



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

Paul Le Maout



SOMMAIRE

1. Contexte

2. De la matrice à l'empreinte

- Réalisation des matrices de capteurs
- Test sous haleine simulée
- Contrer les dérives

3. Du laboratoire aux cas réels

4. Conclusion et perspectives

CHAPITRE 1

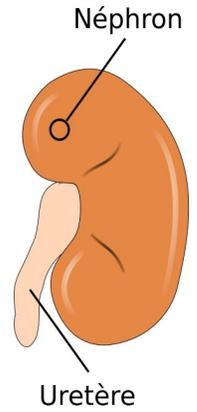
- Contexte

En France :

3 millions de personnes^[1]



IRC (tous les stades)



45 000 personnes



Dialyse

Séance de 3-4 heures
2 à 4 fois par semaine

3,8 Md€ par an^[2]

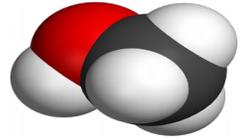


Transplantations

36 000 personnes



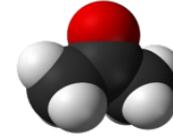
Caractéristiques d'une composition saine^{[4][5][6]} :



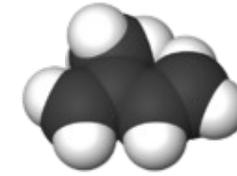
Méthanol



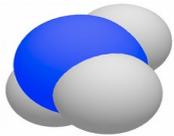
Éthanol



Acétone

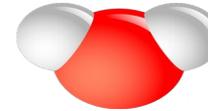


Isoprène

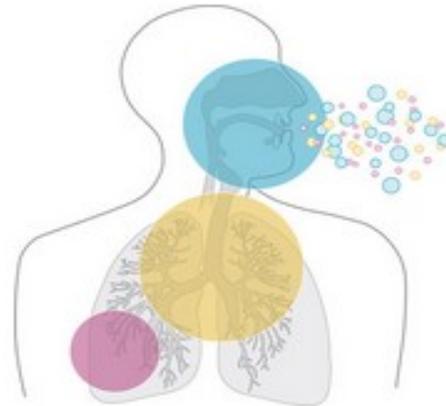


Ammoniac

Vapeur d'eau



CO₂

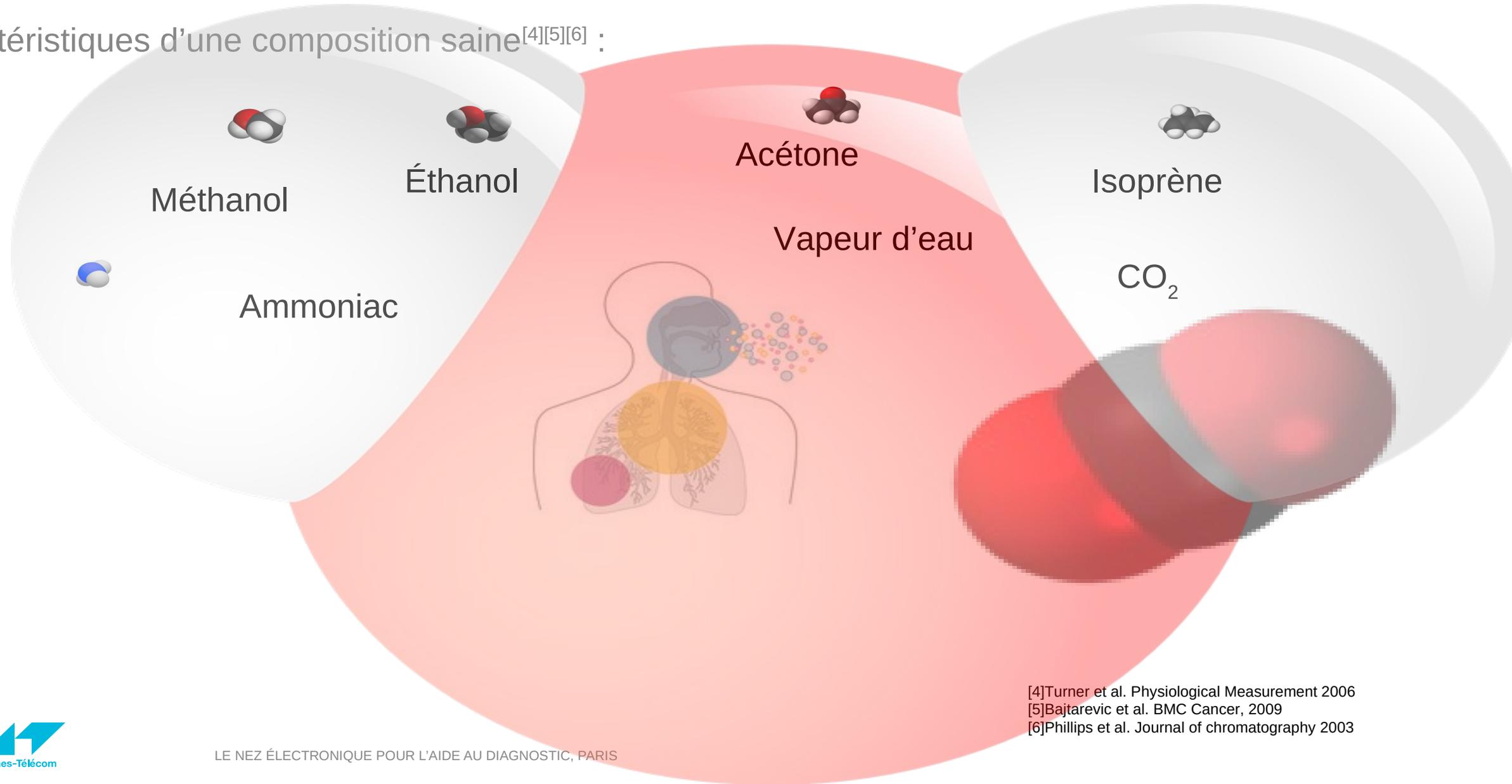


[4]Turner et al. Physiological Measurement 2006

[5]Bajtarevic et al. BMC Cancer, 2009

[6]Phillips et al. Journal of chromatography 2003

Caractéristiques d'une composition saine^{[4][5][6]} :



[4]Turner et al. Physiological Measurement 2006

[5]Bajtarevic et al. BMC Cancer, 2009

[6]Phillips et al. Journal of chromatography 2003

Caractéristiques d'une composition saine^{[4][5][6]} :

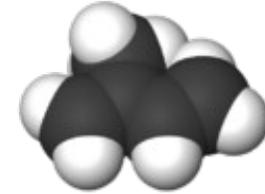


Méthanol



Éthanol

Acétone

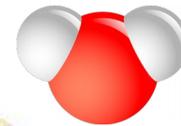


Isoprène



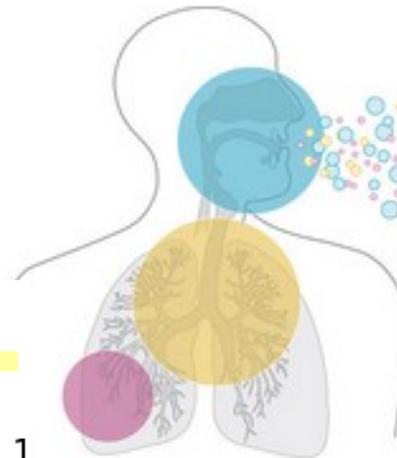
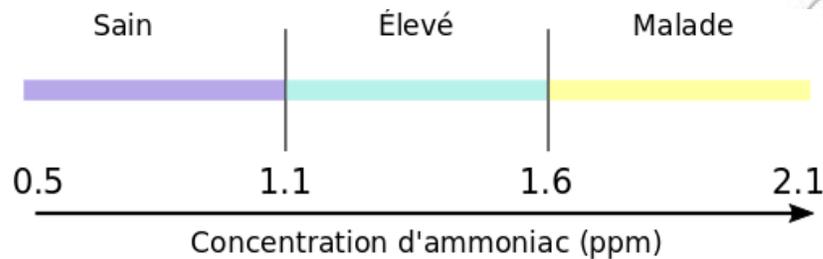
Ammoniac

Vapeur d'eau

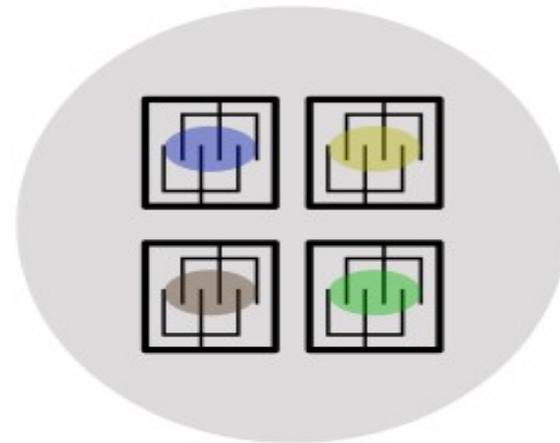
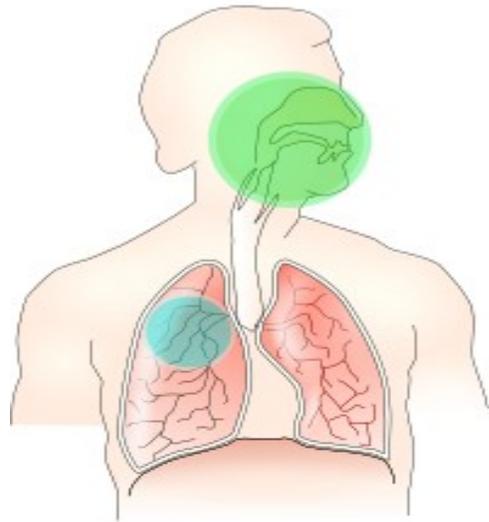


60 000 ppm

CO₂



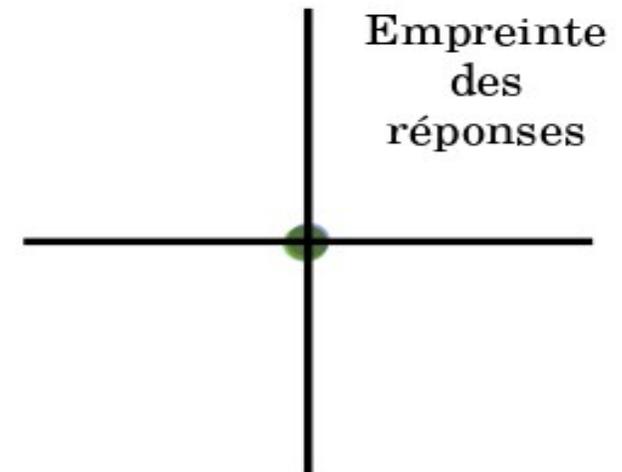
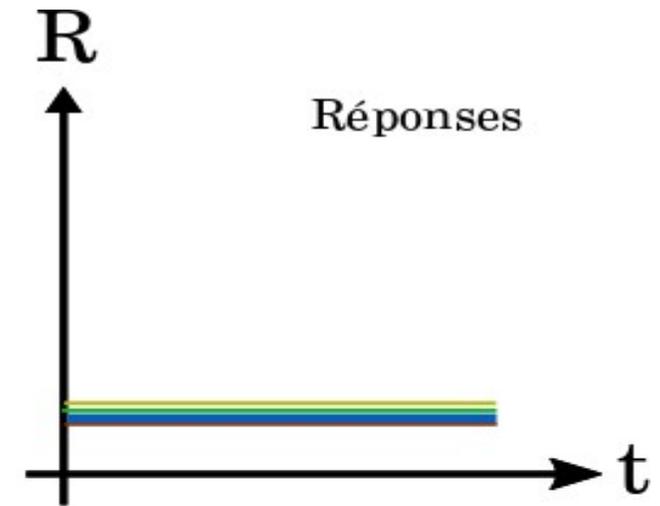
Principe du nez électronique :



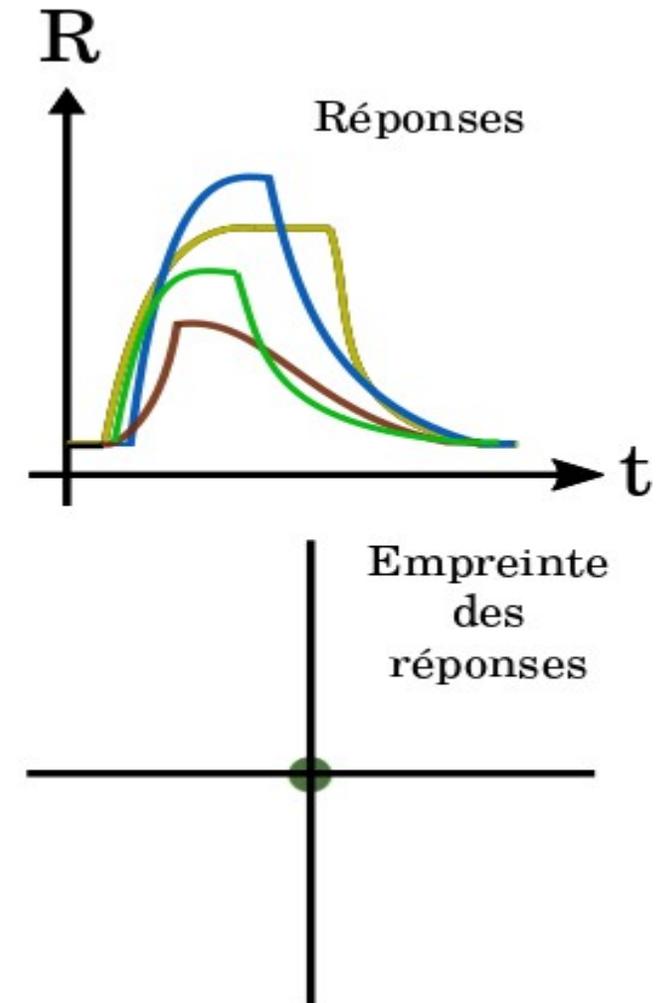
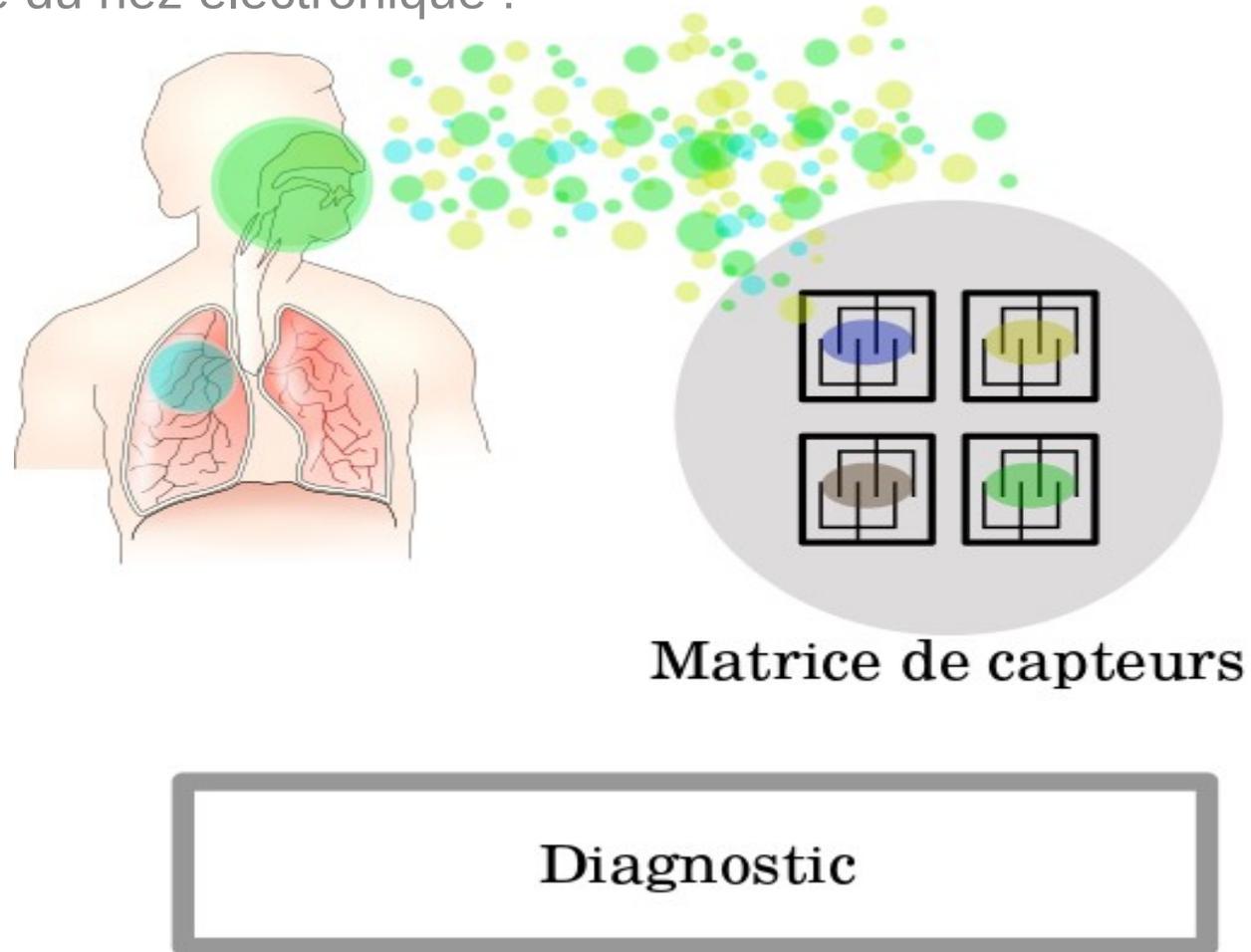
Matrice de capteurs



