2 : (a) Schéma de la cellule électrochimique, (b) Composition de l'électrode sérigraphiée utilisé dans ce travail

III.1.2.1.1.1. Électrode de référence

La stabilité de l'électrode de référence est un point clé du bon fonctionnement d'un capteur électrochimique : en effet, une électrode de référence instable empêche un contrôle efficace du potentiel de l'électrode de travail et, par conséquent, entraîne un résultat erroné fourni par le capteur [1]. Dans notre étude toutes les mesures de potentiel sont prises par rapport à l'électrode d'argent chlorure d'argent Ag/AgCl. Son potentiel par rapport à l'électrode normale à hydrogène (ENH) est égal à 0,22 V.

III.1.2.1.1.2. Électrode auxiliaire

L'électrode auxiliaire ou la contre-électrode a une surface bien supérieure à celle de l'électrode de travail afin d'éviter que la réaction qui a lieu à la contre-électrode soit l'étape limitant des processus électrochimiques. Cette électrode est choisie pour que ses propriétés électrochimiques n'affectent pas le comportement de l'électrode de travail lors de l'électrolyse, il ne doit pas y avoir de production d'espèces qui puissent atteindre l'électrode de travail et y engendrer des réactions parasites [2]. Dans cette étude, une électrode en graphite a été utilisée.

III.1.2.1.1.3. Électrode de travail

L'électrode de travail ou encore nommée électrode indicatrice, c'est à son contact que va se produire la réaction d'oxydation ou de réduction de l'analyte suite à la variation de potentiel.

En règle générale, l'électrode de travail doit être stable pendant une très grande période, doit posséder un bon rapport signal/bruit du fond et doit être également simple à manipuler et

à conditionner. De plus, les solutés à analyser doivent y développer une cinétique de réaction électrochimique rapide dans un large domaine de potentiel accessible [3].

L'électrode de travail utilisée est une électrode de 3 mm de diamètre soit en graphite, soit en nanoparticules de platine.

III.1.2.1.2. Potentiostat /Galvanostat

Un Potentiostat-Galvanostat de la marque Princeton Applied Research, AMETEK, USA a été utilisé dans ce travail (figure III.3).

Ce potentiostat/galvanostat versatile qui s'adresse à de nombreuses applications différentes, notamment la corrosion, le stockage d'énergie, l'électrochimie générale et physique (capteurs électrochimiques, nanotechnologie, électrodéposition, etc.) et l'analyse des matériaux, est relié à un microordinateur muni du logiciel Versa Studio qui collecte et enregistre les données expérimentales [4].



Figure III.3 : Versa STAT 3 utilisé dans ce travail

III.1.2.1.3. Équipements secondaires

III.1.2.1.3.1. Agitateur magnétique à plaque chauffante MS-H-Pro Plus

Un agitateur magnétique numérique à plaque chauffante circulaire MS-H-Pro-Plus (SCIOGEX, USA) a été utilisé dans ce travail (figure III.4).

Cet agitateur possède des multiples caractéristiques telles qu'une régulation numérique de la vitesse de rotation jusqu'à 1500 tr/min, une régulation numérique de la température avec une température maximum de 340°C, une plaque de travail en acier inoxydable avec revêtement céramique pour une bonne résistance aux produits chimiques et une stabilité à basse température [5].



Figure III.4 : Agitateur magnétique à plaque chauffante MS-H-Pro Plus (SCIOGEX, USA) utilisé dans ce travail

III.1.2.1.3.2. Étuve U de Memmert

Une étuve/armoire de séchage de marque Memmert a été utilisée dans ce travail (figure III.5).

Cette étuve offre des performances incomparables en matière de précision, d'homogénéité et de qualité de son contrôle thermique et aussi des avantages uniques comme un réglage électronique du taux de changement d'air et de la position du clapet d'air, une utilisation conviviale et intuitive, un préchauffage de l'air frais pour empêcher les variations de température et un caisson intérieur et paroi extérieure fabriqués quasi-exclusivement à partir d'acier inoxydable de grande qualité, résistant à la corrosion et facile d'entretien [6].



Figure III.5 : Étuve U de Memmert utilisée lors de ce travail

III.1.2.1.3.3. Bain de nettoyage Ultrason-H

Dans ce travail, un bain de nettoyage Ultrason-H de marque J.P Selecta, France a été utilisé (figure III.6).

Ce bain à Ultrason-H qui est caractérisé par un récipient à double corps, entièrement en acier inoxydable et des éléments chauffants, fixés à la cuvette, avec un grand pouvoir de diffusion, est généralement utilisé en laboratoire pour : accélération des réactions chimiques, dégazages de liquides, séparation de cellules, nettoyage de tamis, pipettes, micropipettes, cuves, viscosimètres, décomposition de substances radioactives, etc [7].



Figure III.6 : Ultrason-H de marque J.P Selecta utilisé dans ce travail

III.2. Techniques et matériels de caractérisation

III.2.1. Techniques de caractérisation électrochimique

Les propriétés électrochimiques de l'électrode modifiée par des nanoparticules de platine ont été étudiées par la voltampérométrie cyclique et la spectroscopie d'impédance électrochimique.

III.2.1.1. Voltampérométrie cyclique

La voltammétrie cyclique est une technique qui exploite des données sur le comportement redox des espèces électroactives en solution, la cinétique et la réversibilité des réactions. Cette technique consiste à balayer linéairement le potentiel entre l'électrode de travail et l'électrode de référence $E(t)$ entre deux potentiels choisis: Un potentiel initial E_i et un potentiel final E_f . Lorsque le potentiel final est atteint (balayage aller), le sens de balayage est inversé jusqu'à la valeur de départ (balayage retour) [8].

Les courbes $i = f(E)$ obtenues sont appelées voltampérogrammes ou voltammogrammes [9]. La principale propriété de cette méthode est sa capacité à donner des informations qualitatives sur une réaction se produisant à l'électrode de travail.

Elle permet également la détection d'intermédiaires réactionnels labiles et contribue à préciser des cinétiques de réaction [10].

Lors de l'analyse, seules les concentrations en espèces électroactives à la surface de l'électrode subissent d'importantes variations, tandis que les concentrations au sein de la solution ne sont pratiquement pas affectées [11].

La figure III.7 représente un exemple de courbe de voltammétrie cyclique d'une espèce redox en solution [12].

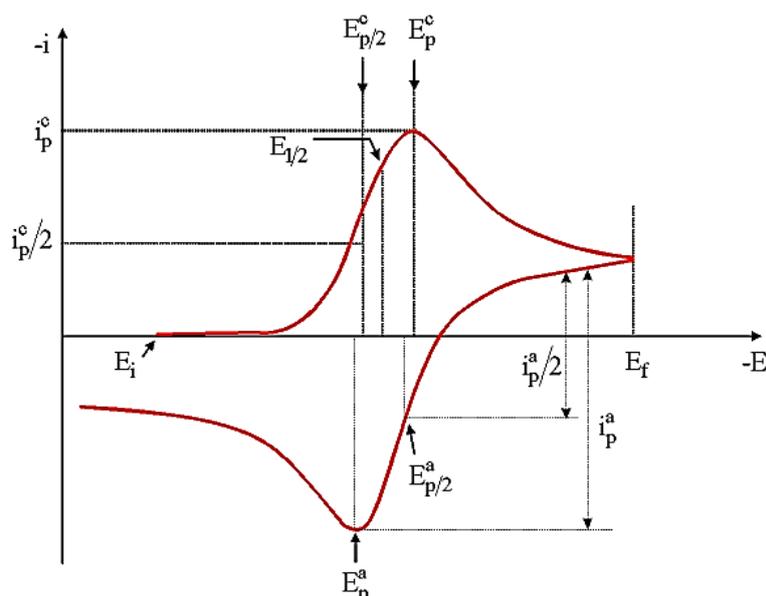


Figure III.7 : Exemple d'une courbe de voltampérométrie cyclique d'une espèce redox diffusant en solution, comportant les paramètres que l'on peut mesurer sur cette courbe, E_p^a et E_p^c , i_p^a et i_p^c

Avec :

E_p^a , E_p^c : potentiels de pic anodique et cathodique.

$E_{1/2}$: potentiel de mi-vague.

i_p^a , i_p^c : courants de pic anodique et cathodique.

III.2.1.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique

La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) est une technique d'analyse puissante, elle est largement répandue dans différents secteurs de recherche telle que dans le génie électrique, électrochimie, micro-électronique, industrie pharmaceutique, etc.

Elle est aussi utile comme procédé pour le contrôle de qualité, et peut contribuer à l'interprétation des processus électrochimiques. Le résultat d'impédance est obtenu sous forme de graphe de Nyquist.

Ainsi, il est possible de relier les résultats des mesures aux propriétés physique et chimique du matériau et cela à travers une modélisation de la réponse en fréquence de l'échantillon par des circuits électriques équivalents adaptés composés de résistances et condensateurs traduisant le caractère résistif ou capacitif du matériau [13].

L'analyse en fréquence de l'impédance électrochimique permettra de différencier les divers phénomènes élémentaires en fonction de leur fréquence caractéristique (ou constante de temps). Les phénomènes électrochimiques rapides (transfert de charge) sont sollicités dans le domaine de haute fréquence, tandis que les phénomènes lents (diffusion, adsorption, etc) se manifestent à basse fréquence.

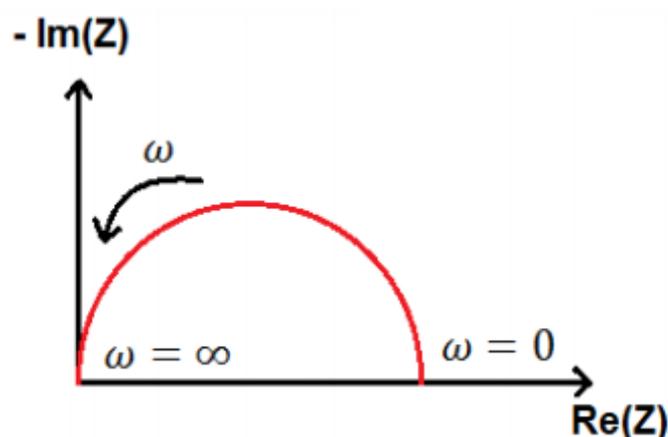


Figure III.8 : Modèle simple interprétant le diagramme de Nyquist [14]

III.2.2. Matériels de caractérisation morphologique et structurale

Les caractéristiques morphologiques et structurales de l'électrode élaborée ont été observées à l'aide d'un microscope à balayage électronique (MEB) et un diffractomètre de rayon X (DRX).

III.2.2.1. Microscopie électronique à balayage

Microscopie électronique à balayage (MEB) en anglais, « *Scanning Electron Microscopy* » (*SEM*) est une technique puissante d'observation utilisée pour obtenir des images de la surface de l'échantillon [15].

Le principe du MEB consiste en un faisceau d'électrons balayant la surface de l'échantillon à analyser qui, en réponse, réémet certaines longueurs d'ondes issues de l'interaction électrons-matière qui sont analysées par différents détecteurs permettant ainsi de reconstruire une image virtuelle de l'objet observé par MEB en trois dimensions de la surface [16].