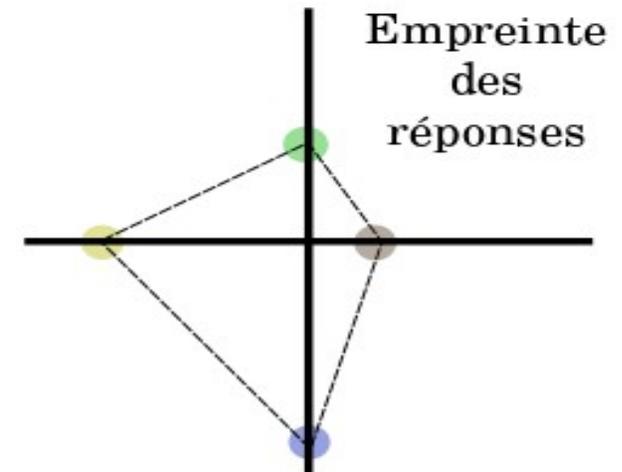
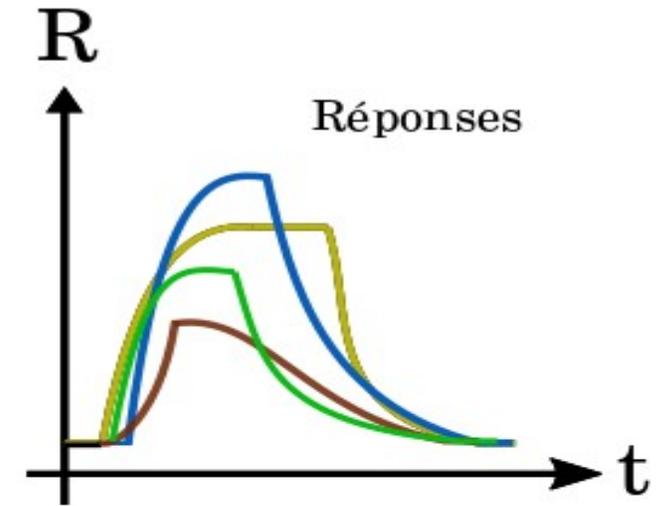
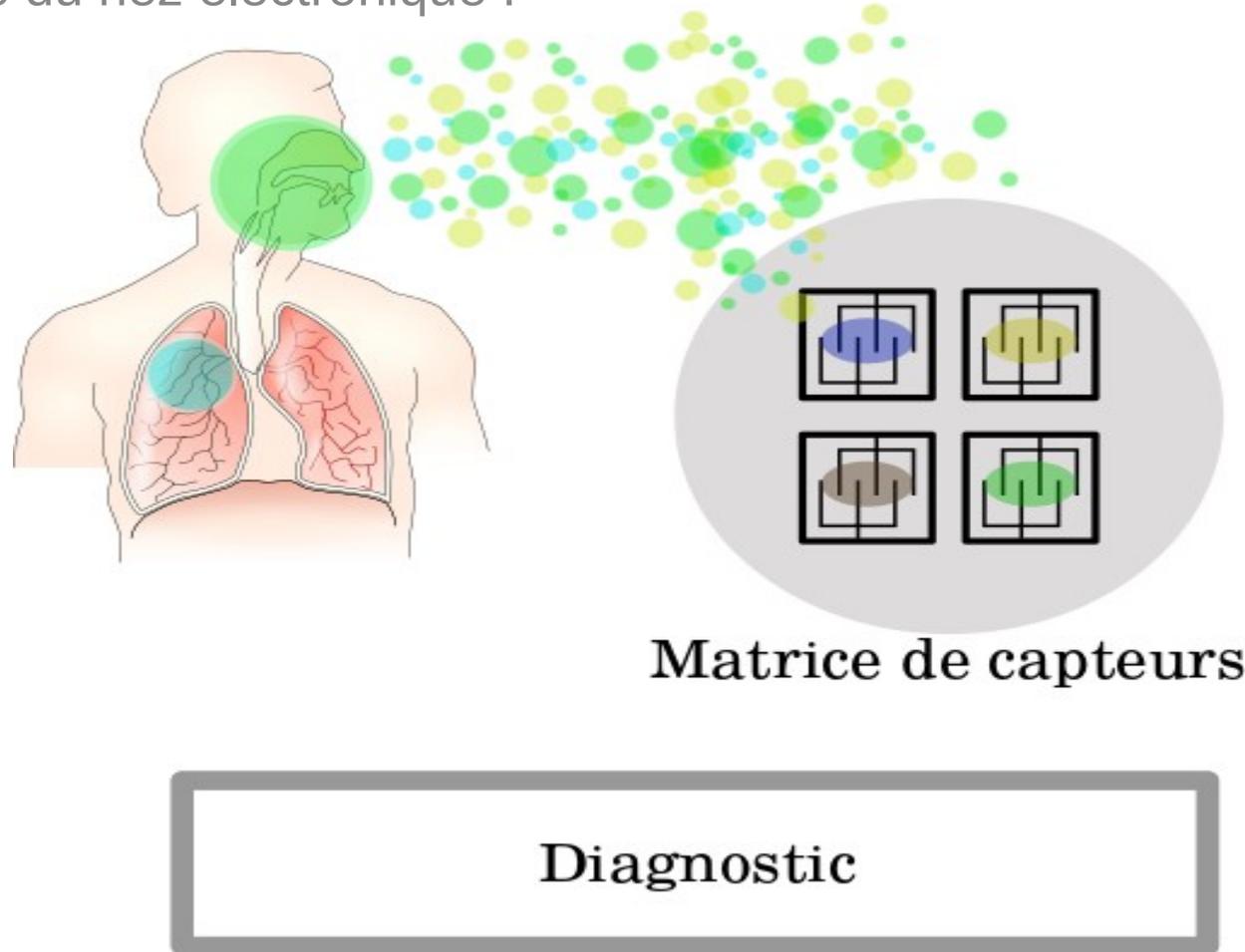
Diagnostic



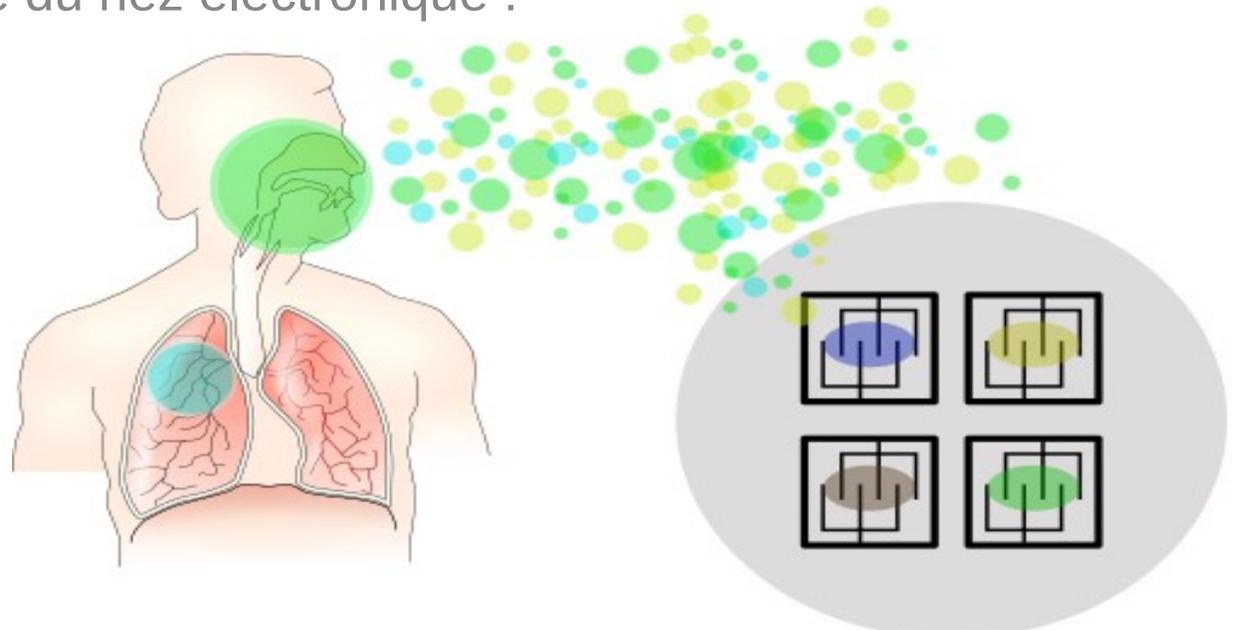
Principe du nez électronique :



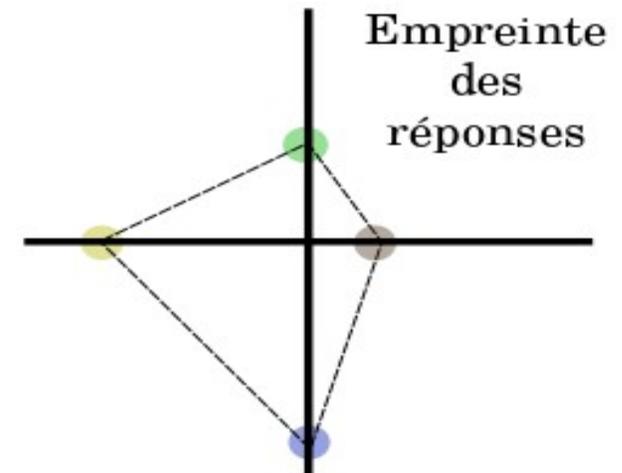
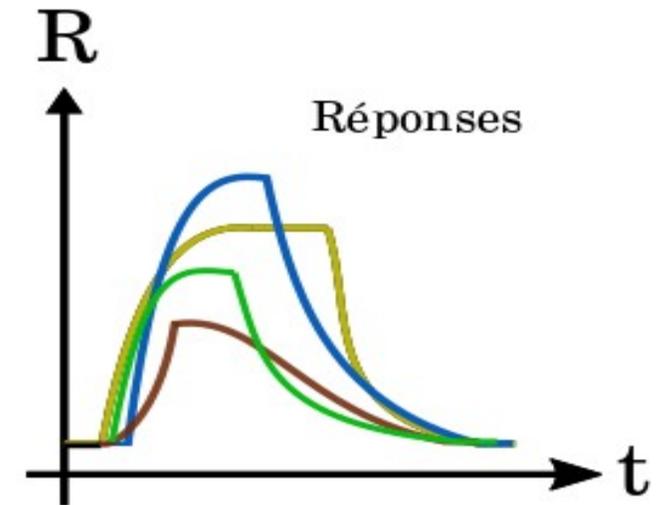
Principe du nez électronique :



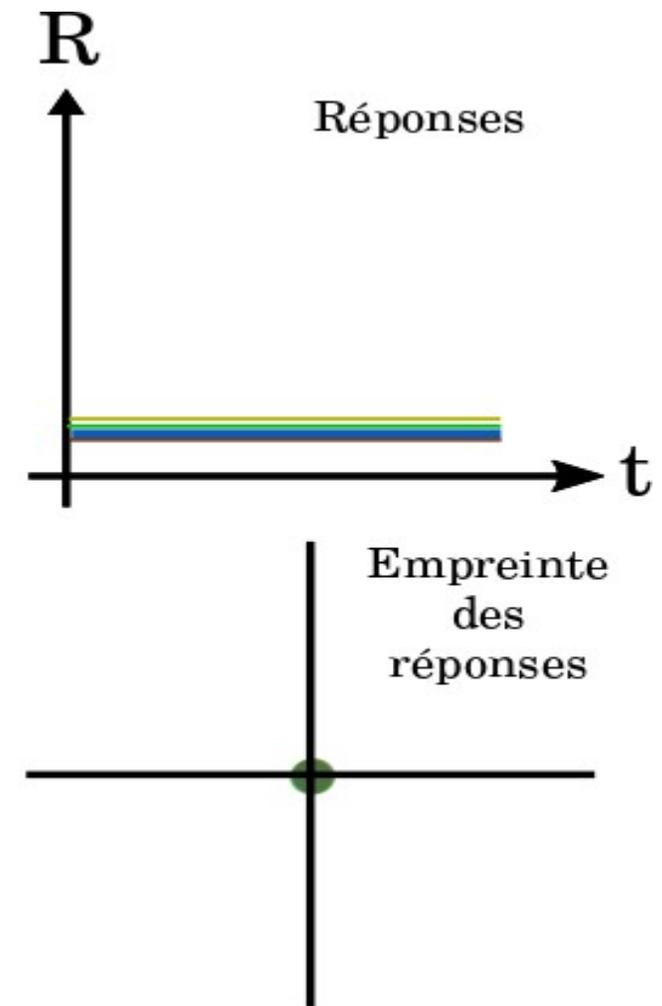
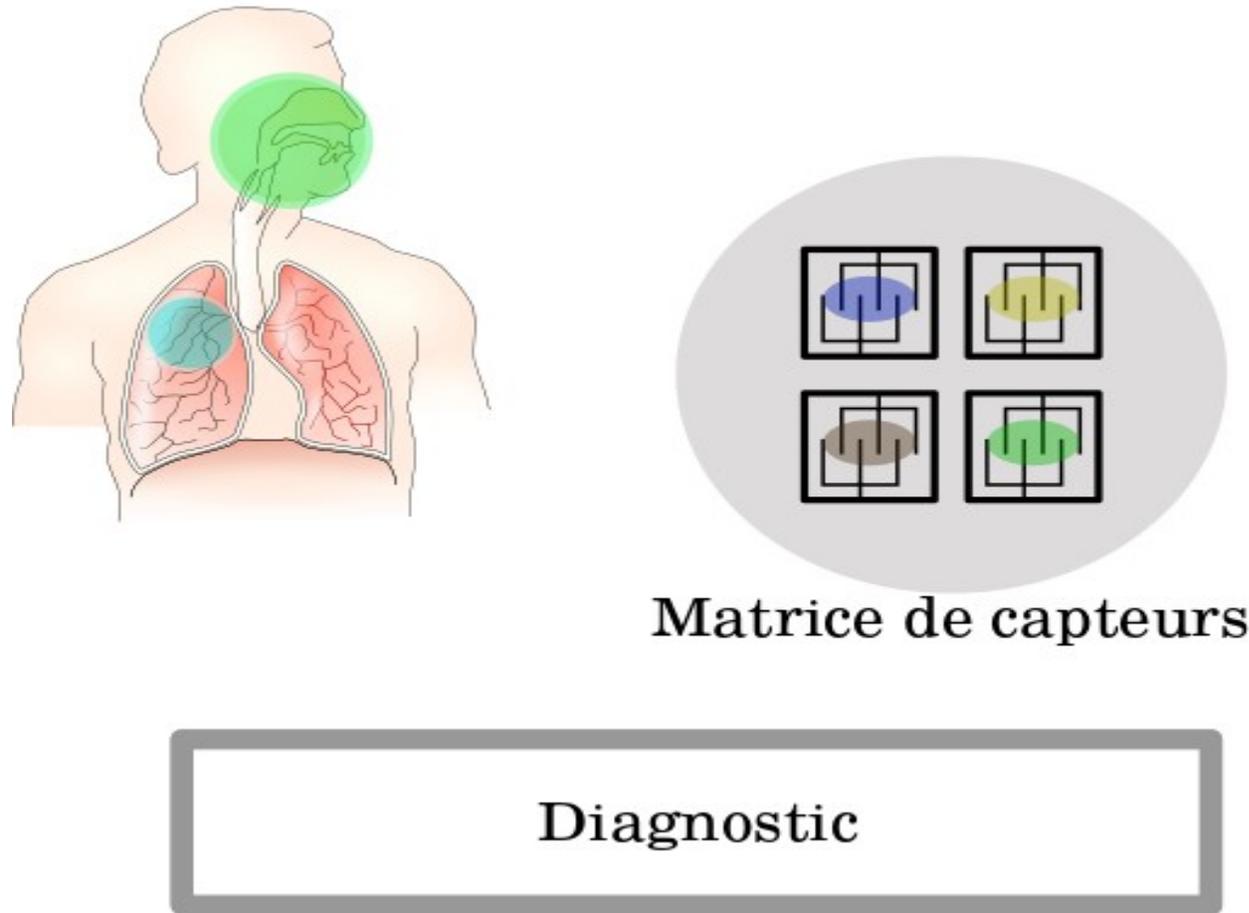
Principe du nez électronique :