Ce sont les électrons secondaires émis et rétrodiffusés qui permettent de reconstituer l'image de l'objet. L'image est alors obtenue grâce aux électrons transmis et diffractés, les électrons adsorbés déterminent le contraste d'amplitude de l'image [17].

Les images ont été réalisées dans ce travail avec un microscope haute résolution de marque JEOL. JSM – IT. 100, une photographie de ce MEB est représentée sur la figure III.9.

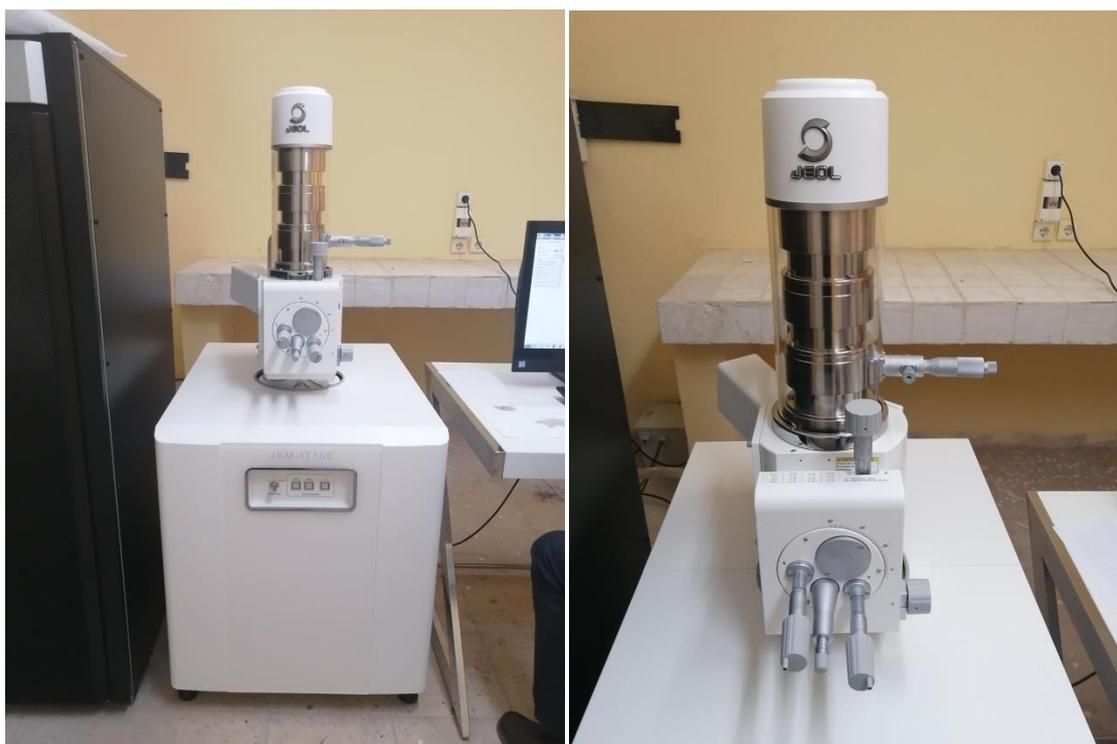


Figure III.9 : Microscope électronique à balayage de marque JEOL. JSM – IT. 100

III.2.2.2. Diffractométrie des rayons X

La diffractométrie des rayons X (DRX) est une technique d'analyse structurale non destructive. Elle permet de fournir des données sur la structure cristalline des matériaux et sur leurs orientations préférentielles. Elle permet également d'identifier les phases cristallisées présentes dans un échantillon (sans connaître les proportions) et de remonter à la taille des cristallites [18].

La DRX consiste à irradier l'échantillon cristallin avec un faisceau de rayons X monochromatiques et parallèles et à mesurer l'intensité de rayons X qui est diffusée selon l'orientation dans l'espace grâce à un détecteur. En effet, lorsque l'échantillon est irradié par un faisceau de rayons X, les éléments du cristal diffusent des ondes, celles-ci se propagent dans toutes les directions et interfèrent entre elles.

L'intensité des rayons X détectée est tracée en fonction de l'angle de déviation 2θ du faisceau ce qui permet d'obtenir un diffractogramme. De plus, deux rayons lumineux particuliers interfèrent de manière constructive lorsque la différence de chemin optique est égale à un nombre entier n de longueur d'onde. Grâce à la loi de Bragg et à une banque de données de spectres, il est possible d'identifier les pics obtenus et de les relier à la phase cristalline de l'échantillon analysé [19].

Le diffractomètre utilisé est un modèle Bruker eco D8 ADVANCE que nous pouvons voir sur la figure III.10.

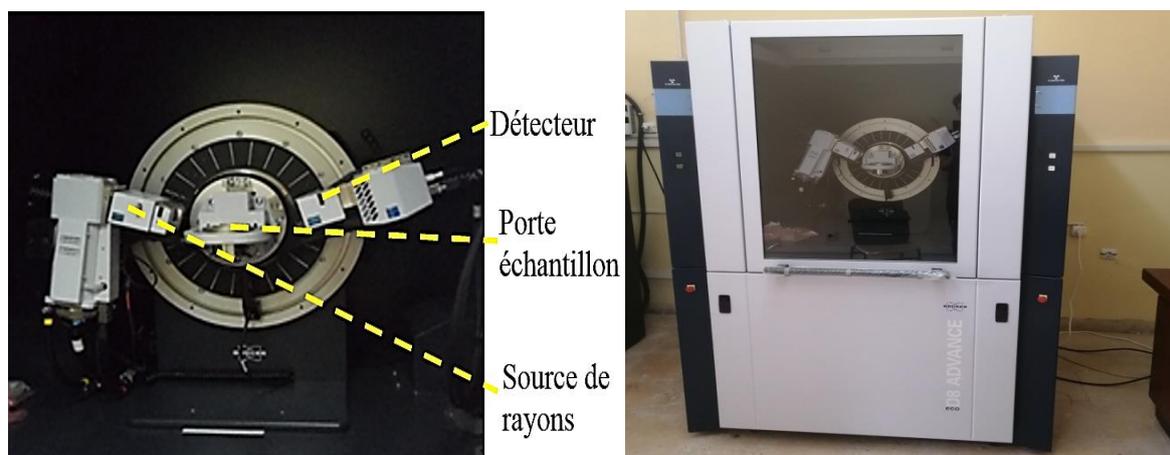


Figure III.10 : Diffractomètre de rayons X de modèle Bruker eco D8 ADVANCE

III.3. Protocole de nettoyage

III.3.1 Nettoyage de la cellule électrochimique

La propreté du milieu ainsi que le matériel utilisé est une étape préliminaire pour réussir les manipulations. Après chaque manipulation la cellule électrochimique a été nettoyée et rincée avec de l'eau distillée puis séchée à l'étuve.

III.3.2 Nettoyage de l'électrode sérigraphiée

Il est nécessaire que l'électrode soit nettoyée avant toute analyse. Un traitement différent s'avère nécessaire pour cette électrode à cause de ses différentes conceptions. En effet cette électrode est nettoyée en deux étapes.

L'électrode est tout d'abord trempée dans l'eau distillée. Ensuite, elle est séchée sous flux d'air.

La deuxième étape de nettoyage est la plus importante où l'électrode est nettoyée en utilisant une solution de (H_2SO_4 , 1,0 M). Après ce traitement, l'électrode est rincée à l'eau ultra pure et séchée sous un flux d'azote.

III.4. Dégazage de la solution

Malgré toutes les précautions, la solution à étudier peut-être en contact avec l'atmosphère pendant un temps plus au moins long. L'équilibre entre la solution et l'air, implique la dissolution de gaz comme le dioxygène ou le dioxyde de carbone dans la solution.

Ces éléments peuvent interférer dans le processus d'oxydation ou de réduction des espèces électroactives. Alors, il faut absolument les éliminer en effectuant un dégazage à l'aide d'un gaz inerte.

Dans notre cas, nous avons utilisé de l'azote pur en barbotage dans la solution pendant un temps minimum de quinze minutes. Il est nécessaire de laisser l'azote en surpression au-dessus de la solution tout au long de l'expérience.

III.5. Conclusion

Dans ce chapitre, le matériel et les techniques expérimentales d'analyse et de caractérisation utilisés dans la partie expérimentale de ce travail ont été présentés ainsi que les caractéristiques de l'électrode sérigraphiée utilisée.

Références bibliographiques du chapitre III

- [1] C. Christophe, "Intégration de microcapteurs électrochimiques en technologies " Silicium et Polymères " pour l'étude du stress oxydant. Application à la biochimie cutanée," thèse de doctorat en génie des procédés et de l'environnement, université de PAUL SABATIER, TOULOUSE III, 2010.
- [2] T. Attar, "Dosage des éléments traces dans le sang humain par voltampérométrie à redissolution anodique et /ou cathodique," thèse de doctorat en chimie, université de ABOUBEKR BELKAID, TELEMEN, 2014.
- [3] P.T. Kissinger, W.R. Heineman, "Laboratory techniques in electroanalytical chemistry," *ED. Marcel Dekker*, 2^{ème} édition, ISBN:0-8247-9445- 1, NEW YORK, 1984.
- [4] <https://www.ameteksi.com/applications/general-and-physical-electrochemistry>, Consulté le 28/05/2021.
- [5] <https://www.medicaexpo.fr/prod/scilogex/product-104235-675883.html>, Consulté le 28/05/2021.
- [6] <https://www.memmert.com/fr/produit/etuves-etuves-de-sechage/etuve-universelle/#!filters=%7B%7D>, Consulté le 28/05/2021.
- [7] <https://www.lets-lab.fr/ba-o-ultrasons-h.lab#additional>, Consulté le 28/05/2021.
- [8] H.H. Girault, "Electrochimie physique et analytique," *Press. Polytech. Univ. romandes*, 2^{ème} édition, LAUSANNE, 2007.
- [9] S. Boursicot, "Poudres et couches minces de CuxMo6S8 pour capteur électrochimique d'ions de métaux lourds: synthèse par voie chimique en solution et caractérisations," thèse de doctorat en chimie, université de RENNES 1, 2012.
- [10] R.S. Nicholson, I. Shain, "Theory of stationary electrode polarography: single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible, and kinetic systems," *Anal. Chem.*, vol.36, no.4, pp. 706-723, 1964.
- [11] A.J. Bard, L.R. Faulkner, "Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications," *Wiley*, ISBN:0-471-05542-5, NEW YORK, 1980.
- [12] https://www.google.com/search?q=Exemple+d%27un+voltamp%C3%A9rogramme+cyclique&rlz=1C1XXVF_frDZ936DZ936&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiOtoWSjvbyAhX9aRUIHREvAhYQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1343&bih=603#imgrc=bgdm6lrHzqOdiM, Consulté le 29/05/2021.
- [13] E.H. Aglizim, "Caractérisation par spectroscopie d'impédance de l'impédance complexe d'une pile à combustible en charge: Evaluation de l'influence de l'humidité," thèse de doctorat en instrumentation et micro-électronique, université de HENRI POINCARÉ, NANCY I, 2009.
- [14] K. Morakchi, "Caractérisation par la spectroscopie d'impédance électrochimique de l'électrode en platine modifiée par une membrane polymérique destinée à la détection ionique," thèse de doctorat en chimie, université de BADJI MOKHTAR, ANNABA, 2010.
- [15] M.L. Chelaghmia, "Vieillesse et dégradation des matériaux," polycopie de cours, université 8 MAI 1945, GUELMA, 2018.
- [16] M.F. Serge, "Élaboration de procédés innovants pour l'électroanalyse et la dépollution d'eaux contaminées par des résidus médicamenteux (exemple du paracétamol)," thèse de doctorat en chimie analytique, université de DSCHANG, 2017.
- [17] A. Guemache, "Synthèse et propriétés électrochimique du système La 1-xMxAIO3M : (Sr, Ca) ," thèse de doctorat en chimie industrielle, université de MOHAMED KHIDER, BISKRA, 2017.
- [18] H. Medjani, "Influence de certains additifs organiques sur les caractéristiques d'un revêtement à base de zinc élaboré par voie électrochimique, application : « Evaluation de la résistance à la corrosion dans un milieu NaCl à 3 % en poids », " mémoire de master en chimie physique, université de MOULOUD MAMMARI, TIZI-OUZOU, 2018.
- [19] M. Gougis, "Développement de capteurs électrochimiques non-enzymatiques pour la gestion du diabète," thèse de doctorat en sciences de l'énergie et des matériaux, université de QUEBEC, 2014.