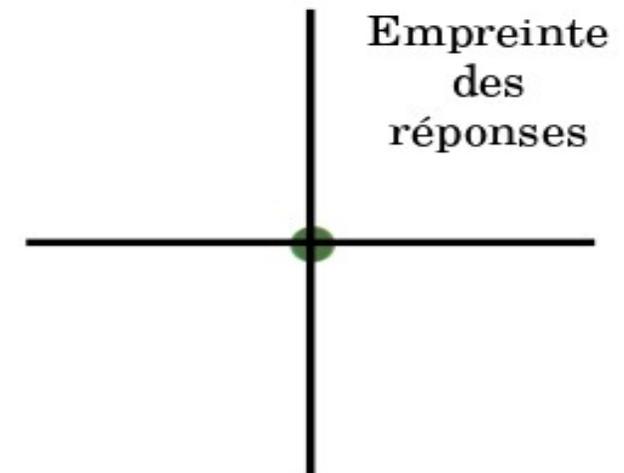
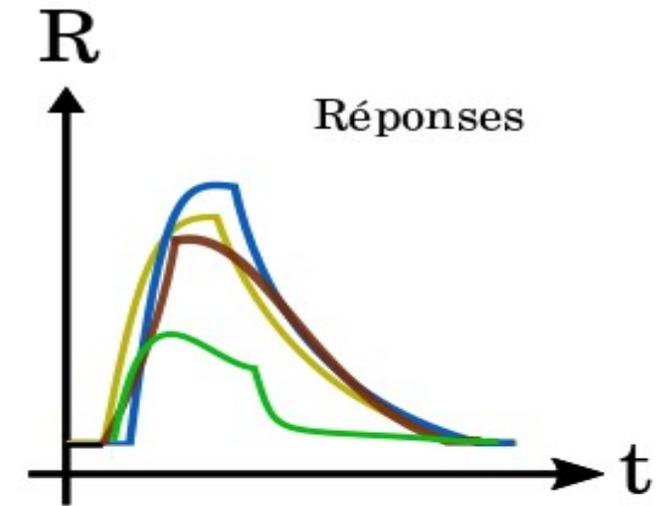
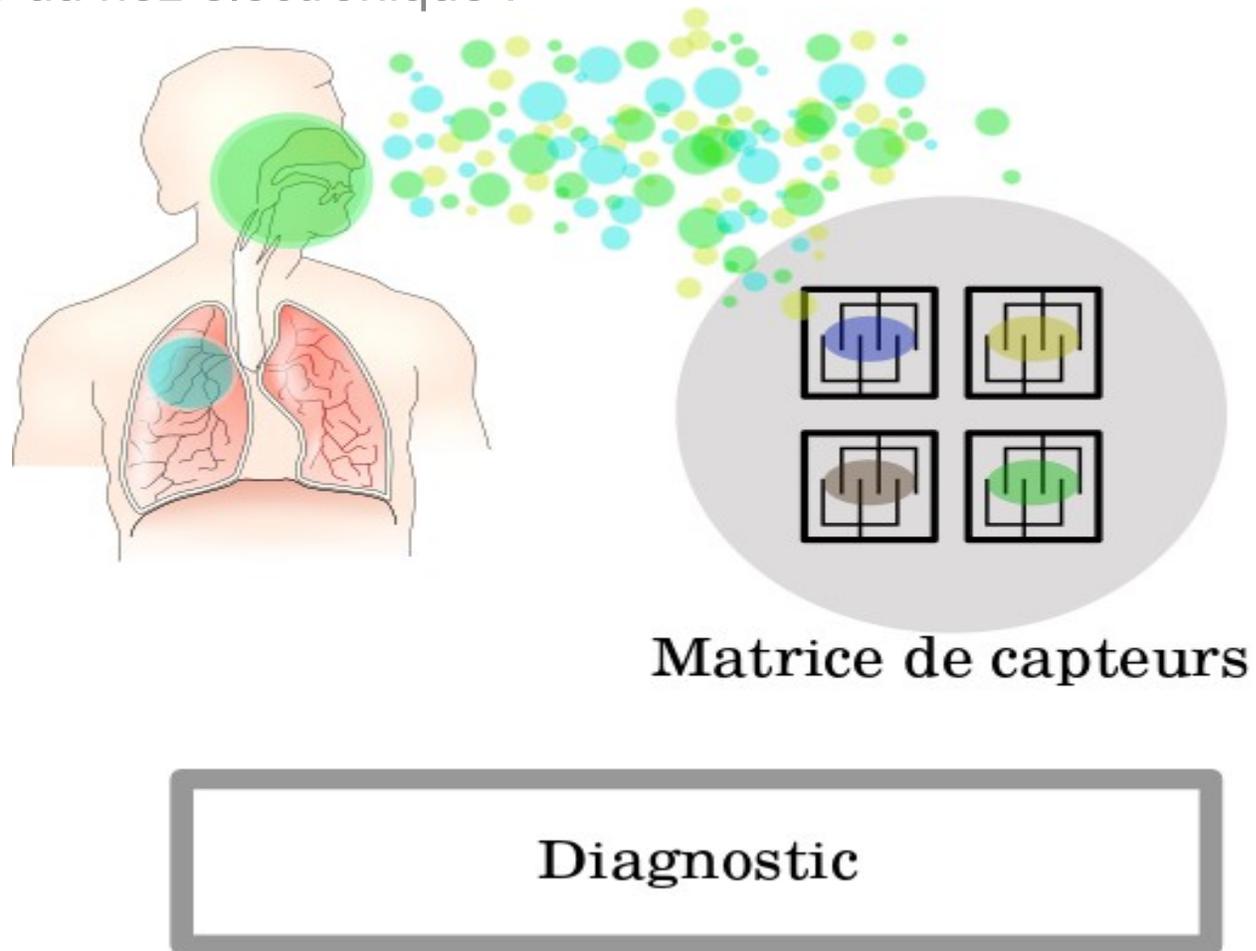
Matrice de capteurs



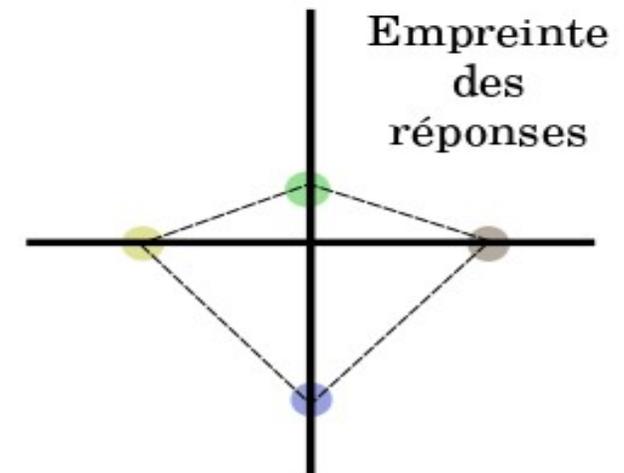
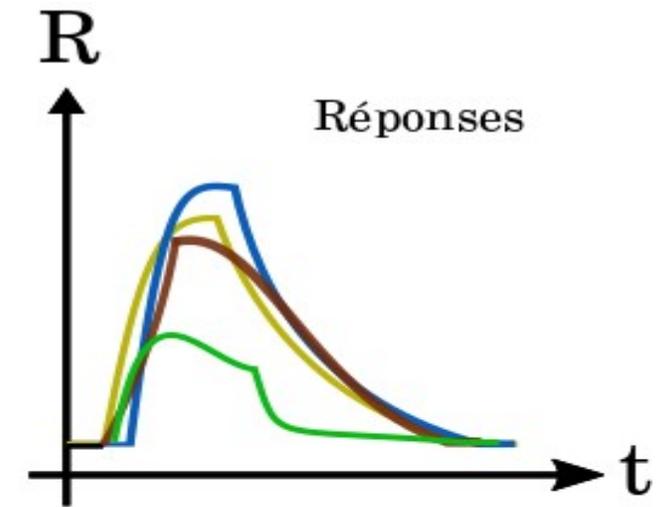
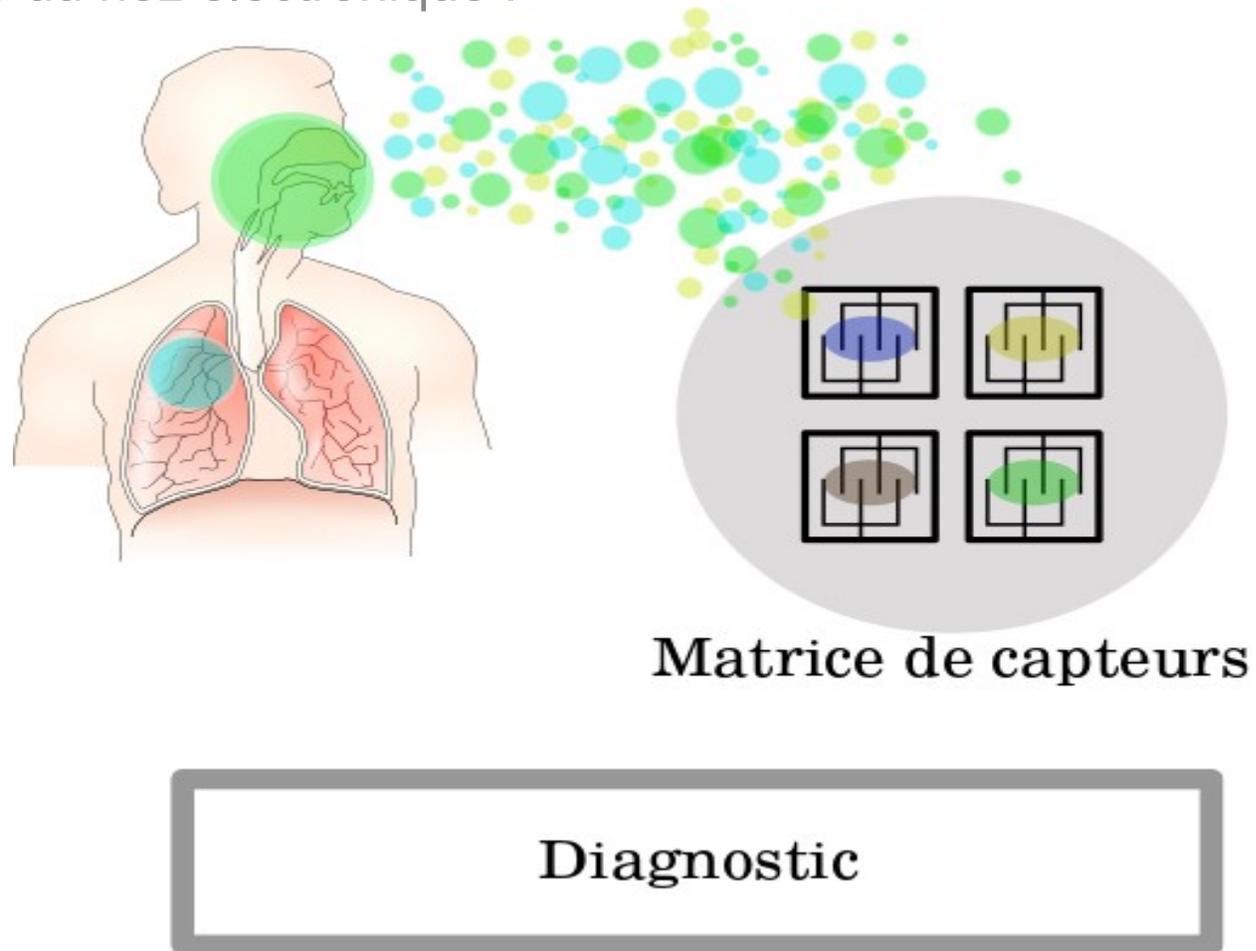
Principe du nez électronique :



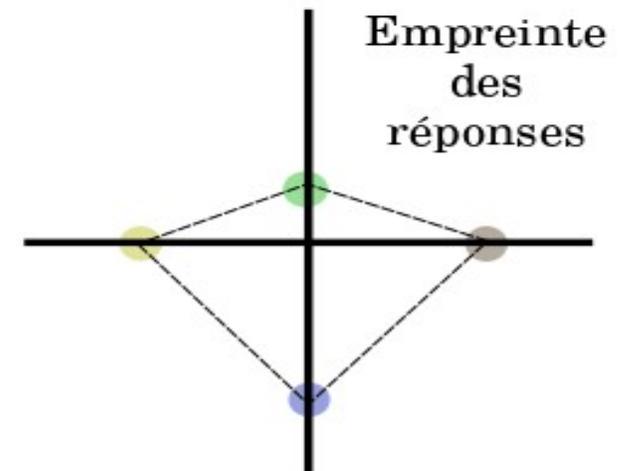
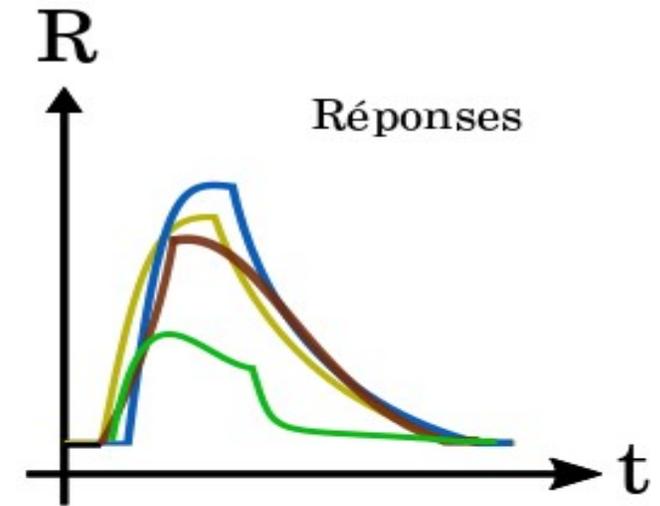
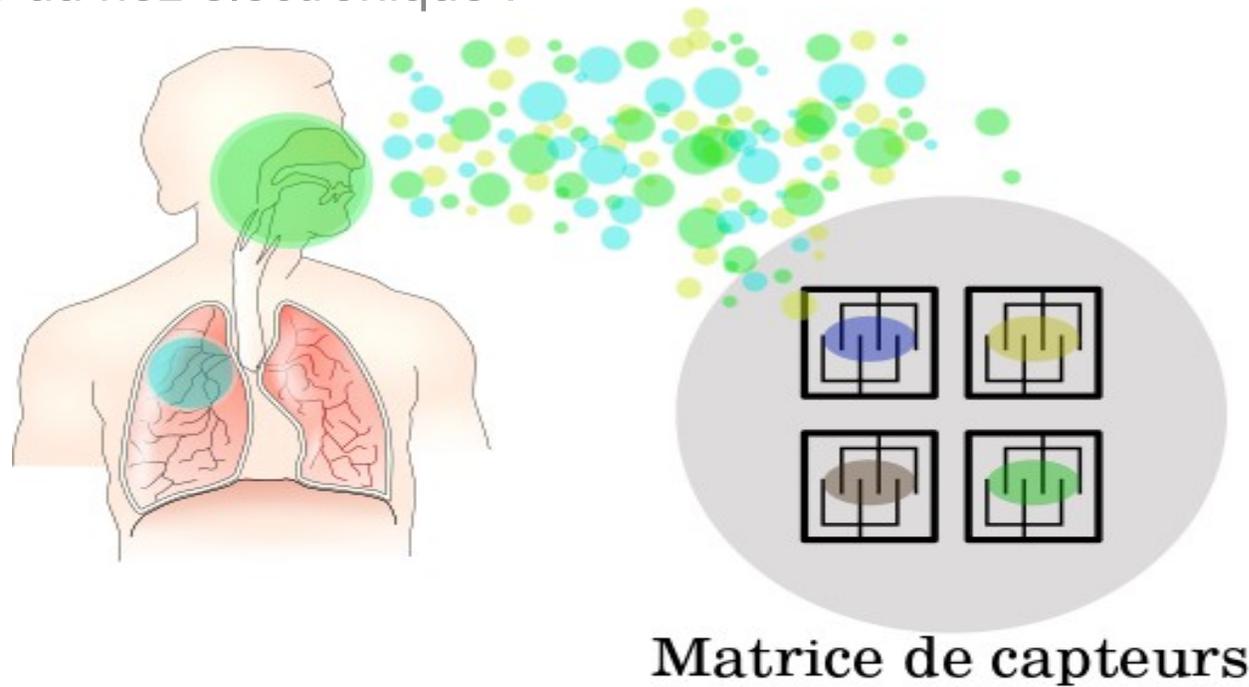
Principe du nez électronique :

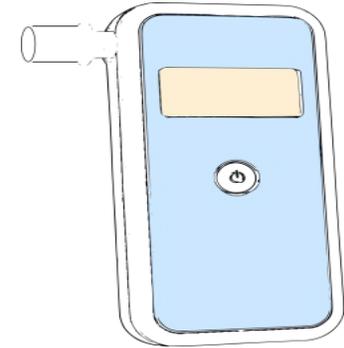
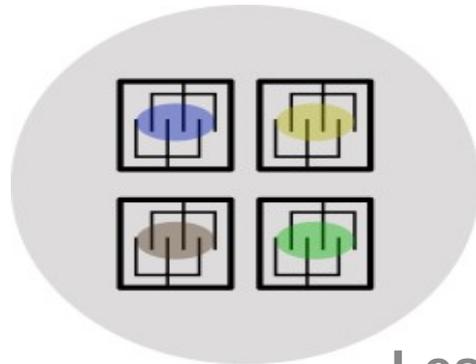


Principe du nez électronique :



Principe du nez électronique :





Les objectifs :

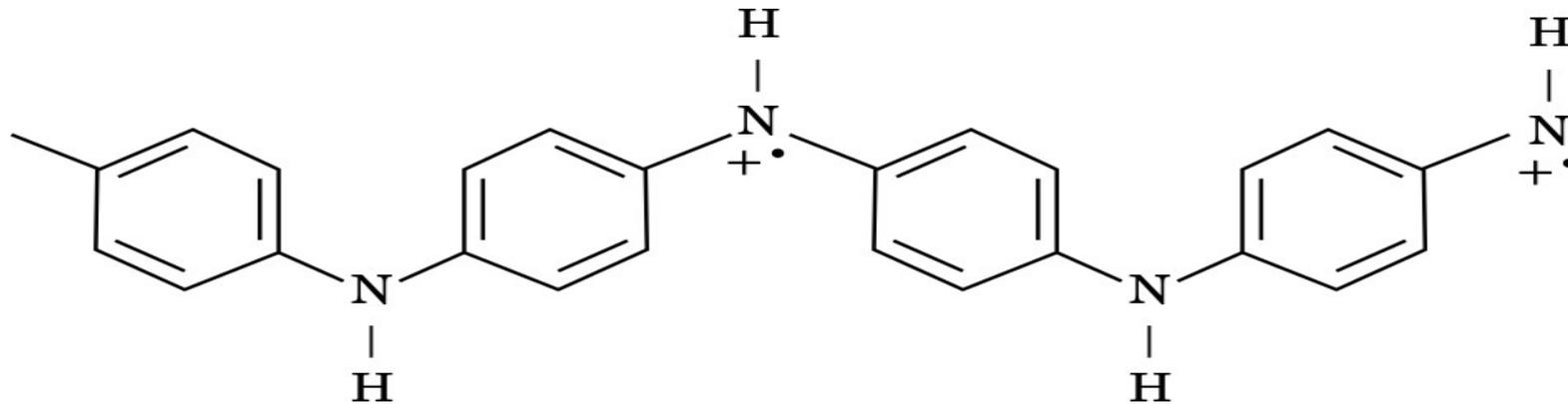
- ▶ Démontrer la **faisabilité d'un système de détection** respectant le cahier des charges.
- ▶ Assurer la fiabilité (objectif **80 % de précision** dans le diagnostic).
- ▶ Réaliser un prototype à un coût acceptable (**environ 100 €**).

CHAPITRE 2

- De la matrice de capteurs à l'empreinte

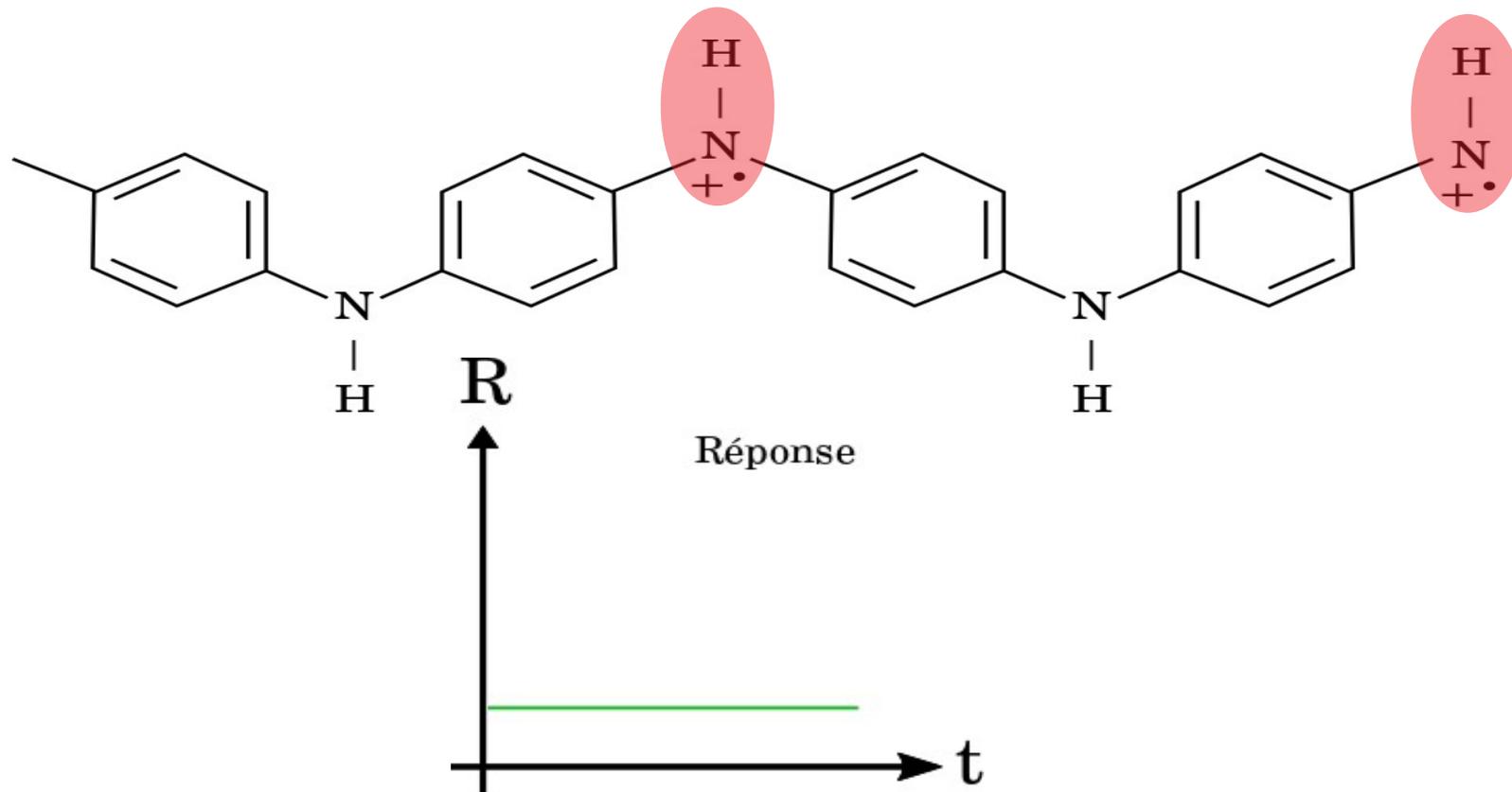
Un polymère conducteur, la polyaniline :

- Dopage par réaction acide-base ou oxydo-réduction^[8].



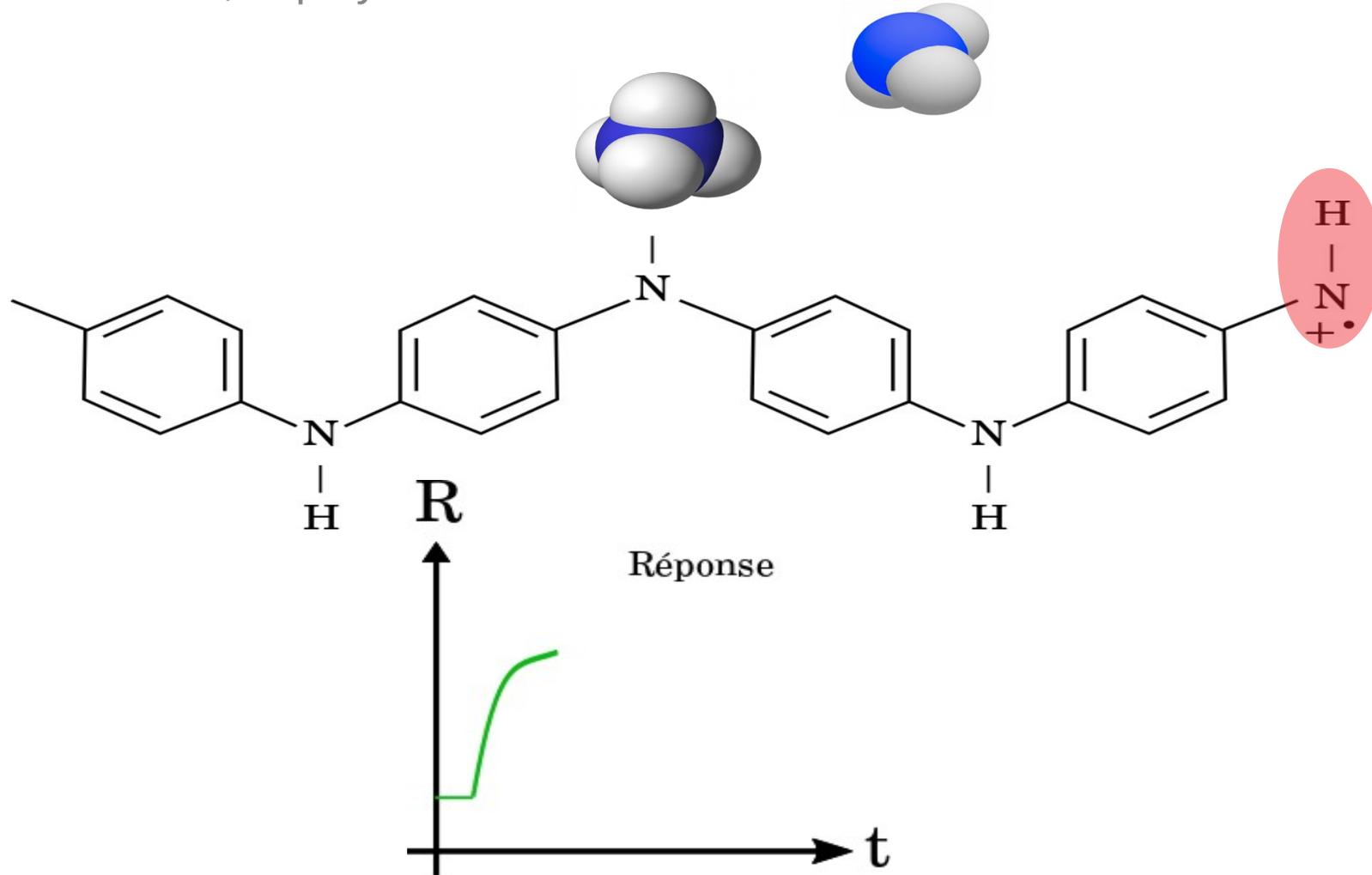
Un polymère conducteur, la polyaniline :

- Dopage par réaction acide-base ou oxydo-réduction^[8].

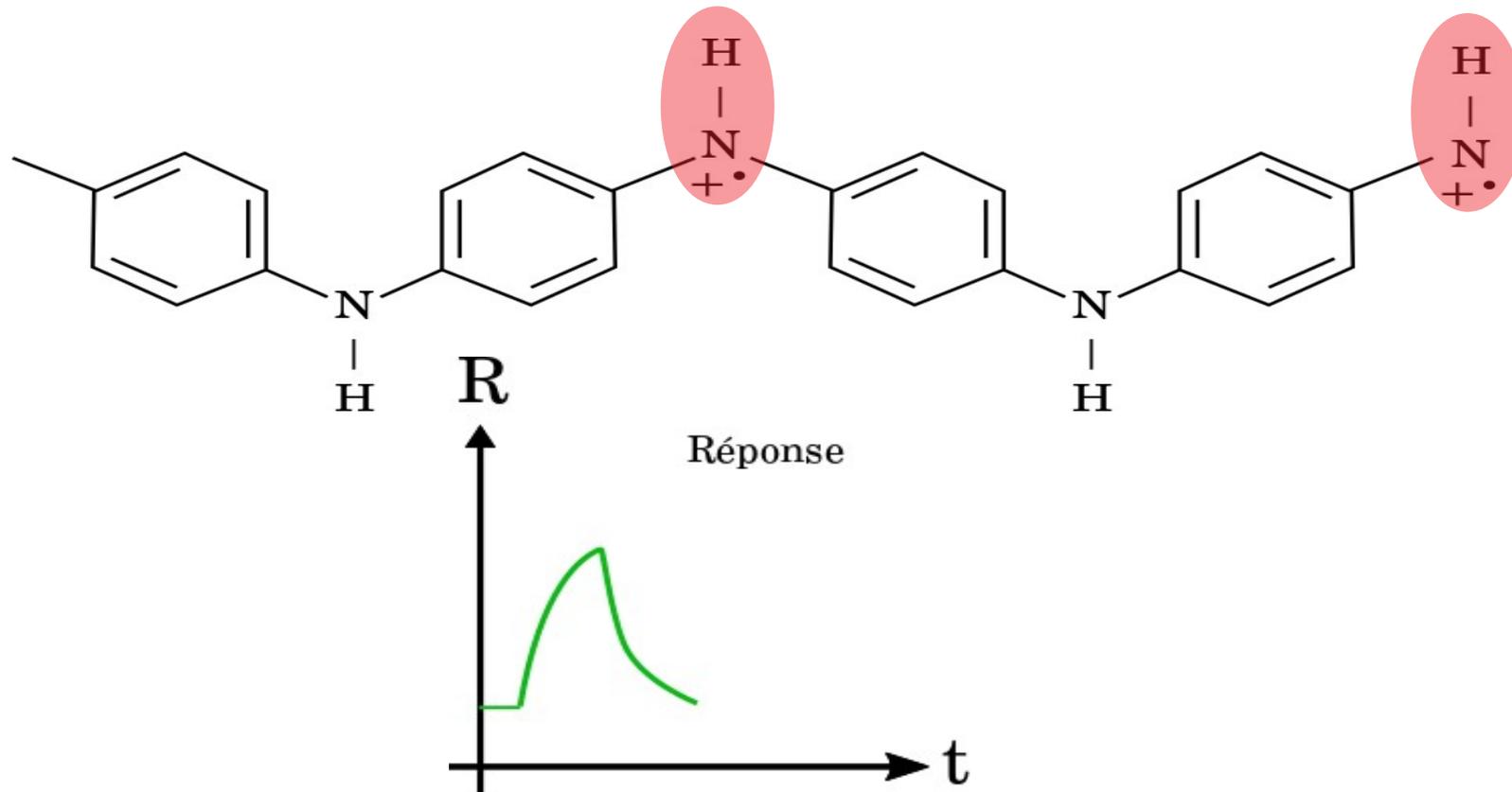
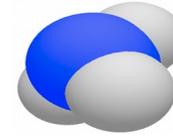