CHAPITRE IV
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Dans ce chapitre, nous présentons les caractéristiques structurales et morphologiques du capteur élaboré en l'occurrence les nanoparticules de platine supportées sur une électrode sérigraphiée.

L'activité électrocatalytique de ce capteur vis-à-vis l'électrooxydation du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique a été d'abord illustrée. Ensuite les performances de ce capteur ont été examinées. Enfin, l'étude relative à la stabilité du capteur a été menée.

IV.1. Élaboration des dépôts PtNPs/SPE

On a fait élaborer les nanoparticules de platine à partir d'une électrode sérigraphiée en graphite (comme électrode de travail) immergée dans une solution qui contient essentiellement le platine. L'électrodéposition a été réalisée par voltampérométrie cyclique dans une solution de sulfate de sodium 0,1 M ; contenant du l'acide hexachloroplatinique (H_2PtCl_6). Après rinçage et séchage les dépôts obtenus ont fait l'objet d'une caractérisation physique par microscopie électronique, et diffraction des rayons X ainsi qu'une caractérisation électrochimique par voltampérométrie cyclique et spectroscopie d'impédance.

IV.2. Caractérisations des PtNPs/SPE

IV.2.1. Caractérisations électrochimiques

IV.2.1.1. Caractérisations électrochimiques par spectroscopie d'impédance

Étant donné que c'est la première fois qu'on utilise, au niveau du laboratoire, les électrodes sérigraphiées comme électrodes de travail, nous avons choisi le couple $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$, généralement utilisé comme un couple de test vu son comportement réversible et son transfert de charge très simple.

La caractérisation de l'SPE non modifiée et PtNPs/SPE par la spectroscopie d'impédance électrochimique réalisée dans une solution de $\{[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}\}$ 5 mM contenant 0,1 M de KCl donne le diagramme de Nyquist de la figure IV.1.

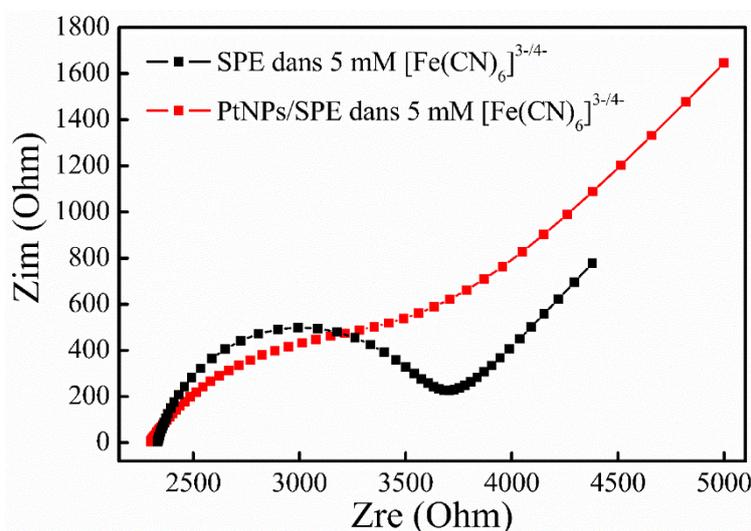


Figure IV.1 : Diagrammes de Nyquist obtenus sur SPE seul (noir) et PtNPs/SPE (rouge) avec une solution de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ 5 mM dans 0,1 M KCl et dans la gamme de fréquence de 0,1 à 10^5 Hz

Cette figure illustre un diagramme qui présente un grand arc de cercle dans le domaine des faibles fréquences pour SPE non modifiée. Le diamètre de ce demi-cercle correspond à la

résistance de transfert de charge à l'interface électrode/ électrolyte. La valeur de cette résistance du transfert de charge est :

$$R_{ct} = 20,376 \text{ k}\Omega$$

Après modification de SPE par des PtNPs, on observe une diminution significative de la taille de l'arc de cercle. Cette modification du diagramme s'accompagne d'une diminution de l'impédance, et donc de la résistance du transfert de charge qui est :

$$R_{ct} = 11,253 \text{ k}\Omega$$

Cette diminution de la résistance du transfert de charge montre que le transfert d'électrons devient plus rapide en présence de PtNPs et confirme le caractère conducteur de ces nanoparticules qui contribuent donc à améliorer la conductivité de la surface de l'SPE. Ce résultat est en accord avec les travaux de la littérature [1] et prouve de ce fait la présence de PtNPs à la surface de l'SPE.

IV.2.1.2. Caractérisations électrochimiques par voltampérométrie cyclique dans les milieux acide et neutre

Une fois élaborées, la microélectrode de PtNPs subit un traitement préalable qui consiste à un rinçage à l'eau distillée, une activation électrochimique est ensuite réalisée par voltampérométrie cyclique à la vitesse de 50 mV/s dans une solution de H₂SO₄ 1,0 M entre -0,7 V et +1,0 V jusqu'à l'obtention de courbes intensité-potentiel reproductibles et présentant une allure caractéristique du Pt dans cet acide [2] (figure IV.2a).

Ensuite l'électrode est transférée dans un milieu neutre. Le comportement électrochimique de l'électrode de PtNPs/SPE dans le milieu neutre a été étudié. La figure IV.2b représente le voltammogramme de PtNPs/SPE enregistré en milieu neutre (PBS 0,1 M) avec une vitesse de variation linéaire de potentiel de 50 mV/s.

En effectuant un tracé voltampérométrique couvrant le domaine de potentiel entre -0,7 V et +1.0 V, deux domaines singuliers sont mis en évidence [3].

- i. La zone de dépôt en sous-potentiel de l'hydrogène sur le platine (Under Potential Deposition-UPD) qui correspond à une fenêtre de potentiel comprise entre -0,39 et -0,63 V. Dans ce domaine ont lieu les réactions d'adsorption/désorption de l'hydrogène atomique, suivi vers -0,7 V du mur de dégagement du dihydrogène.

- ii. Le plateau d'adsorption de l'oxygène et formation de l'oxyde de platine (1) à partir de +0,18 V suivi du dégagement du dioxygène vers +0,99 V. Le pic (2) de réduction situé entre -0,3 et +0,1 V correspond à la réduction de l'oxyde de platine.
- iii. Entre les deux régions de l'oxygène et de l'hydrogène existe la région de la double couche électrochimique. Dans cette région aucune réaction faradique n'aura lieu.

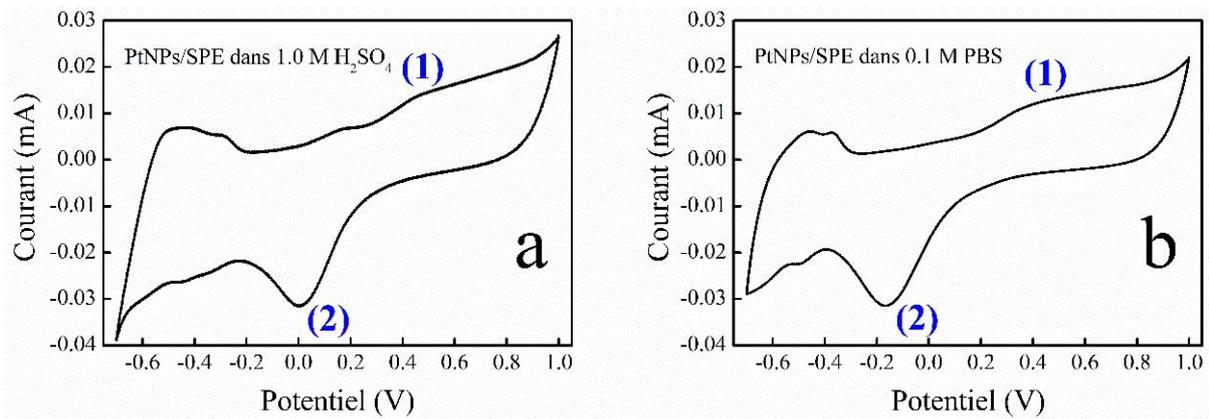


Figure IV.2 : Voltampérogramme du PtNPs/SPE dans : (a) solution acide 1,0 M H₂SO₄, (b) solution neutre 0,1 M PBS, vitesse de balayage 50 mV/s.

IV.2.2. Caractérisation structurale et morphologique

Dans le souci de confirmer la présence des PtNPs à la surface de l'SPE, nous avons entrepris leur caractérisation au moyen de la microscopie électronique à balayage (MEB).

Ainsi, l'image du capteur PtNPs/SPE obtenue par le MEB est représentée dans la figure IV.3.

Cette figure montre une surface de carbone parfaitement recouverte de nanoparticules de Pt. Ces particules sont plutôt de tailles moyennes comprises entre 50 nm et 200 nm de diamètre avec une structure tridimensionnelle. L'architecture en trois dimensions (3D) de ces nanoparticules donne lieu à une grande surface sur laquelle des réactions électrochimiques peuvent se produire, faisant du dépôt des nanoparticules de Pt un matériau très attractif pour diverses applications.

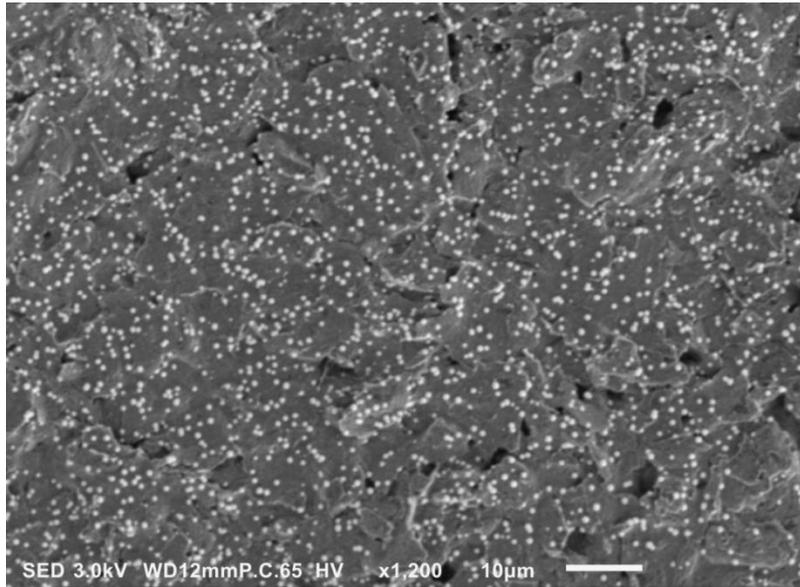


Figure IV.3 : Photo en microscopie électronique à balayage de nanoparticules de platine préparées par voltampérométrie cyclique

Les diagrammes DRX de PtNPs/SPE et du graphite (SPE seul) sont présentés dans la figure IV.4. Le plan C (002) de la structure cristalline du graphite a été observé à 26° et les spectres DRX de PtNPs/SPE correspondent bien aux spectres standards du Pt (JCPDS no. 01-087-0646). Comme on peut le voir, trois pics caractéristiques ont été observés à $2\theta = 39,91^\circ$, $46,31^\circ$, et $67,68^\circ$, et indexés respectivement aux plans cristallins (111), (200) et (220) du cubique à face centrée du Pt pur.

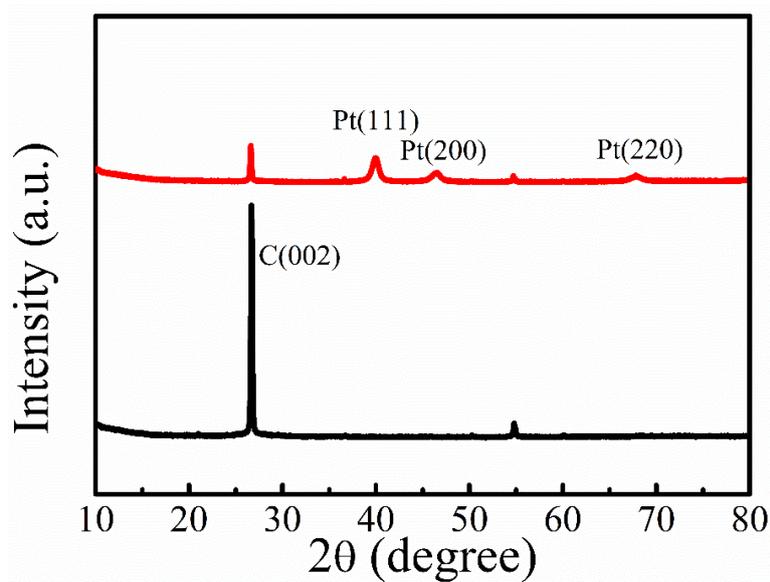


Figure IV.4 : Images DRX obtenues sur SPE non modifiée et sur PtNPs/SPE

IV.3. Étude de l'oxydation électrocatalytique du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique

L'activité électrocatalytique du capteur, PtNPs/SPE vis-à-vis l'électrooxydation du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique a été d'abord illustrée. Ensuite le dosage simultané du paracétamol et d'acide ascorbique, a été mené avec des solutions contenant le mélange des deux espèces.

IV.3.1. Étude de l'oxydation électrocatalytique du 4-aminophénol

Des essais ont été effectués pour évaluer l'activité catalytique de l'électrode modifiée PtNPs/SPE pendant la détection du 4-aminophénol. La figure IV.5 montre les voltammogrammes cycliques obtenus dans une solution tamponnée de phosphate (PBS) de 0,1 M pH 7,0 à 50 mV/s en absence et en présence de 0,5 mM du 4-aminophénol (4-AP).

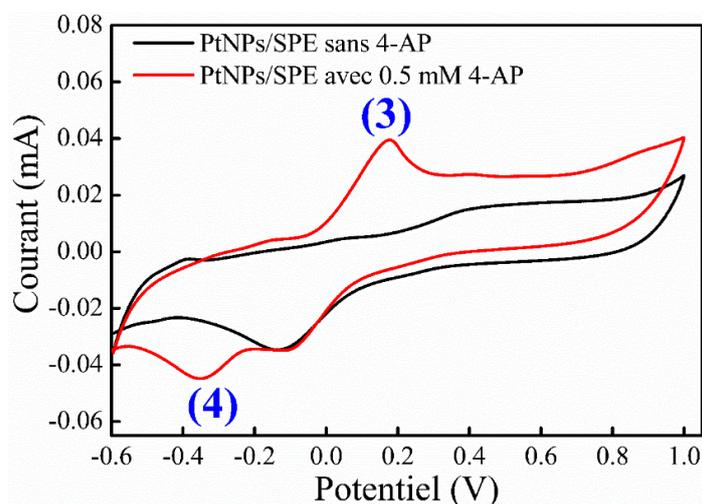


Figure IV.5 : Voltampérommes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM de 4-aminophénol (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s

L'allure du voltammogramme obtenue en présence de 0,5 mM de 4-AP se caractérise par deux pics ; un premier pic anodique (3) lors du balayage aller, et un deuxième pic cathodique (4) lors du balayage retour. Comme on peut le constater, lors du balayage aller de -0,6 à 1,0 V, le 4-aminophénol commence à être électrooxydé sur le PtNPs/SPE dès - 0,066 V.

En se référant à la figure IV.5, on voit que le début de l'oxydation du 4-aminophénol se produit dans la zone de double couche électrochimique.

De plus, le courant provenant de l'oxydation croît pour atteindre un maximum vers 0,17 V. Au-delà de ce potentiel, la présence d'oxydes de Pt et les intermédiaires de la réaction d'oxydation fait chuter l'intensité de courant d'oxydation.

Lors du balayage retour l'électrooxydation des espèces formées lors du balayage aller débute lorsque les oxydes de Pt sont complètement réduits. Ainsi, à partir de $\sim -0,20$ V, le

étudié, comme il est montré dans la figure IV.7b avec un coefficient de corrélation linéaire (R^2 anodique =0,9966, R^2 cathodique =0,9997). Cela signifie que l'électrooxydation quasi réversible de 4-AP sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE est contrôlée par le processus de diffusion.

IV.3.1.2. Effet de la concentration du 4-aminophénol

L'électrooxydation de différentes concentrations de 4-aminophénol (4-AP) allant de 0 μM jusqu'à 200 μM sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE a été explorée. Les voltamogrammes obtenus sont rassemblés dans la figure IV.8.

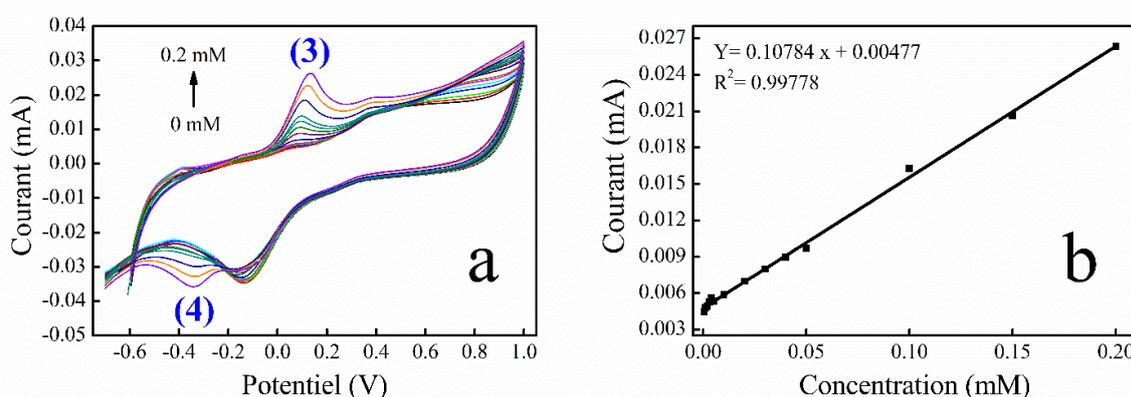


Figure IV.8 : (a) Voltampérométrie obtenue dans 0,1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations du 4-aminophénol, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation du 4-aminophénol en fonction de la concentration du 4-aminophénol obtenu sur PtNPs/SPE

Sur la figure IV.8a, on observe une augmentation de l'intensité de pic d'oxydation catalytique du 4-AP (3) lorsque la concentration en 4-AP augmente. Ceci montre que l'excès des espèces électroactives formées à la surface de l'électrode permet d'oxyder des quantités plus grandes de 4-aminophénol.

La variation de l'intensité de courant et du potentiel du pic anodique en fonction de la concentration du 4-aminophénol est représentée sur la figure IV.8b. On remarque également sur cette même figure une très bonne linéarité ($R^2 = 0.9977$) dans un grand intervalle de concentration (0,5 μM à 0,2 mM), ce qui indique que le transfert de matière lors de l'électrooxydation du 4-aminophénol par voltampérométrie cyclique sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE est un processus contrôlé par diffusion avec une sensibilité de $1881 \mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ et une limite de détection de 0,17 μM .

IV.3.2. Étude de l'oxydation électrocatalytique du paracétamol

Des expériences analogues sur l'activité catalytique de l'électrode modifiée PtNPs/SPE ont été menées avec une solution tamponnée de phosphate de 0,1 M pH 7,0 à 50 mV/s en absence et en présence de 0,5 mM du paracétamol (PA).

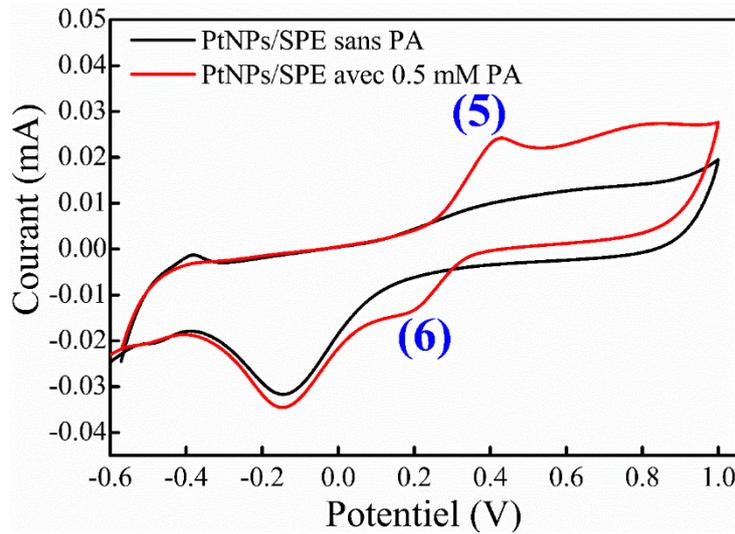


Figure IV.9 : Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM de paracétamol (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s

Nous observons qu'en présence de 0,5 mM du paracétamol, l'apparition de deux pics, le premier pic (5), dans la direction anodique qui correspond à l'oxydation du paracétamol en N-acétyl-p-quinonéimine (NAPQI) à 0,42 V et le deuxième pic (6) lors du balayage retour, observé vers 0,19 V qui correspond à la réduction NAPQI [5]. La nature des composés intermédiaires a été identifiée par HPLC et spectroscopie infrarouge [6].