[8]Mériam et al. *Sensors and Actuators B* 2014

Un polymère conducteur, la polyaniline :

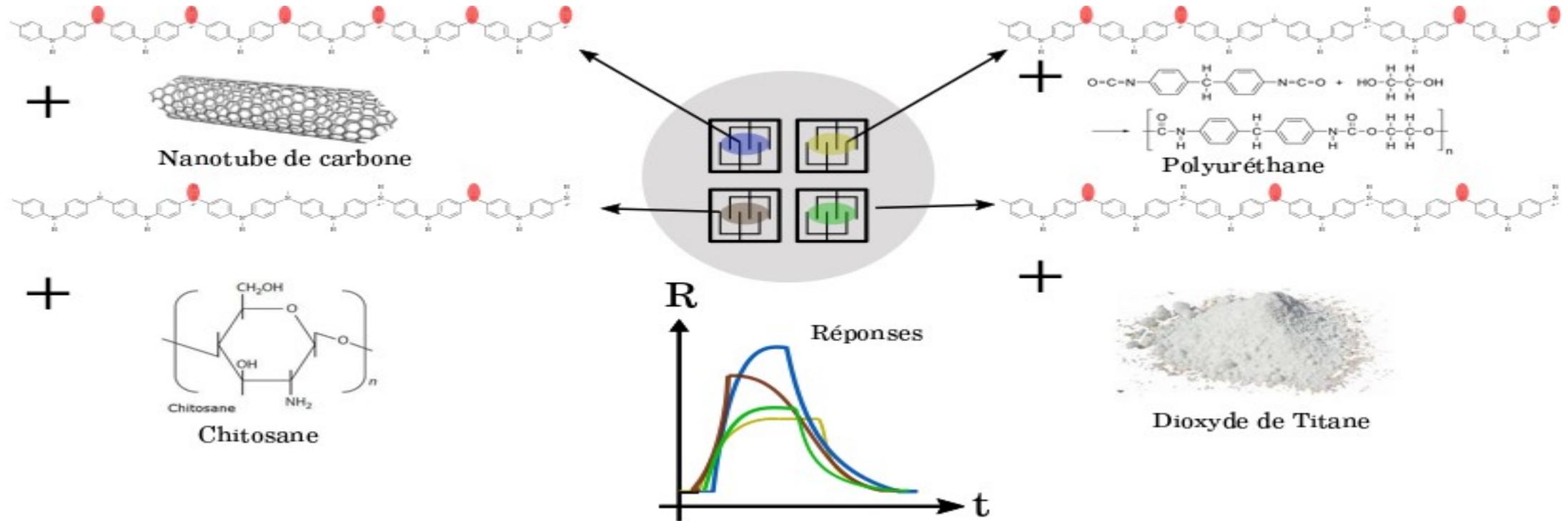


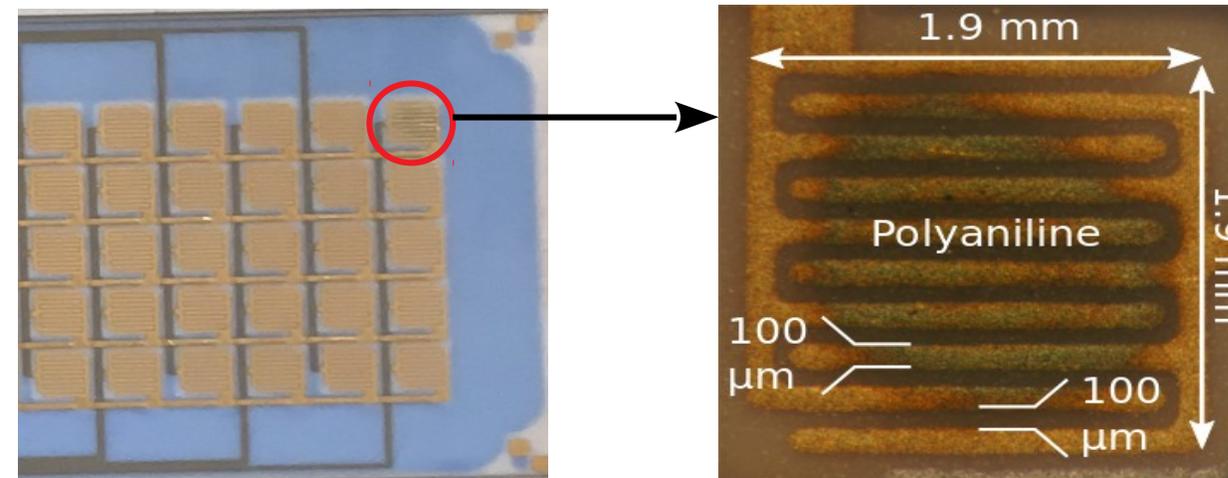
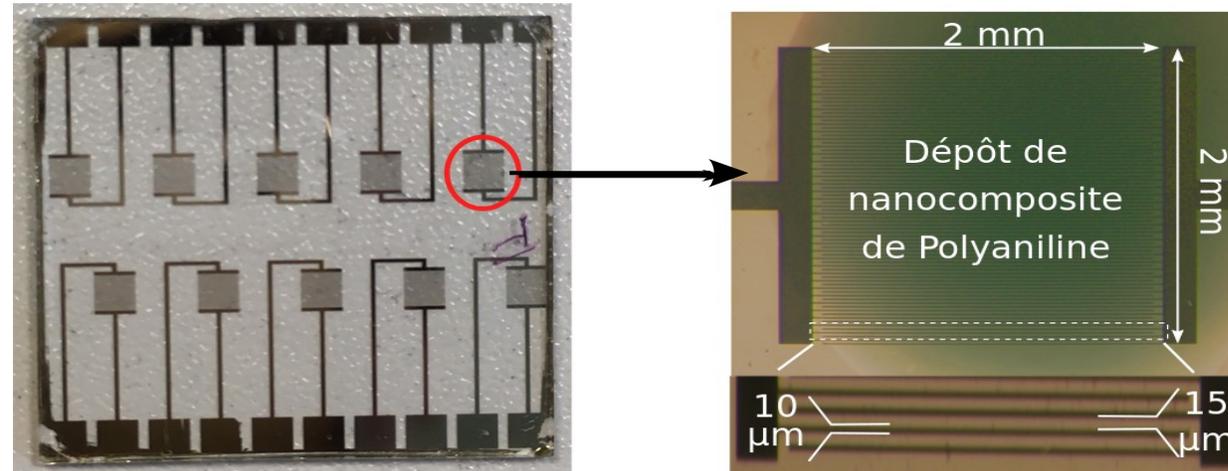
Un polymère conducteur, la polyaniline :



Un polymère conducteur, plusieurs formulations :

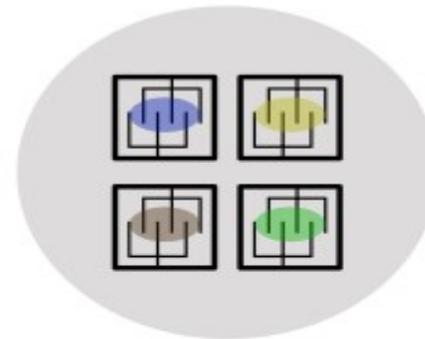
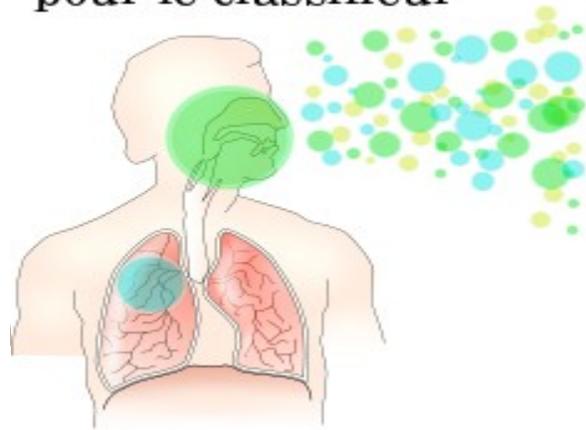
- Paramètres : dopage, **matériaux associés.**



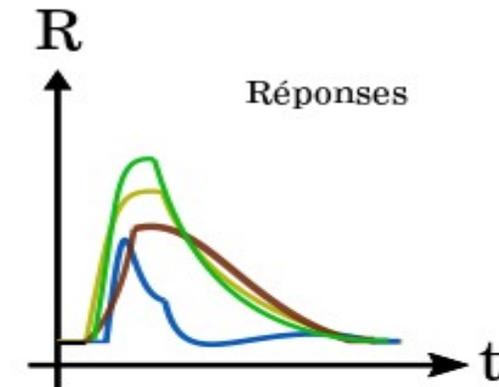


Base d'apprentissage → Phase d'apprentissage → Phase de validation

Patient inconnu
pour le classifieur



Matrice de capteurs



Le classifieur donne une réponse

Extraction des paramètres

$$\begin{array}{cccc} \Delta_R & \delta_R & A_R & \Delta_R & \delta_R & A_R \\ \Delta_R & \delta_R & A_R & \Delta_R & \delta_R & A_R \end{array}$$

Recursive Feature Elimination (RFE) :

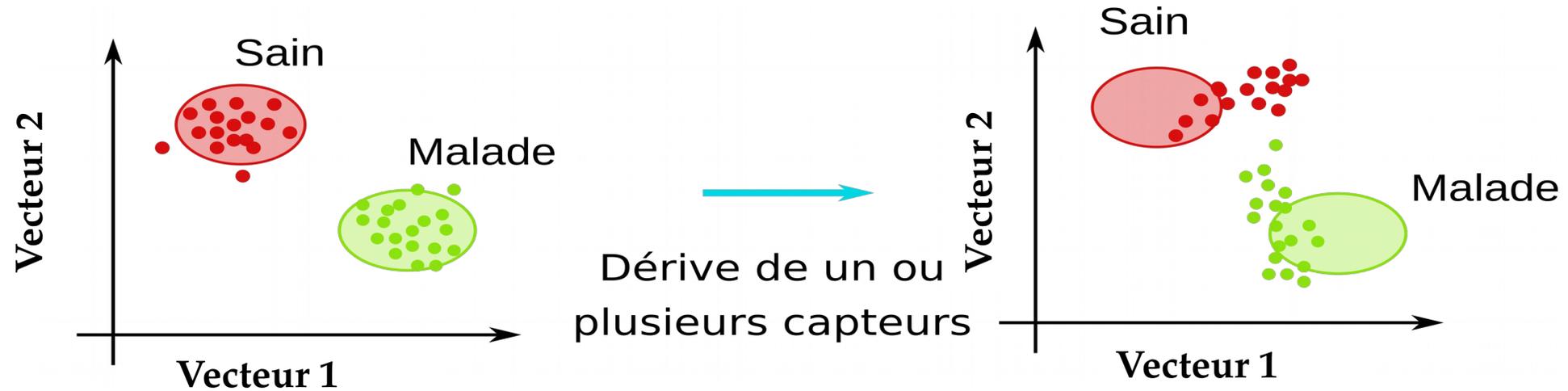
- ▶ Permet d'améliorer la précision tout en sélectionnant les meilleures formulations.

Algorithme testé	Δ_R	δ_R	A_R	$\Delta_{R+\delta_R+A_R}$	Nb de paramètres sélectionnés par RFE	Sélectionnés par RFE
LDA	64 %	64 %	67 %	80 %	13	84 %
RF	77 %	77 %	50 %	80 %	19	83 %
SVM	72 %	77 %	75 %	85 %	39	91 %

LDA : Linear Discriminant Analysis, RF : Random Forest, SVM : Support Vector Machine

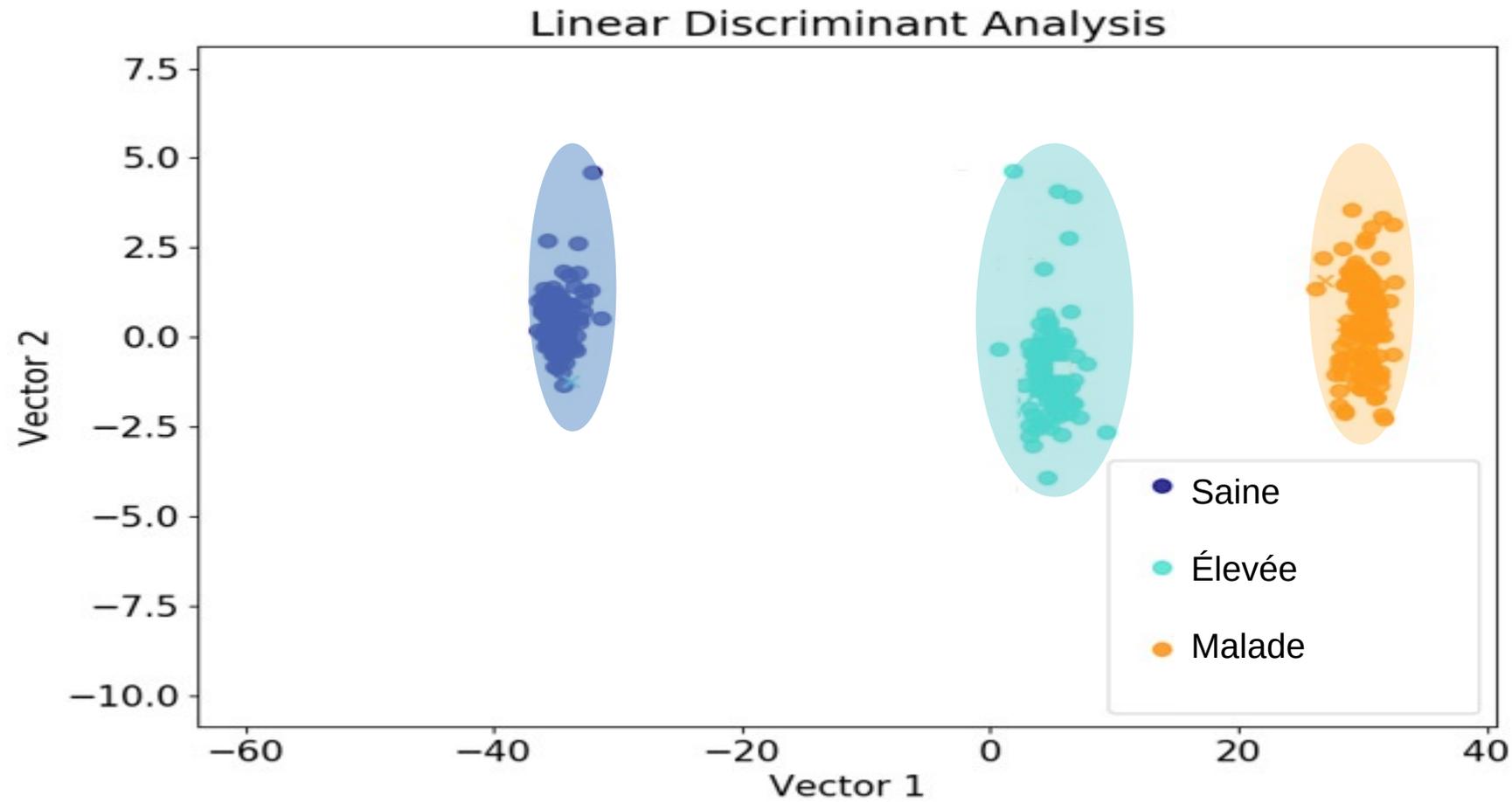
L'étude des dérives :

- ▶ Vieillessement du capteur (empoisonnement, dédopage...).