La réaction d'oxydation du paracétamol se produit à la surface de l'électrode modifiée selon un processus illustré schématiquement sur la figure IV.10.

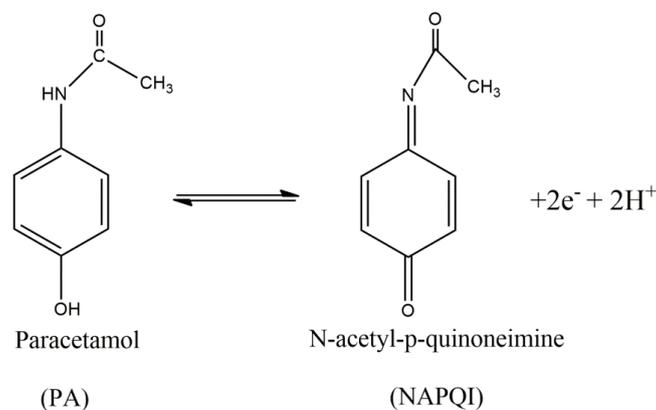


Figure IV.10 : Schéma d'oxydation du paracétamol en N-acétyl p-quinonéimine

IV.3.2.1. Effet de la vitesse de balayage

Sur la figure IV.11a, sont représentés les voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de paracétamol sur l'électrocatalyseur PtNPs/SPE, pour différentes vitesses de balayage comprises entre 10 et 200 mV/s. On peut remarquer que, l'augmentation de la vitesse de balayage provoque une augmentation dans les intensités de courant, ainsi qu'un déplacement vers des potentiels anodiques et cathodiques des deux pics respectivement.

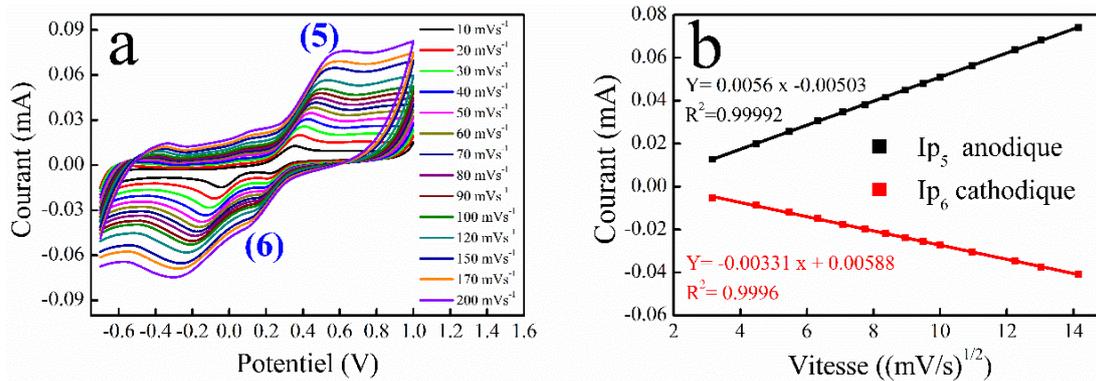


Figure IV.11 : (a) Voltampérogrammes de l'électrooxydation du paracétamol obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique et cathodique de l'électrooxydation du paracétamol en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenus sur PtNPs/SPE

Ce comportement est caractéristique d'un échange électronique quasi réversible à la surface de l'électrode. Par ailleurs la variation du courant de pic en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage est linéaire (figure IV.11b), ce qui confirme que le processus d'électrooxydation catalytique du paracétamol, sur le PtNPs/SPE est aussi contrôlé par un processus de diffusion.

IV.3.2.2. Effet de la concentration du paracétamol

L'électrooxydation de différentes concentrations de paracétamol (PA) allant de 0 μM jusqu'à 2200 μM sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE a été explorée en utilisant la voltampérométrie cyclique dans une solution tamponnée de phosphate de 0,1 M pH 7.0 et une vitesse de balayage de 50 mV/s. Les voltamogrammes obtenus sont rassemblés dans la figure IV.12.

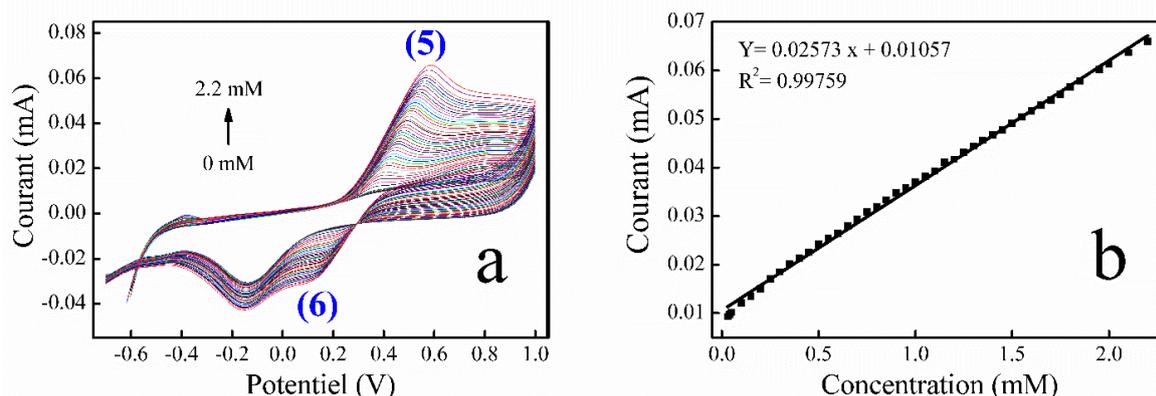


Figure IV.12 : (a) Voltampérogrammes obtenus dans 0,1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations du paracétamol, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation du paracétamol en fonction de la concentration du paracétamol obtenu sur PtNPs/SPE

Sur la figure IV.12a, nous observons une augmentation de l'intensité de pic d'oxydation catalytique du paracétamol (5) à mesure que la concentration en paracétamol augmente. Ceci montre que l'excès des espèces électroactives formées à la surface d'électrode permet d'oxyder des quantités plus grandes de paracétamol.

La variation de l'intensité de courant et du potentiel du pic d'oxydation anodique en fonction de la concentration de paracétamol est représentée sur la figure IV.12b. Nous observons également que cette variation est linéaire avec un coefficient de régression linéaire égale à $R^2 = 0.9975$ dans une zone de linéarité qui s'étale sur une plage de concentration allant de 30 μM à 2.2 mM.

La limite de détection et la sensibilité pour l'électrode PtNPs/SPE est de 0,17 μM et 514 $\mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ respectivement.

IV.3.3. Étude de l'oxydation électrocatalytique d'acide ascorbique

L'activité catalytique d'acide ascorbique sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE a été également étudiée. La figure IV.13 présente les voltammogrammes cycliques obtenus avec une microélectrode de nanoparticules de platine plongée dans une solution tamponnée de phosphate de 0,1 M pH 7,0 à 50 mV/s en absence et en présence de 0,5 mM de l'acide ascorbique (AA).

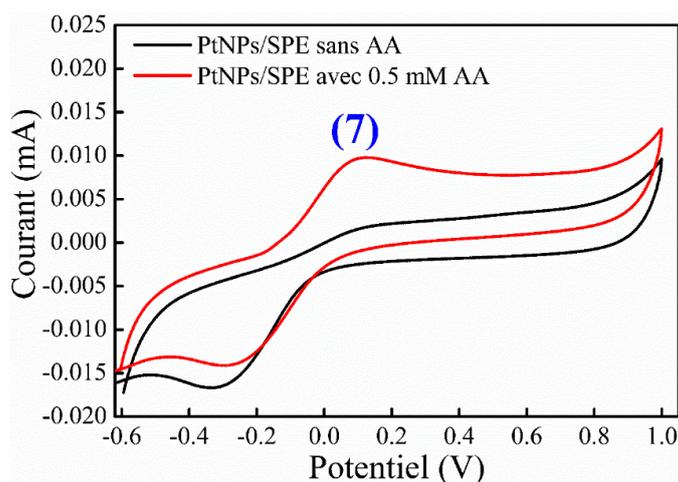


Figure IV.13 : Voltammogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0.1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM d'acide ascorbique (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s

Nous observons qu'en présence de 0,5 mM d'acide ascorbique, un pic anodique (7) correspondant à l'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique est observé à partir de -0,2 V avec un potentiel de demi-vague de 0,018V. Aucun signal n'est observé au balayage retour, confirmant que le système est irréversible (figure IV.14). Ces résultats sont en accord avec les données bibliographiques [7]. L'intensité de courant limite mesurée au potentiel de 0,1 V est égale à 0,0098 mA. Cette observation témoigne d'un processus d'oxydation catalytique de l'acide ascorbique sur l'électrode modifiée (PtNPs/SPE).

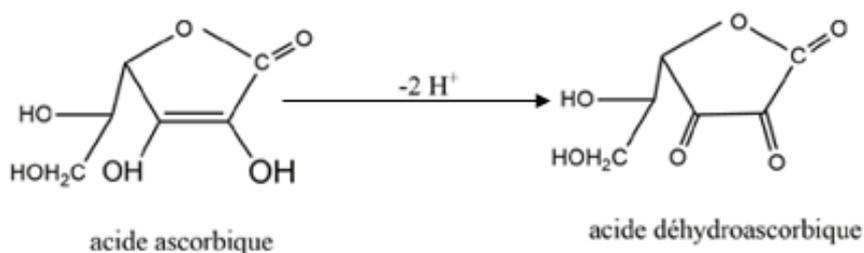


Figure IV.14 : Schéma d'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique

IV.3.3.1. Effet de la vitesse de balayage

La cinétique des réactions électrochimiques mise en jeu lors de l'oxydoréduction d'acide ascorbique sur l'électrode modifiée (PtNPs/SPE) a été étudiée en faisant varier la vitesse de balayage, entre 10 et 100 mV/s (figure IV.15).

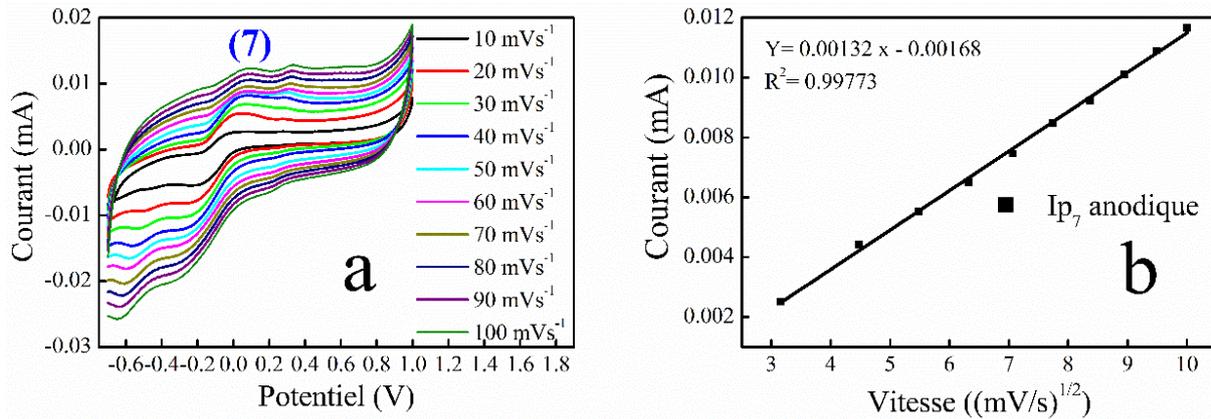


Figure IV.15 : (a) Voltampérométries de l'électrooxydation d'acide ascorbique obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation d'acide ascorbique en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenu sur PtNPs/SPE

Nous pouvons remarquer sur la figure IV.15a que, l'augmentation de la vitesse de balayage provoque une augmentation dans les intensités de courant anodique, ainsi qu'un déplacement vers des potentiels anodiques.

La figure IV.15b montre que la variation de l'intensité de courant par rapport à la racine carrée de la vitesse de balayage pour l'acide ascorbique était presque linéaire, décrite par l'équation : $I_{p7} = 0,00132 v^{1/2} - 0,00168$ ($R^2 = 0.9977$), ce qui indique que la réaction de transfert d'électrode a été contrôlée par la diffusion.

IV.3.3.2. Effet de la concentration de l'acide ascorbique

L'électrooxydation de différentes concentrations d'acide ascorbique (AA) (0 μ M – 1550 μ M) sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE a été explorée en utilisant la voltampérométrie cyclique dans une solution tamponnée de phosphate de 0,1 M pH 7,0 et une vitesse de balayage de 50 mV/s. Les voltamogrammes obtenus sont rassemblés dans la figure IV.16a.

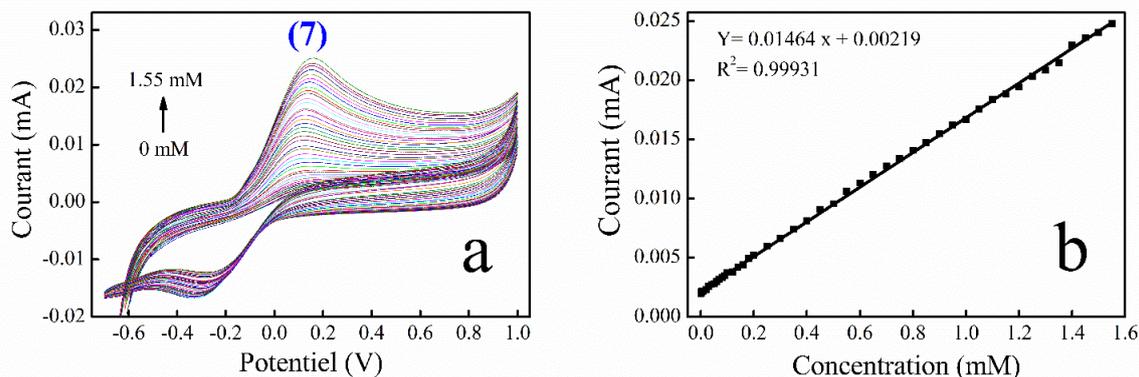


Figure IV.16 : (a) Voltampérogrammes obtenus dans 0.1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations d'acide ascorbique, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation d'acide ascorbique en fonction de la concentration d'acide ascorbique obtenu sur PtNPs/SPE

Sur la figure IV.16a, nous observons que les réponses de voltampérométrie cyclique montrent que la détection d'acide ascorbique est fortement dépendante de la concentration et que l'intensité du pic d'oxydation d'AA (7) augmente régulièrement dans un grand intervalle de concentration allant de 1 μM à 1.6 mM (figure IV.16b).

Cette augmentation de la capacité de détection avec la concentration d'espèces électroactives est due à une force motrice élevée pour le transfert de masse [8]. La sensibilité et la concentration minimale qui peuvent être détectées en utilisant cette méthode étaient d'environ $301 \mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ et $0,35 \mu\text{M}$ respectivement.

IV.4. Détection simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique

L'objectif final du travail étant de proposer un capteur pour le dosage simultané du paracétamol et d'acide ascorbique, des expériences ont été menées avec des solutions contenant le mélange des deux espèces. La figure IV.17 présente les voltammogrammes cycliques obtenus avec une solution de tampon phosphate pH 7,0 contenant le paracétamol et l'acide ascorbique à la concentration de 0,5 mM.

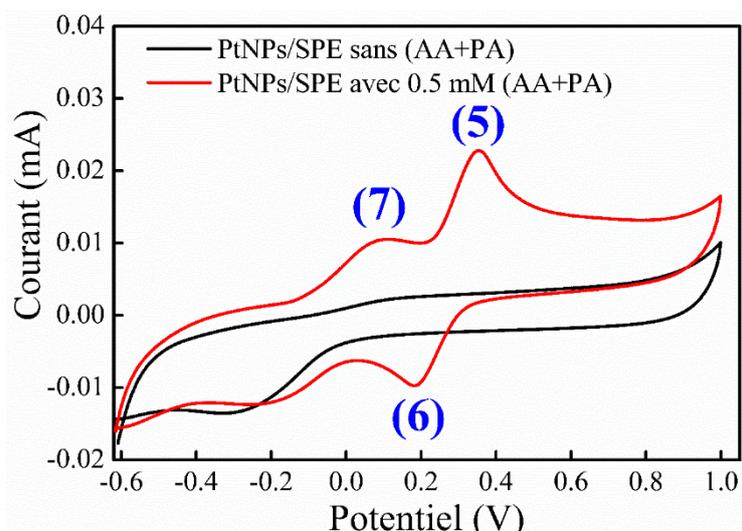


Figure IV.17 : Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS en absence (noir) et en présence de 0,5 mM d'acide ascorbique et du paracétamol (rouge), vitesse de balayage 50 mV/s

Aucune réponse n'a été montrée par l'électrode modifiée PtNPs/SPE en absence des analytes. Cependant, dans leur présence la courbe courant-potential montre un premier pic (7) peu marqué vers 0,08 V relative à l'oxydation irréversible de l'acide ascorbique, suivie de celle du paracétamol (5) vers 0,35V. Lors du balayage retour, un pic cathodique (6) du paracétamol est observé vers 0,19 V, ce qui montre la formation de N-acétyl-p-quinonéimine oxydée à partir du paracétamol et vice versa.

IV.4.1. Effet de la vitesse de balayage

L'influence de la vitesse de balayage des potentiels adoptée au cours de la mesure électrochimique sur l'intensité d'oxydation et de réduction apporte des informations sur les phénomènes impliqués lors des réactions à l'électrode. La figure IV.18 montre les voltammogrammes cycliques obtenus avec l'électrode modifiée (PtNPs/SPE) dans une solution de tampon phosphate de pH 7,0 contenant le paracétamol à 0,1 mM et l'acide ascorbique à 0,5 mM pour des vitesses de balayage des potentiels comprises entre 10 et 100 mV/s.

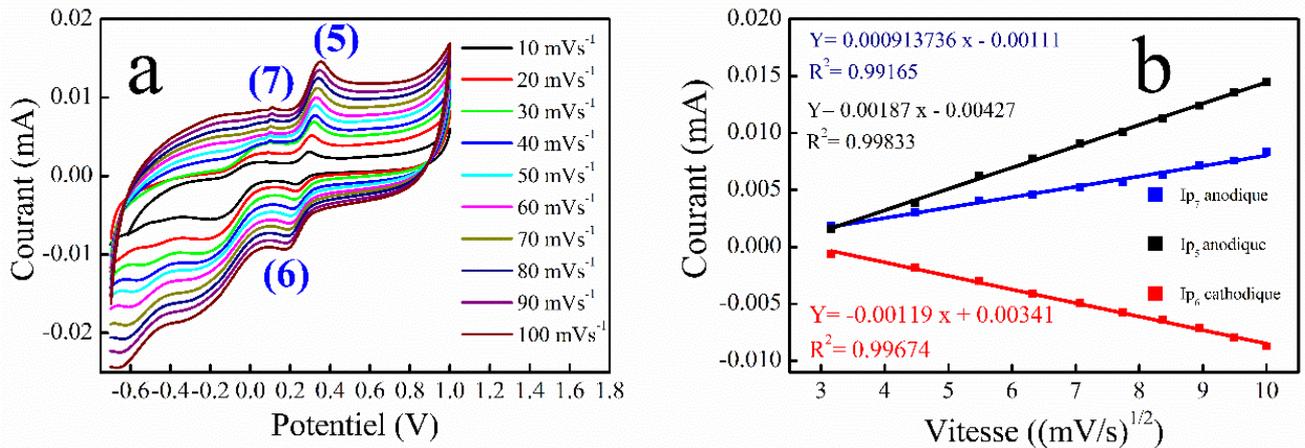


Figure IV.18 : (a) Voltampérogrammes de l'électrooxydation d'acide ascorbique et du paracétamol obtenus sur PtNPs/SPE en fonction de la vitesse de balayage, (b) Dépendance du pic anodique de l'électrooxydation d'acide ascorbique et du paracétamol et du pic cathodique de l'électrooxydation du paracétamol en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage obtenus sur PtNPs/SPE

Nous pouvons remarquer sur la figure IV.18a que, l'augmentation de la vitesse de balayage provoque une augmentation dans les intensités de courant anodique (5) et cathodique (6) avec un décalage de potentiel positif (+0,293 V → +0,349 V) et négatif (+0,229 V → +0,174 V) pour le paracétamol. De même, le pic d'oxydation (7) d'acide ascorbique a également montré un déplacement du potentiel vers une valeur plus positive (+0,078V → +0,108V) avec une augmentation considérable du courant.

La figure IV.18b montre que l'intensité de courant est proportionnelle à la racine carrée de la vitesse de balayage pour le paracétamol et l'acide ascorbique, suggérant que l'électrooxydation quasi réversible de PA et l'oxydation irréversible de AA sur l'électrode modifiée PtNPs/SPE est contrôlée par le processus de diffusion. Les équations de régression linéaire correspondantes obtenues sont données par ;

$$Ip_5 \text{ (mA)}_{PA} = 0,00187 v^{1/2} - 0,00427 \quad (R^2 = 0,9983)$$

$$Ip_7 \text{ (mA)}_{AA} = 0,000913736 v^{1/2} - 0,00111 \quad (R^2 = 0,9916)$$

$$Ip_6 \text{ (mA)}_{PA} = -0,00119 v^{1/2} + 0,00341 \quad (R^2 = 0,9967)$$

IV.4.2. Effet de la concentration du paracétamol et d'acide ascorbique

Pour simuler les analyses en milieux réels, le dosage simultané du paracétamol et de l'acide ascorbique a été effectué. La figure IV.19 présente les voltammogrammes cycliques enregistrés avec le mélange de deux analytes à différentes concentrations.