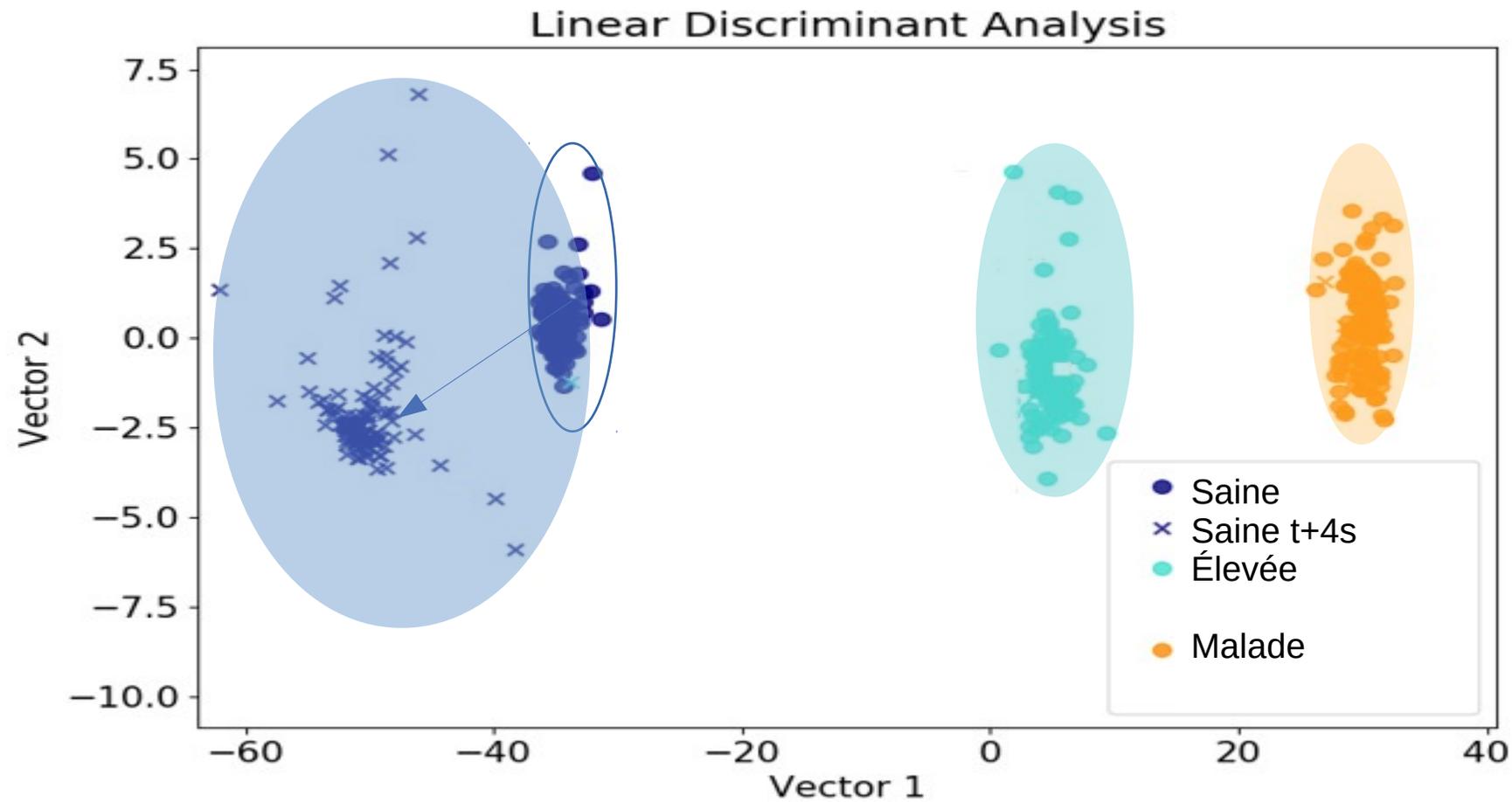
- ▶ Variation **non déterministe** → Un capteur pourrait donner une réponse très différente.
- ▶ Pour étudier ces dérives : **base de données construite (BDD Douai)** pendant ces travaux (mesures pendant 13 semaines d'une matrice de capteurs).