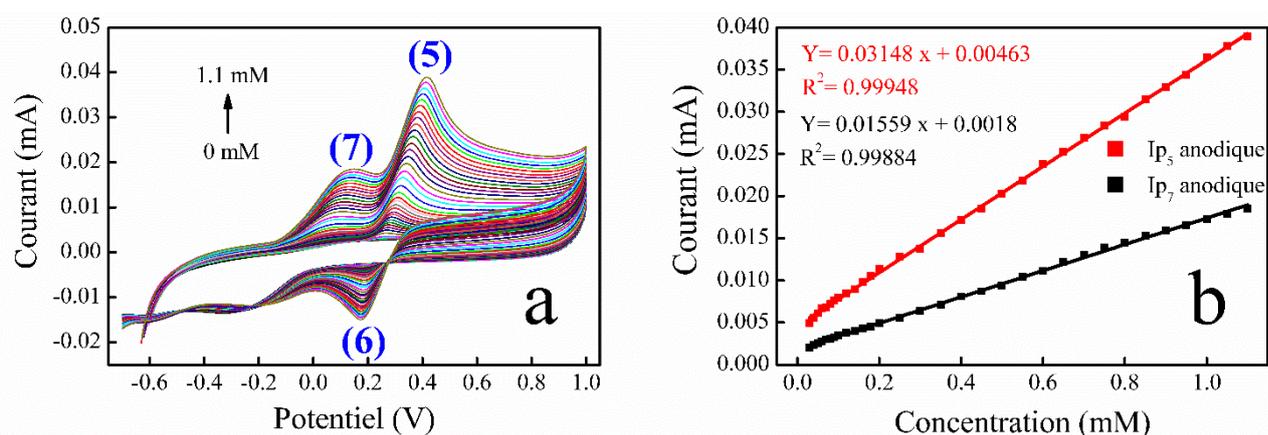


Figure IV.19 : (a) Voltampérométries obtenues dans 0,1 M PBS sur PtNPs/SPE à différentes concentrations d'acide ascorbique et du paracétamol, vitesse de balayage 50 mV/s, (b) Dépendance des pics anodiques de l'électrooxydation d'acide ascorbique et du paracétamol en fonction de la concentration d'acide ascorbique et du paracétamol obtenus sur PtNPs/SPE

On obtient à nouveau des courbes aisément exploitables, avec des pics d'oxydation des deux espèces antioxydantes nettement séparés.

Sur la figure IV.19a, nous observons que les réponses de voltampérométrie cyclique montrent que la détection simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique est fortement dépendante de la concentration et que l'intensité des pics d'oxydation des deux analytes augmente régulièrement lorsque la concentration augmente.

Après traitement de l'ensemble de courbes l'évolution de l'intensité de courant des deux pics est tracée en fonction de la concentration de chacun des deux substances médicamenteuses.

La figure IV.19b présente les courbes d'étalonnages obtenus. La linéarité a été validée pour les deux substances médicamenteuses dans un intervalle de concentration allant de 30 μM à 1.1 mM. Les équations obtenues sont respectivement :

$I_{p7}(\text{mA})_{AA} = 0,01559 C(\text{mM}) - 0,0018$ ($R^2 = 0,9988$) avec une sensibilité de 311 $\mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ et une limite de détection de 0.42 μM pour l'acide ascorbique et

$I_{p5}(\text{mA})_{PA} = 0,0314 C(\text{mM}) - 0,00463$ ($R^2 = 0,9994$) avec une sensibilité de 629 $\mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ et une limite de détection de 0.52 μM pour le paracétamol.

Le traitement des données a toutefois montré qu'alors que la sensibilité du microcapteur vis-à-vis de l'acide ascorbique reste globalement inchangée, celle vis-à-vis de paracétamol est sensiblement amplifiée en présence de l'acide ascorbique; elle passe en effet de 514 à 629 $\mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, soit une augmentation de plus de 22 %. Cette augmentation ne peut pas résulter d'un problème d'interférences étant donné la très bonne sélectivité de la mesure. Une autre explication est formulée par la suite, basée sur l'existence d'un mécanisme conduisant à la régénération du paracétamol au voisinage de l'électrode.

Les performances obtenues de ce capteur sont par ailleurs très bien positionnées par rapport à celles présentées dans la littérature, comme le montre le tableau IV.1

Tableau IV.1 Comparaison des performances analytiques du PtNPs/SPE vis-à-vis l'oxydation du 4-aminophénol, du paracétamol et de l'acide ascorbique par rapport à celles présentées dans la littérature

Matériau d'électrode	Molécule	Sensibilité ($\mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)	Domaine linéaire (μM)	Limite de détection (μM)	Références
Pt/ZnO AuPt/ZnO	4-AP	12.55 14.31	NI NI	4.11 3.60	[9]
ZnO/Yb ₂ O ₃ nanosheets	4-AP	506.3	10 ⁻⁴ -100	1.9×10 ⁻⁵	[10]
Ge/ZnO/GCE NPs	4-AP	506.3	10 ⁻³ –100	5.925×10 ⁻⁴	[11]
H-ZSM-5 zeolites	4-AP	2085	10 ⁻⁴ –1000	2 ×10 ⁻⁵	[12]
PDEA/MWCNT(COOH)/GCE	PA	NI	2.90-340	0.42	[13]
P-RGO/GCE	PA	NI	1.5-120	0.36	[14]
MWCNTs/CTS–Cu	PA	603	0.1–200	0.024	[15]
CoAl-OOH/rGO/GCE	PA EP	4870 12200	0.1–30	0.058 0.023	[16]
TiO ₂ /PB/AuNPs/ CMK-3/Nafion/GE	PA CPX	11560 15930	1–10 10–52	0.21 0.108	[17]
Au/Pd/rGO	PA 4-AP	NI NI	1-250 1-300	0.30 0.12	[18]
Co-MPs/Pt	AA	74.32	10-480	2.5	[19]
Cys/Au-PtNPs/ITO	AA	NI	2-400	1	[20]
PtNCs-MWCNTs- GNPs/GCE	AA DA	NI	100–1200 2.00–50.0	10.0 0.500	[21]
GO-XDA-Mn ₂ O ₃	PA AA	527.04 655.74	1-1000 10-8000	0.056 0.6	[22]
PtNPs/SPE	4-AP	1881	0.5-200	0.17	Ce travail
	PA	514	30-2200	0.17	Ce travail
	AA	301	1-1600	0.35	Ce travail
	PA	629	30-1100	0.52	Ce travail
	AA	311		0.42	

Il convient de noter que notre capteur fabriqué présente une large plage linéaire, une faible valeur LOD et une sensibilité élevée, par rapport à d'autres travaux, comme indiqué dans le tableau VI.1.

IV.5. Dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux

L'activité catalytique de l'électrode de platine et la fiabilité de la technique d'analyse électrochimique ont été testées vis-à-vis la détection et le dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux tels que les comprimés d'Efferalgan à la vitamine C de UPSA (figure IV.20 courbe rouge) et les comprimés de Dofebril à la vitamine C (figure IV.20 courbe bleue). Ces voltampérogrammes montrent deux pics anodiques, correspondant respectivement à l'acide ascorbique et le paracétamol.

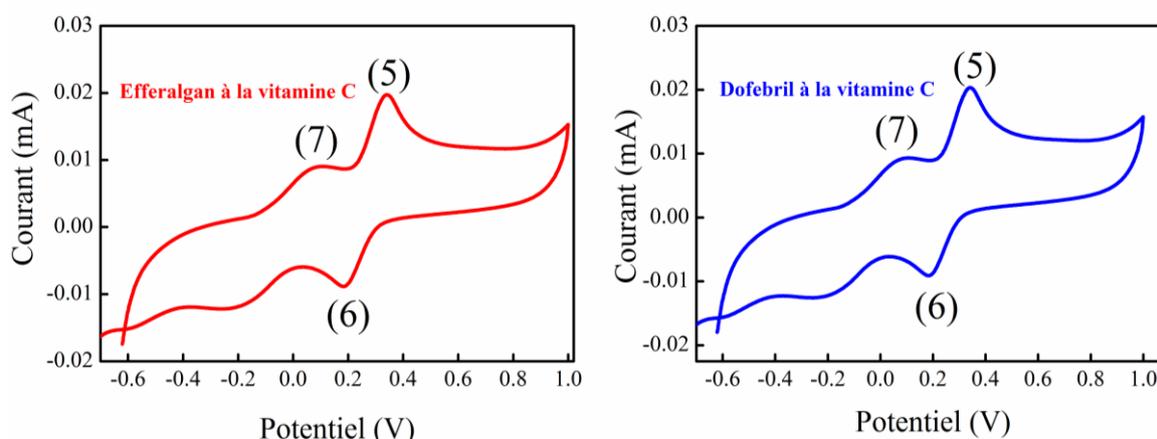


Figure IV.20 Voltampérogrammes relatifs à l'électrooxydation de PtNPs/SPE dans 0,1 M PBS et du mélange des comprimés d'Efferalgan à la vitamine C de UPSA (rouge) et les comprimés de Dofebril à la vitamine C (bleue) sur PtNPs/SPE

La concentration des deux analytes est déterminée par la méthode des ajouts dosés. Les résultats d'analyse des échantillons réels ont été répertoriés dans le tableau IV.2.

D'après les résultats regroupés dans ce tableau, nous pouvons remarquer que la quantité d'acide ascorbique et de paracétamol dosée par voltampérométrie cyclique sur l'électrode de platine dans les échantillons pharmaceutiques commerciaux est légèrement inférieure à celle indiquée sur leurs boîtes. Ceci est probablement dû à la non-dissolution complète de ces substances lors de la préparation des échantillons.

Tableau IV.2 Résultats d'analyse des échantillons pharmaceutiques commerciaux

Médicament	Substance médicamenteuse	Contenu dans les comprimés mmol/l	Contenu analysé par CV (mmol/l)	Taux de recouvrement
Efferalgan à la vitamine C	AA	3,3	2,97	90,0 %
	PA	6,6	6,22	94,24 %
Dofebril à la vitamine C	AA	3,3	3,18	96,63 %
	PA	6,6	6,42	97,27 %

IV.6. Conclusion

Les résultats obtenus dans ce chapitre concernant la mise au point d'un microcapteur voltammétrique à base des nanoparticules de platine supportées sur une électrode sérigraphiée pour le dosage simultané de l'acide ascorbique et du paracétamol démontrent une fois encore l'apport très bénéfique des électrodes modifiées dans le domaine de l'électroanalyse.

Toutefois, la caractérisation au MEB du capteur élaboré a révélé l'obtention des particules de platine de tailles moyennes comprises entre 50 nm et 200 nm de diamètre avec une structure tridimensionnelle.

Les performances obtenues de ce capteur sont par ailleurs très bien positionnées par rapport à celles présentées dans la littérature.

Le dosage simultané du paracétamol et de l'acide ascorbique dans des solutions modèles a révélé une augmentation de la sensibilité du capteur vis-à-vis du paracétamol en présence de l'acide ascorbique. Un mécanisme réactionnel est proposé, qui repose sur une réaction chimique spontanée de régénération du paracétamol couplée à l'étape électrochimique.

Références bibliographiques du chapitre IV

- [1] M.L. Chelaghmia, H. Fisli, M. Nacef, D.A.C. Brownson, A.M. Affoune, H. Satha, C.E. Banks, "Disposable non-enzymatic electrochemical glucose sensors based on screen-printed graphite macroelectrodes modified via a facile methodology with Ni, Cu, and Ni/Cu hydroxides are shown to accurately determine glucose in real human serum blood samples," *Anal. Methods*, doi:10.1039/d1ay00056j, 2021.
- [2] M.L. Chelaghmia, "Élaboration et caractérisation d'électrocatalyseur pour l'oxydation anodique des alcools," thèse de doctorat en chimie industrielle, université de 8 MAI 1945, GUELMA, 2013.
- [3] M.L. Chelaghmia, M. Nacef, H. Fisli, A.M. Affoune, M. Pontié, A. Makhlouf, T. Derabla *et al.*, "Electrocatalytic performance of Pt–Ni nanoparticles supported on an activated graphite electrode for ethanol and 2-propanol oxidation," *RSC Adv.*, vol.10, p. 36941, 2020.
- [4] G.Scandurra, A. Antonella, C. Ciofi, G. Saitta, M. Lanza, "Electrochemical Detection of p-Aminophenol by Flexible Devices Based on Multi-Wall Carbon Nanotubes Dispersed in Electrochemically Modified Nafion," *Sensors*, vol.14, no.5, pp. 8926–8939, 2014.
- [5] I. Sadok, K. Tyszczyk-Rotko, "New, Simple and Sensitive Voltammetric Procedure for Determination of Paracetamol in Pharmaceutical Formulations," *Ins. Anal. Electrochem.*, vol.1, no.1, pp. 1-8, 2015.
- [6] E. Sohoul, F.S. Fard, M.R. Nasrabadi, M.E.P. Brzezinska, F. Ahmadi, "Introducing a novel nanocomposite consisting of nitrogen-doped carbon nano-onions and gold nanoparticles for the electrochemical sensor to measure acetaminophen," *J. Electroanal. Chem.*, vol.871, p.114309, 2020.
- [7] A. Ruffien-Ciszak, "Potentialités des microélectrodes pour une évaluation directe et non invasive des propriétés antioxydantes du stratum corneum," thèse de doctorat en génie des procédés, université de PAUL SABATIER, TOULOUSE III, 2005.
- [8] I. Bakas, K. Elatmani, S. Qourzal, N. Barka, A. Assabbane, I. Ait-ichou, "A comparative adsorption for the removal of p-cresol from aqueous solution onto granular activated charcoal and granular activated alumina," *J. Mater. Environ. Sci.*, vol.5, no.3, pp. 675-682, 2014.
- [9] G. Fiaschi, S. Cosentino, R. Pandey, S. Mirabella, V. Strano, L. Maiolo, D. Grandjean *et al.*, "A novel gas-phase mono and bimetallic clusters decorated ZnO nanorods electrochemical sensor for 4-aminophenol detection," *J. Electroanal. Chem.*, vol.811, pp. 89-95, 2018.
- [10] M.M. Rahman, M.M. Alam, A.M. Asiri, M.R. Awual, "Fabrication of 4-aminophenol sensor based on hydrothermally prepared ZnO/Yb₂O₃ nanosheets," *New J. Chem.*, vol.41, no.17, pp. 9159–9169, 2017.
- [11] M.M. Rahman, "Selective and sensitive 4-Aminophenol chemical sensor development based on low-dimensional Ge-doped ZnO nanocomposites by electrochemical method," *Microchem. J.*, vol.157, p. 104945, 2020.
- [12] M.M. Rahman, B.M. Abu-Zied, M.M. Hasan, A.M. Asiri, M.A. Hasnat, "Fabrication of a selective 4-Aminophenol sensor based on H-ZSM-5 zeolites deposited silver electrodes," *RSC Adv.*, vol.6, pp. 48435–48444, 2016.
- [13] M. Ni, Y. Xu, C. Wang, P. Zhao, P. Yang, C. Chen, K. Zheng *et al.*, "A novel thermo-controlled acetaminophen electrochemical sensor based on carboxylated multi-walled carbon nanotubes and thermosensitive polymer," *Diam. & Rel. Mater.*, vol.107, p.107877, 2020.
- [14] X. Zhang, K-P. Wang, L-N. Zhang, Y-C. Zhang, L. Shen, "Phosphorus-doped graphene-based electrochemical sensor for sensitive detection of acetaminophen," *Analy. Chim. Acta*, doi: 10.1016/j.aca.2018.06.079, 2018.
- [15] A. Mao, H. Li, D. Jin, L. Yu, X. Hu, "Fabrication of electrochemical sensor for paracetamol based on multi-walled carbon nanotubes and chitosan–copper complex by self-assembly technique," *Talanta*, vol.144, pp. 252-257, 2015.
- [16] C. Wu, J. Li, X. Liu, H. Zhang, R. Li, G. Wang, Z. Wang *et al.*, "Simultaneous voltammetric determination of epinephrine and acetaminophen using a highly sensitive CoAl-OOH/reduced graphene oxide sensor in pharmaceutical samples and biological fluids," *Mater. Sci. & Eng. C*, vol.119, p.111557, 2021.
- [17] H. Wang, S. Zhang, S. Li, J. Qu, "Electrochemical sensor based on palladium-reduced graphene oxide modified with gold nanoparticles for simultaneous determination of acetaminophen and 4-aminophenol," *Talanta*, doi .org/10.1016/j.talanta.2017.09.021, 2017.

- [18] A. Ejaz, S. Jeon, "A highly stable and sensitive GO-XDA-Mn₂O₃ electrochemical sensor for simultaneous electrooxidation of paracetamol and ascorbic acid," *Electroch. Acta*, doi: 10.1016/j.electacta.2017.05.193, 2017.
- [19] M. Douliche, B. Saidat, M. Trari, "Electrocatalytic Performance of Cobalt Microparticles Film-Modified Platinum Disk Electrode for Amperometric Detection of Ascorbic Acid," *J. Analytical. Chem.*, vol. 72, no.3, pp. 333–341, 2017.
- [20] Y. Lin, Y. Hu, Y. Long, J. Di, "Determination of ascorbic acid using an electrode modified with cysteine self-assembled gold-platinum nanoparticles," *Microchim. Acta*, vol.175, pp. 259–264, 2011.
- [21] Z-N. Huang, J. Zou, J. Teng, Q. Liu, M-M. Yuan, F-P. Jiao, X-Y. Jiang *et al.*, "A novel electrochemical sensor based on self-assembled platinum nanochains - Multi-walled carbon nanotubes-graphene nanoparticles composite for simultaneous determination of dopamine and ascorbic acid," *Ecotoxicol. Envir. Safety*, vol.172, pp. 167-175, 2019.
- [22] A. Pollap, K. Baran, N. Kuszewska, J. Kochana, "Electrochemical sensing of ciprofloxacin and paracetamol in environmental water using titanium sol based sensor," *J. Electroanal. Chem.*, vol.878, p.114574, 2020.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Ce travail de master a été motivé par la nécessité d'élaborer un capteur non enzymatique, peu chers, facile à fabriquer et à utiliser pour la détermination individuelle de 4-aminophénol, de paracétamol et de l'acide ascorbique et principalement pour la détection simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique.

A cet effet, la surface de l'électrode sérigraphiée (SPE) en tant que support conducteur a été modifiée par l'électrodéposition des nanoparticules de platine (PtNPs), en appliquant un simple traitement électrochimique par voltampérométrie cyclique (CV). Les électrodes ainsi modifiées ont été caractérisées électrochimiquement par la voltampérométrie cyclique et la spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE). Les résultats obtenus par SIE montrent que le transfert d'électrons devient plus rapide en présence de PtNPs et confirme le caractère conducteur de ces nanoparticules qui contribuent donc à améliorer la conductivité de la surface de l'SPE.

Ensuite les caractéristiques morphologiques et structurale de la surface de l'électrode de travail modifiée PtNPs/C ont été observées à l'aide d'un microscope à balayage électronique (MEB) et avec un diffractomètre des rayons X (DRX). Les images obtenues par MEB ont montré que le platine est sous forme de nanoparticules qui couvrent bien la surface de graphite ce qui a donné lieu à des grandes surfaces sur lesquelles des réactions électrochimiques peuvent se produire et les spectres DRX de PtNPs/SPE correspondent bien aux spectres standards du Pt.

Les études électrochimiques ont été effectuées « sans » et « avec » chargement des analytes (4-AP, PA, AA), les résultats obtenus par voltampérométrie cyclique ont montré que l'électrode modifiée PtNPs/SPE a une excellente activité électrocatalytique vis-à-vis la détection individuelle du 4-AP, PA et AA ainsi que pour la détection simultanée du PA et AA.

Dans le cas de la détection individuelle, les résultats obtenus sur PtNPs/SPE ont montré une sensibilité, atteignant $1881 \mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, $514 \mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, $301 \mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ sur une gamme linéaire de $0.5\text{-}200 \mu\text{M}$, $30\text{-}2200 \mu\text{M}$, $1\text{-}1600 \mu\text{M}$ et présentant une limite de détection de $0.17 \mu\text{M}$, $0.17 \mu\text{M}$ et de $0.35 \mu\text{M}$ pour le 4-aminophénol, le paracétamol et l'acide ascorbique respectivement.

Pour la détection simultanée la sensibilité du microcapteur vis- à vis de l'acide ascorbique reste globalement inchangée avec une LOD de $0.42 \mu\text{M}$, celle vis-à-vis de paracétamol est sensiblement amplifiée en présence de l'acide ascorbique; elle passe en effet de 514 à $629 \mu\text{A} \cdot \text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, soit une augmentation de plus de 22 % avec une LOD de $0.52 \mu\text{M}$. Cette augmentation de la sensibilité ne peut pas résulter d'un problème d'interférences étant

donné la très bonne sélectivité de la mesure. Une autre explication est formulée par la suite, basée sur l'existence d'un mécanisme conduisant à la régénération du paracétamol au voisinage de l'électrode.

Les performances obtenues de ce capteur sont par ailleurs très bien positionnées par rapport à celles présentées dans la littérature.

L'activité catalytique de l'électrode de platine et la fiabilité de la technique d'analyse électrochimique ont été testées vis-à-vis la détection et le dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux tels que les comprimés d'Effergal à la vitamine C de UPSA et les comprimés de Dofebril à la vitamine C. Les résultats montrent que la quantité d'acide ascorbique et de paracétamol dosée par voltampérométrie cyclique sur cette électrode de platine dans les échantillons pharmaceutiques commerciaux est légèrement inférieure à celle indiquée sur leurs boîtes.

Ainsi, le travail présenté dans ce manuscrit est une contribution à la recherche sur l'utilisation et l'association de nanoparticules pour la mise au point d'un capteur non-enzymatique utilisé dans la détection électrochimique individuelle ainsi que simultanée du paracétamol et d'acide ascorbique.

Des travaux complémentaires sont, bien entendu, nécessaires afin d'affirmer les concepts et résultats liés à cette étude.