Impact de la dérive sur le modèle de classification



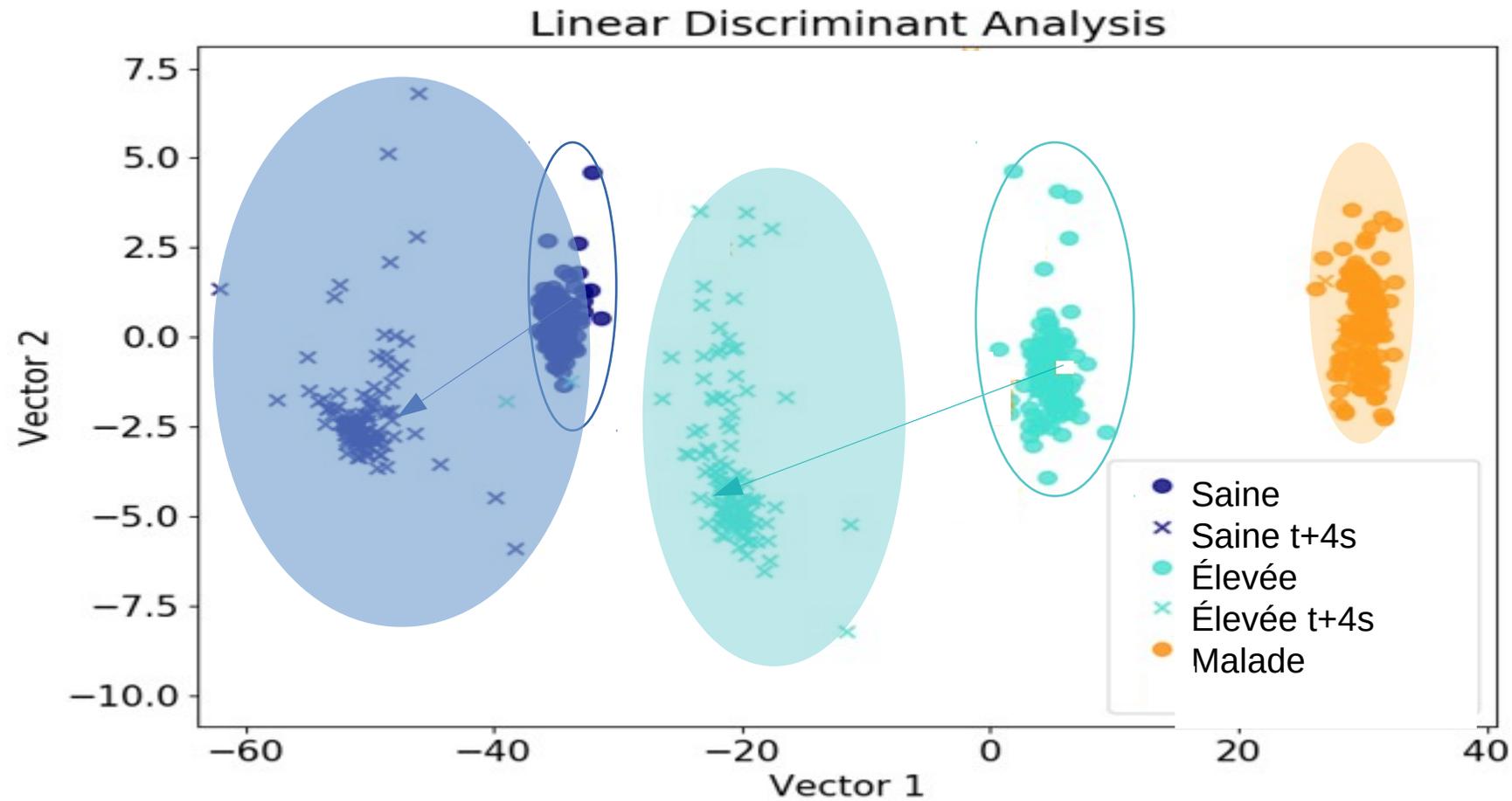
à t_0

Impact de la dérive sur le modèle de classification



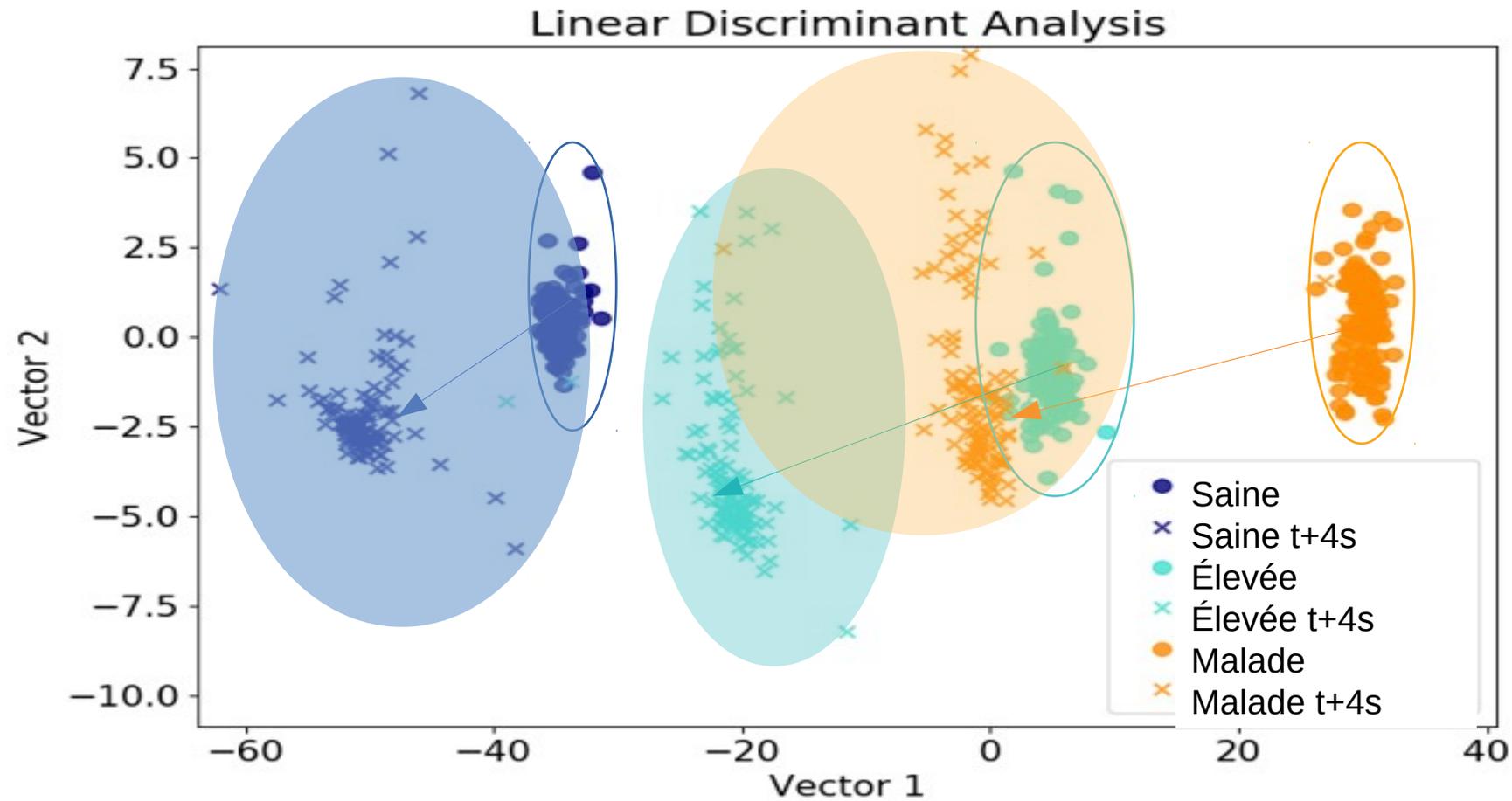
à $t_0 + 4$
semaines

Impact de la dérive sur le modèle de classification

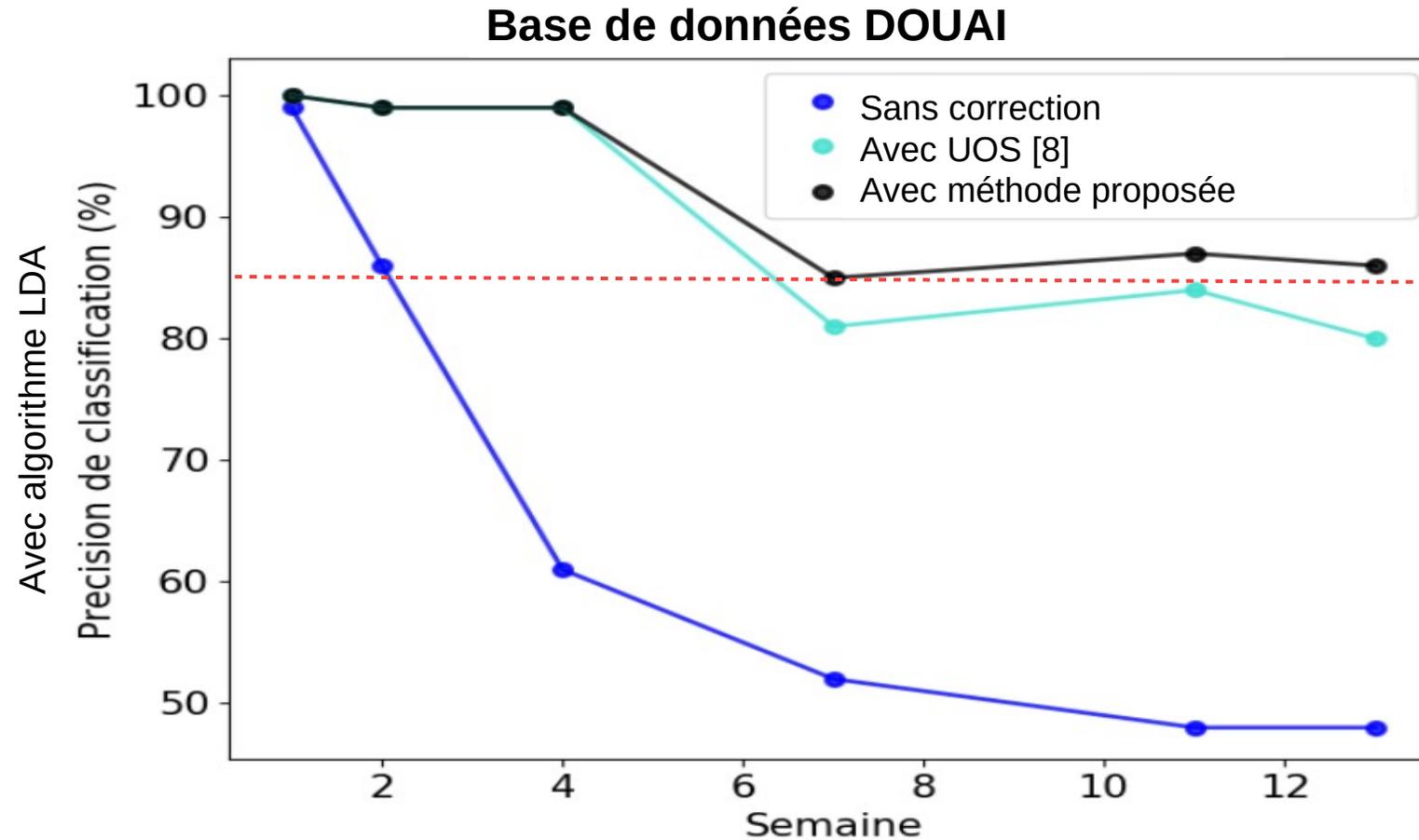


à $t_0 + 4$
semaines

Impact de la dérive sur le modèle de classification



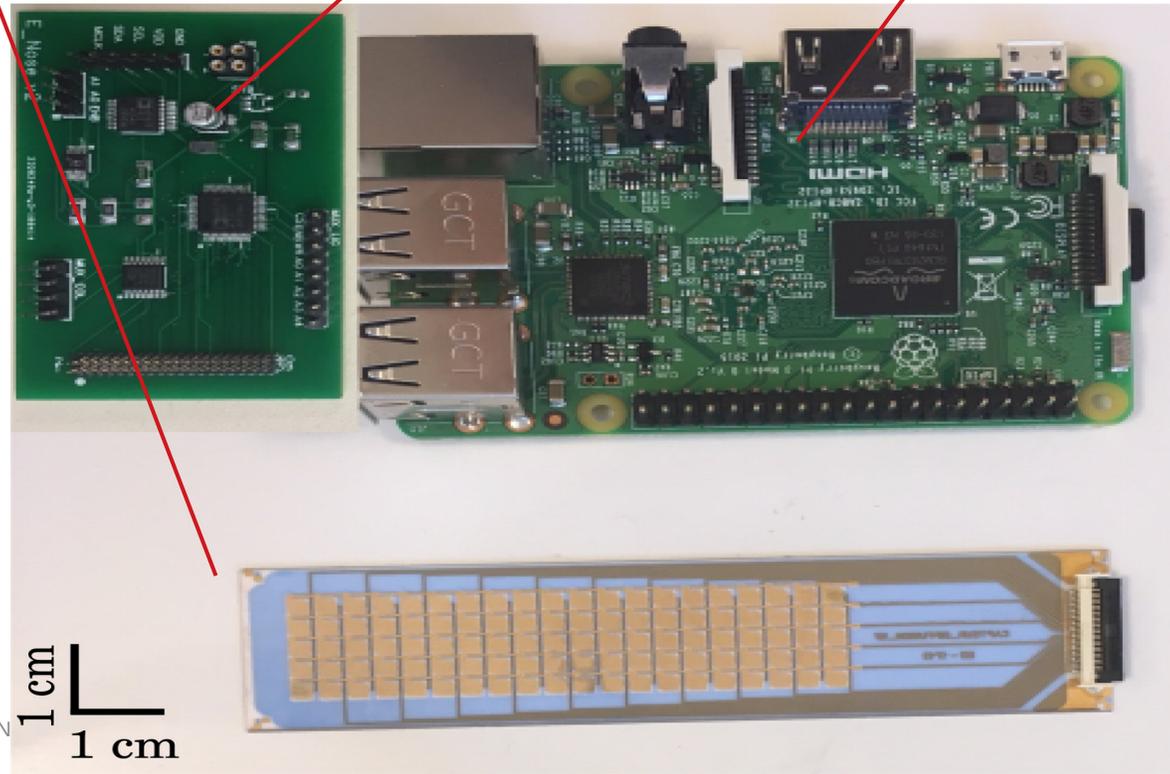
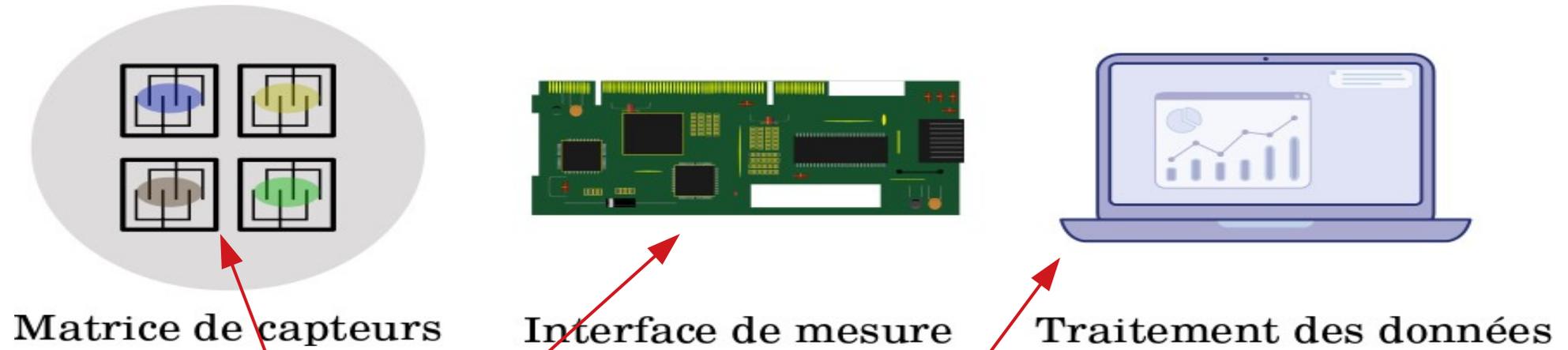
L'algorithme proposé repose sur le principe de la sélection dynamique :

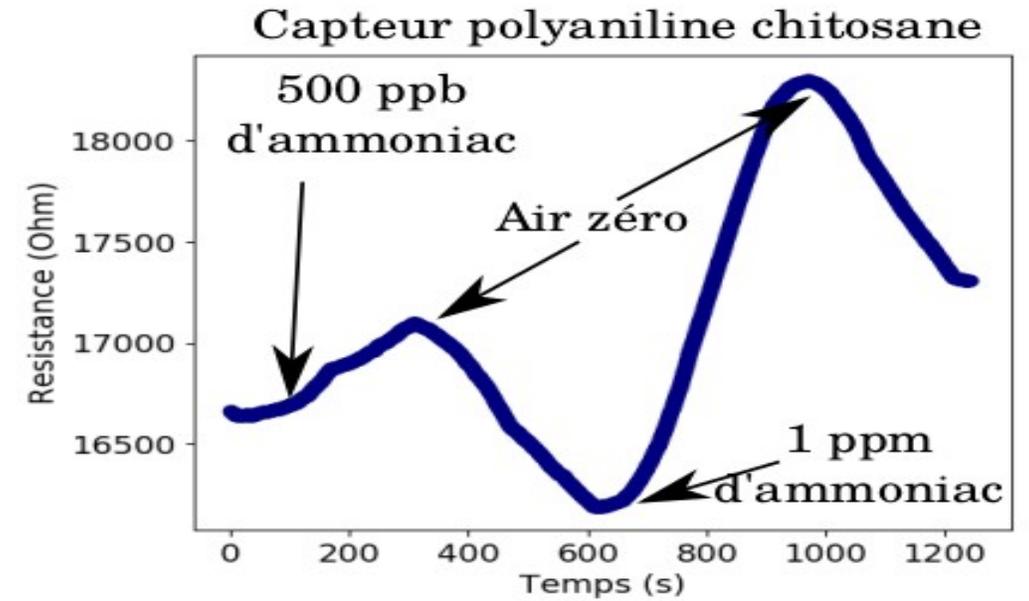


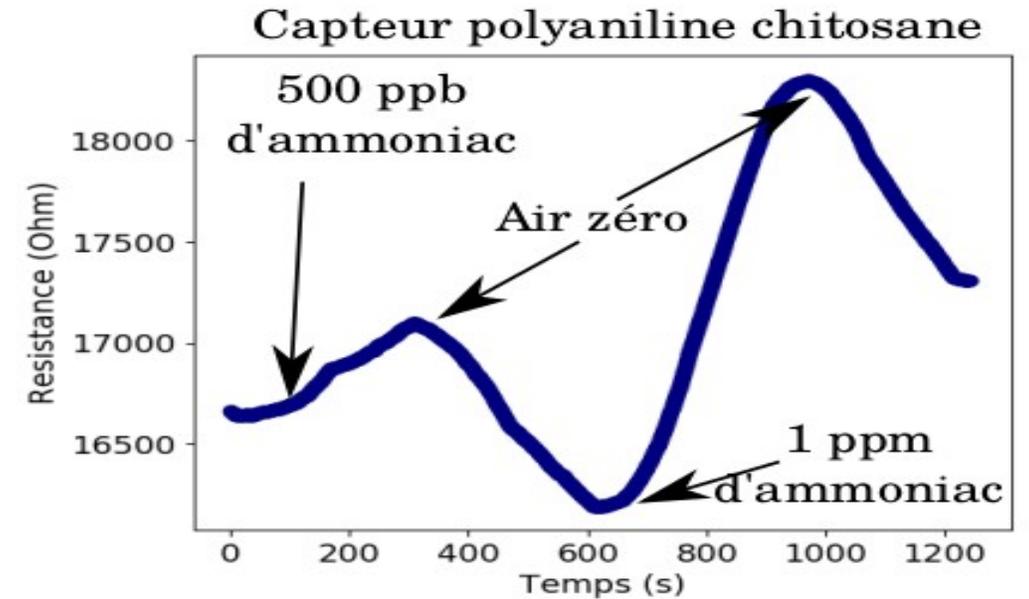
La précision est maintenue au-delà de 85 % après 13 semaines.

CHAPITRE 3

- Du laboratoire au cas réel





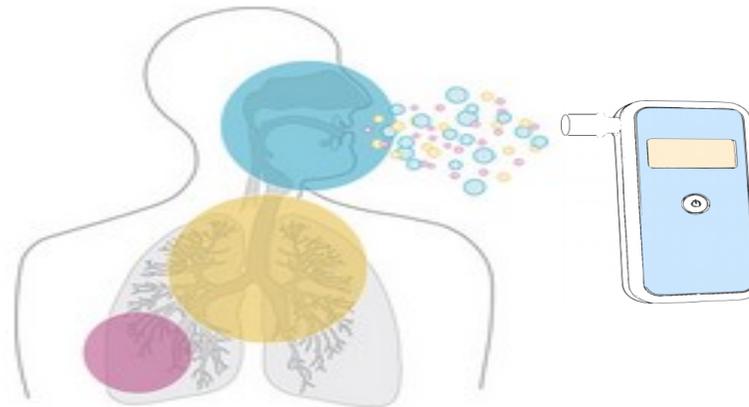


Caractéristiques du prototype :

- ▶ Coût d'environ 100 € avec des composants du commerce.
- ▶ Poids de 200 g.
- ▶ Autonomie de 12 heures avec une batterie de téléphone

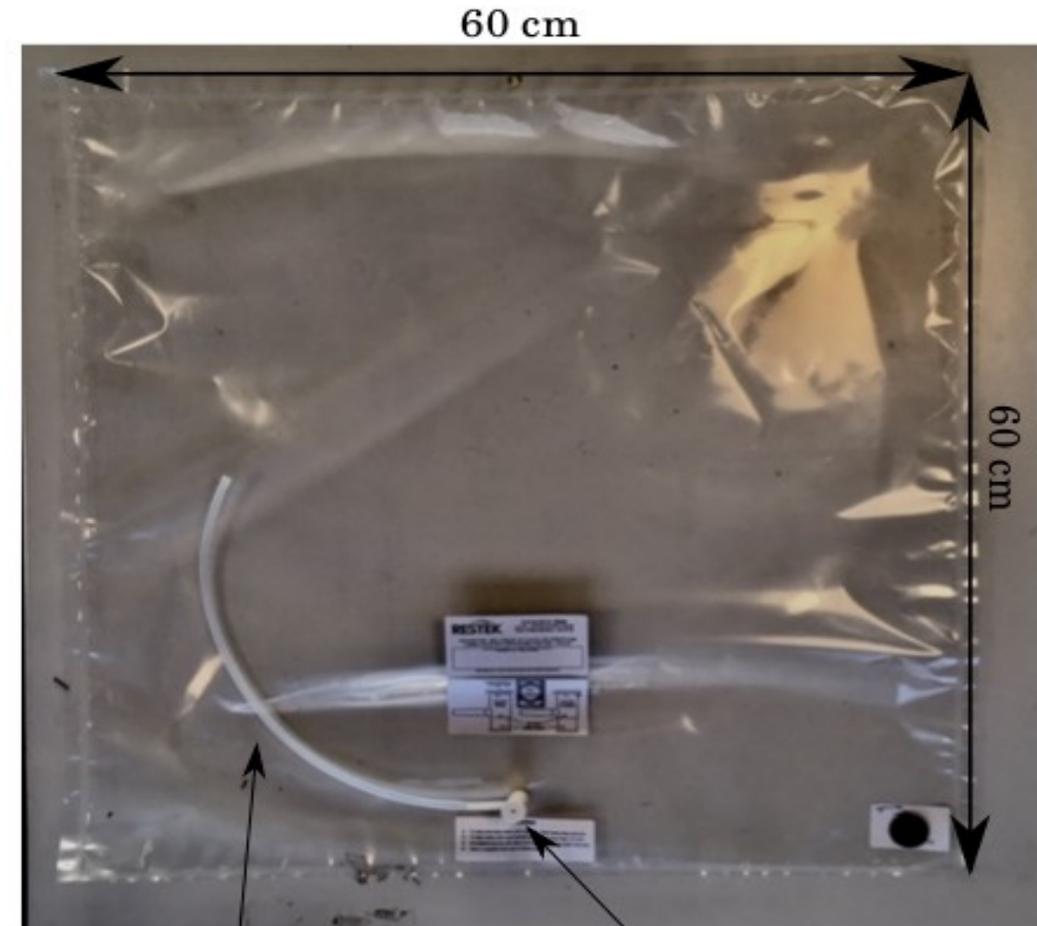
Mesures au centre d'hémodialyse du CHU de Lille :

- ▶ Objectif : **preuve de concept.**
- ▶ Étude **préliminaire** : seulement 7 patients.
- ▶ Patients en **IRC terminale.**
- ▶ **Prélèvement** d'air exhalé en **début et fin de dialyse.**



Mesures au centre d'hémodialyse du CHU de Lille :

- ▶ Temps de remplissage du sac Tedlar 15-20 minutes.
- ▶ Volume récupéré 15 à 20 L.
- ▶ Travaux sur **système de prélèvement d'air alvéolaire plus confortable.**

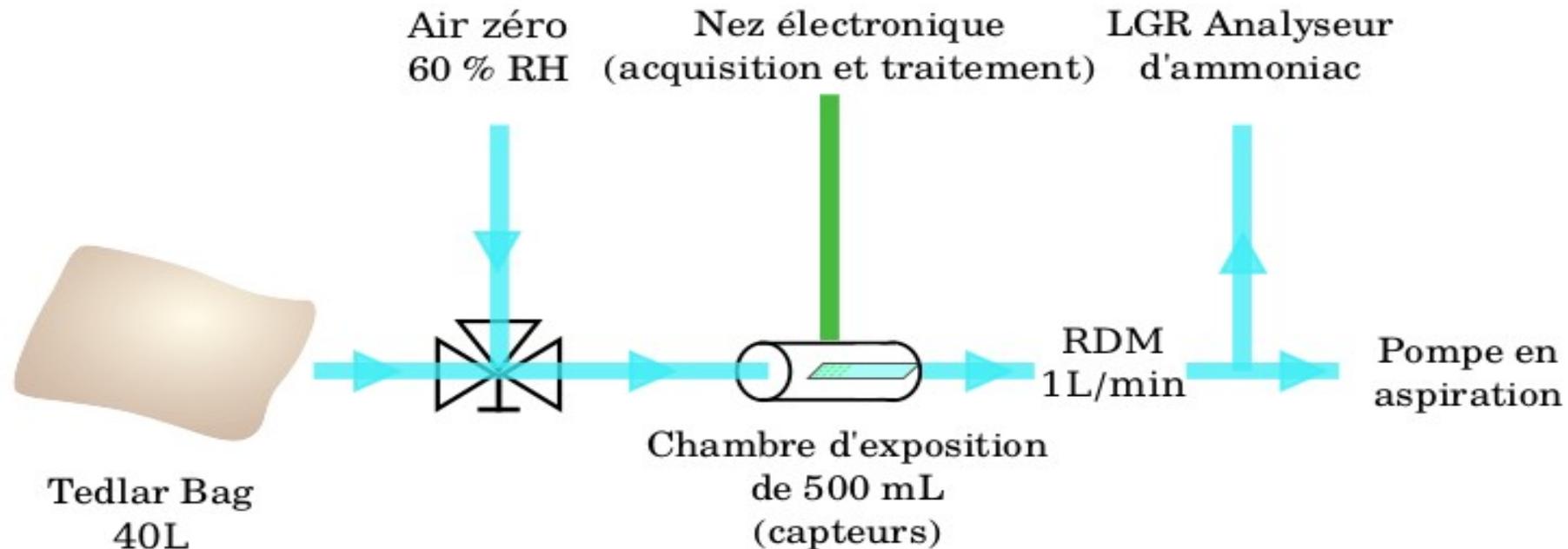


Embout en téflon

Vanne pour
conserver l'échantillon

Mesures au centre d'hémodialyse du CHU de Lille :

- On aspire le contenu du sac à l'aide d'une pompe à $1\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$.



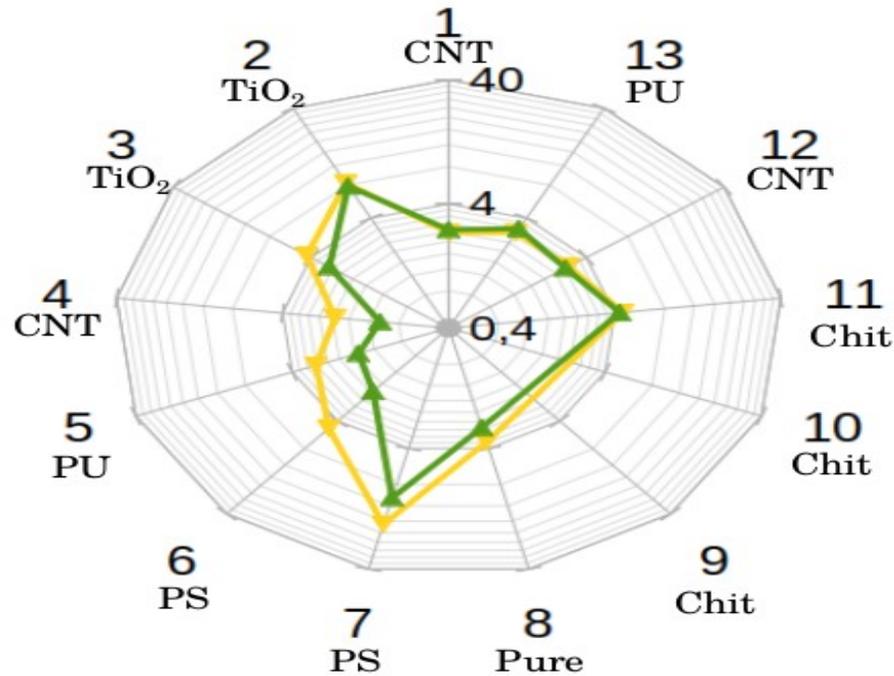
Nez électronique composé de 13 capteurs de polyaniline :

- Un analyseur d'ammoniac est utilisé en parallèle.

Plusieurs résultats :

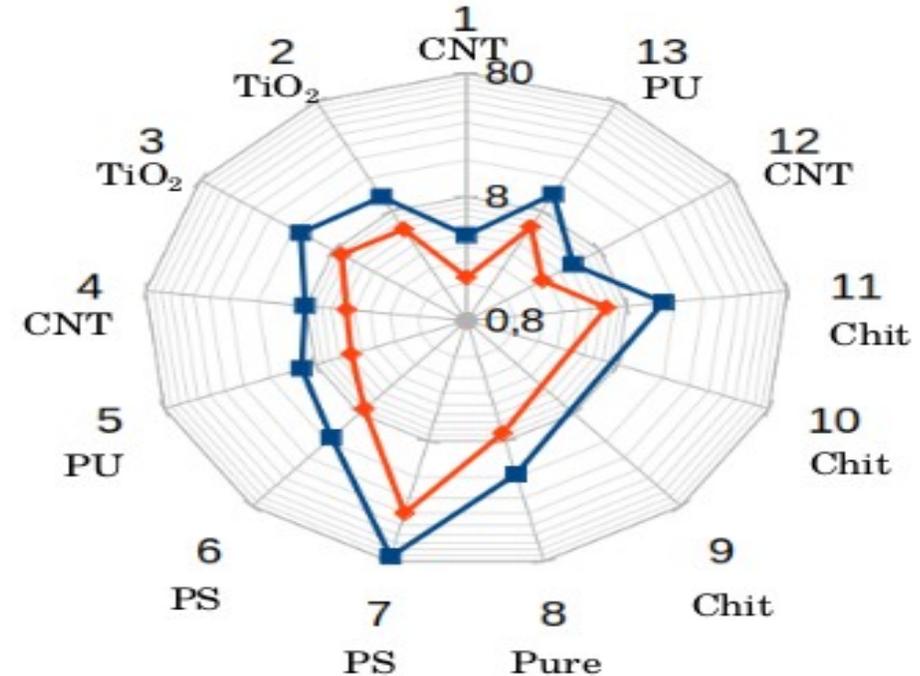
- ▶ Grande variabilité dans les concentrations (de 50 ppb à 10 ppm) mesurées avec l'analyseur d'ammoniac.
- ▶ Notion d'empreinte apparente.
- ▶ Effet de la dialyse apparent.

Variation maximale de résistance (Δ_R) des 13 capteurs



- ▼— Patient début dialyse (70 ppb)
- ▲— Patient fin dialyse (60 ppb)

Variation maximale de résistance (Δ_R) des 13 capteurs

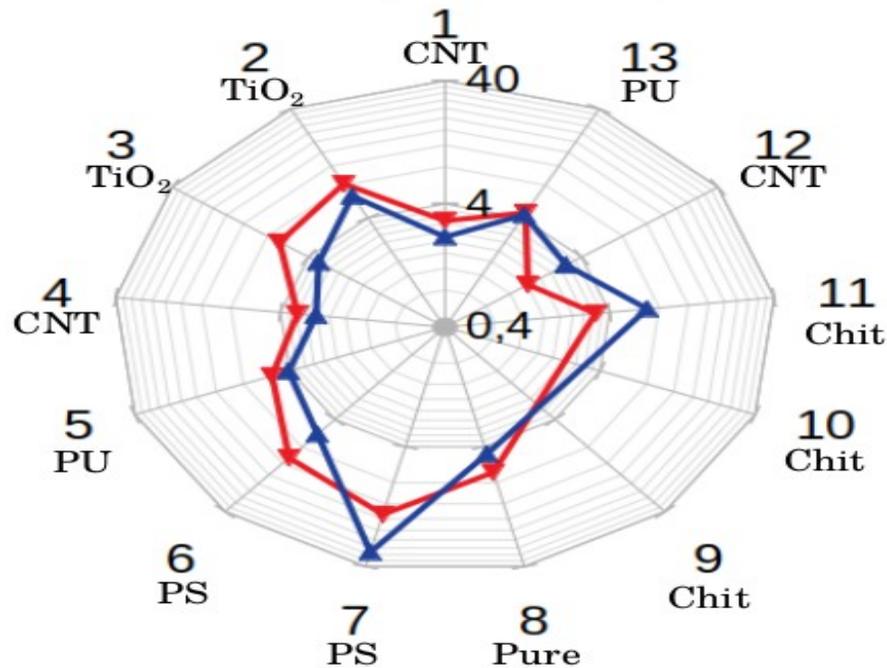


- ▼— Patient début dialyse (2633 ppb)
- ▲— Patient fin dialyse (800 ppb)

Plusieurs résultats :

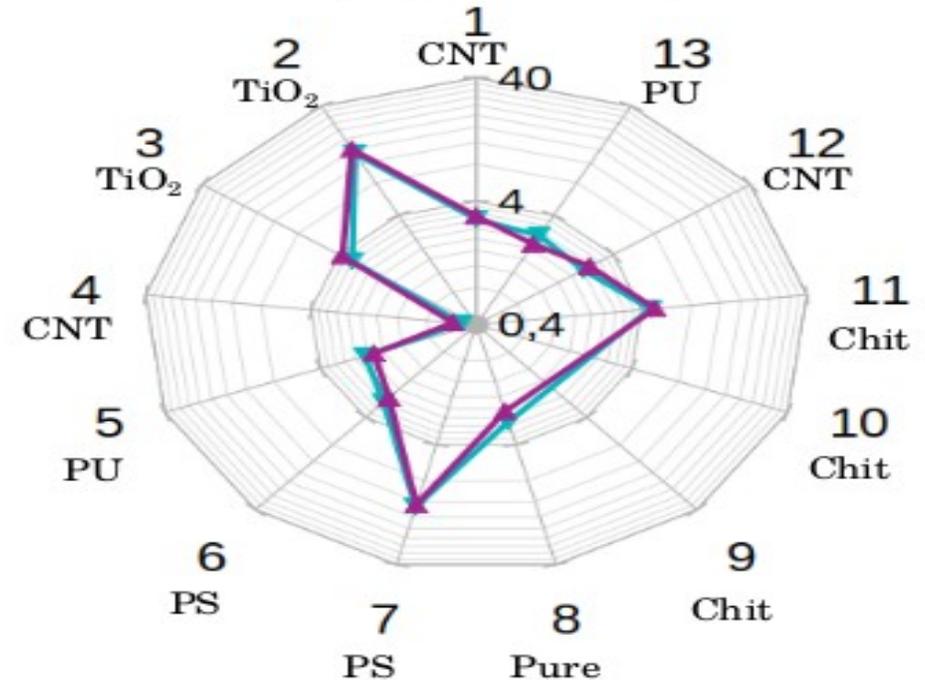
- ▶ Grande variabilité dans les concentrations (de 50 ppb à 10 ppm) mesurées avec l'analyseur d'ammoniac.
- ▶ Notion d'empreinte apparente.
- ▶ Effet de la dialyse apparent.

Variation maximale de résistance (Δ_R) des 13 capteurs



- ▼— Patient début dialyse (8613 ppb)
- ▲— Patient fin dialyse (1000 ppb)

Variation maximale de résistance (Δ_R) des 13 capteurs



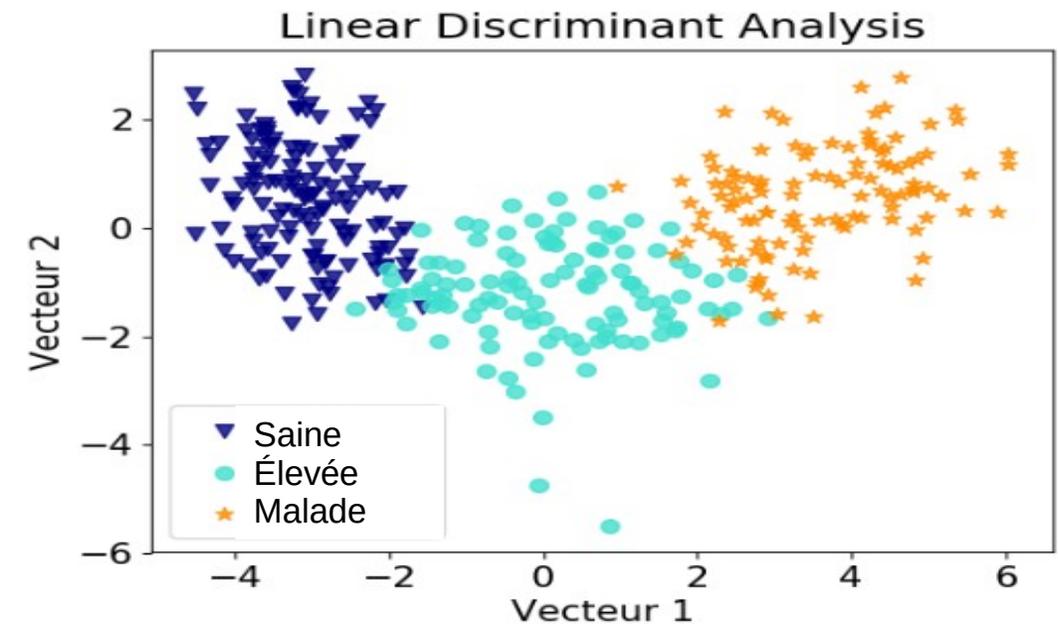
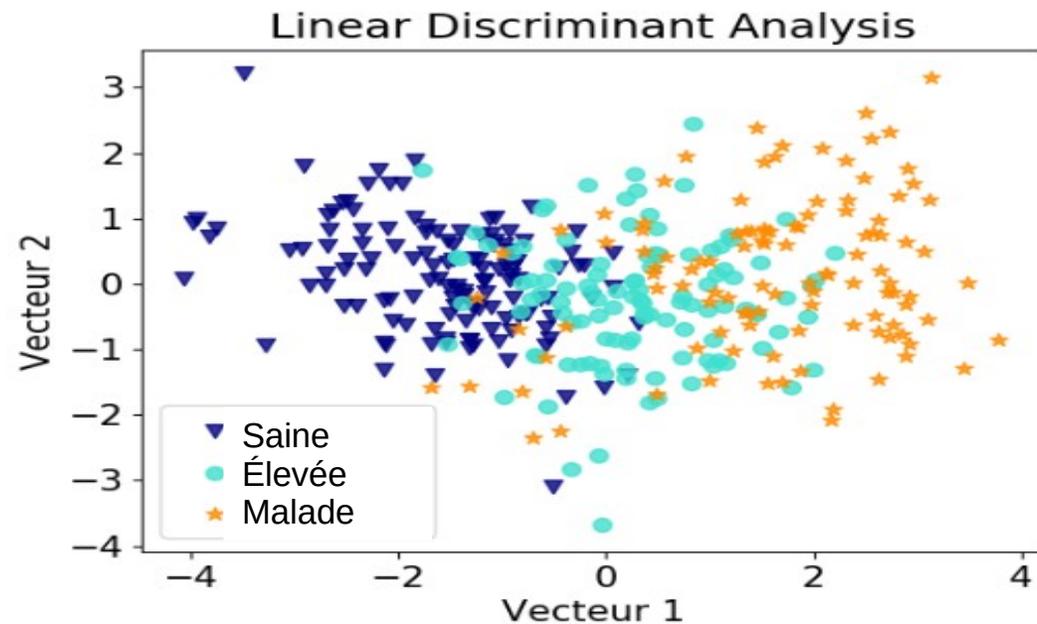
- ▼— Patient début dialyse (43 ppb)
- ▲— Patient fin dialyse (40 ppb)

CHAPITRE 4

- Conclusion et perspectives

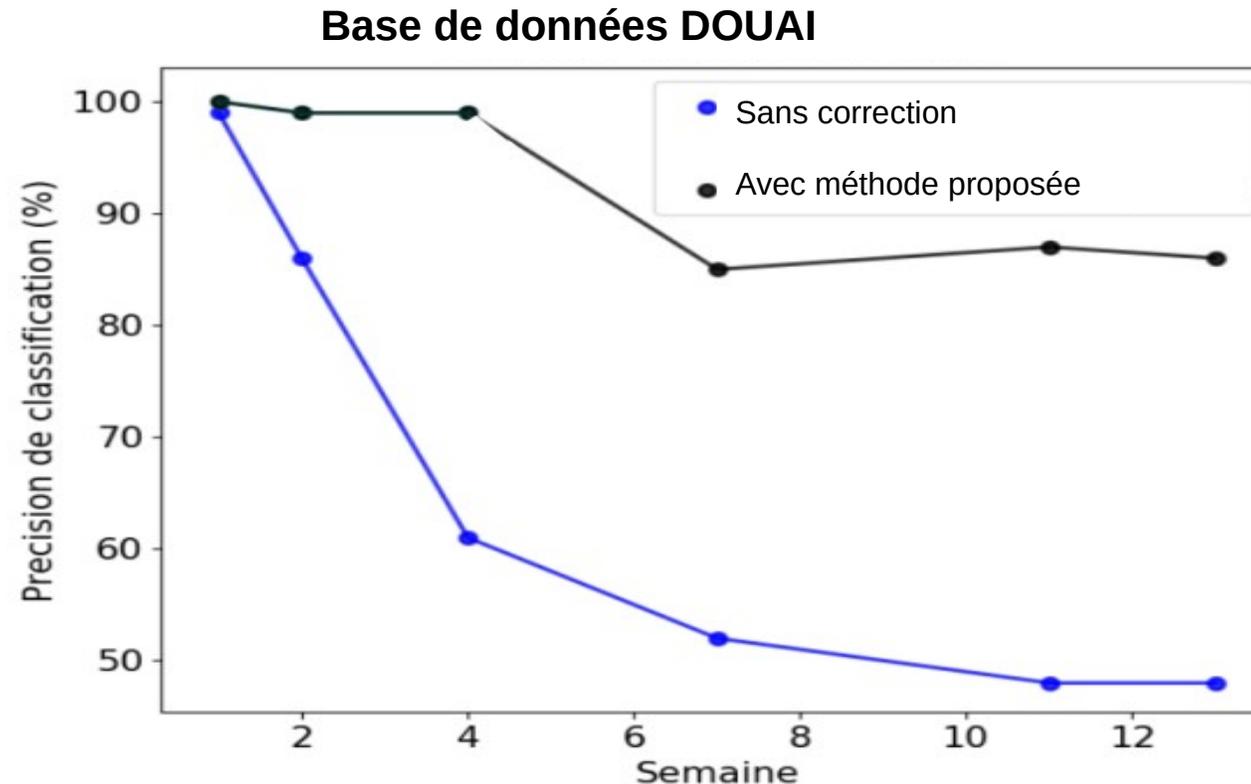
Mise en œuvre des étapes dans le but de maximiser les performances d'un nez électronique.

- ▶ Malgré des capteurs sensibles à l'humidité, la sélection des formulations de capteurs, ainsi que des paramètres des courbes de réponses permet d'obtenir des mesures de la concentration d'ammoniac dans un milieu complexe
- ▶ Une publication en journal, et deux en conférence internationale.



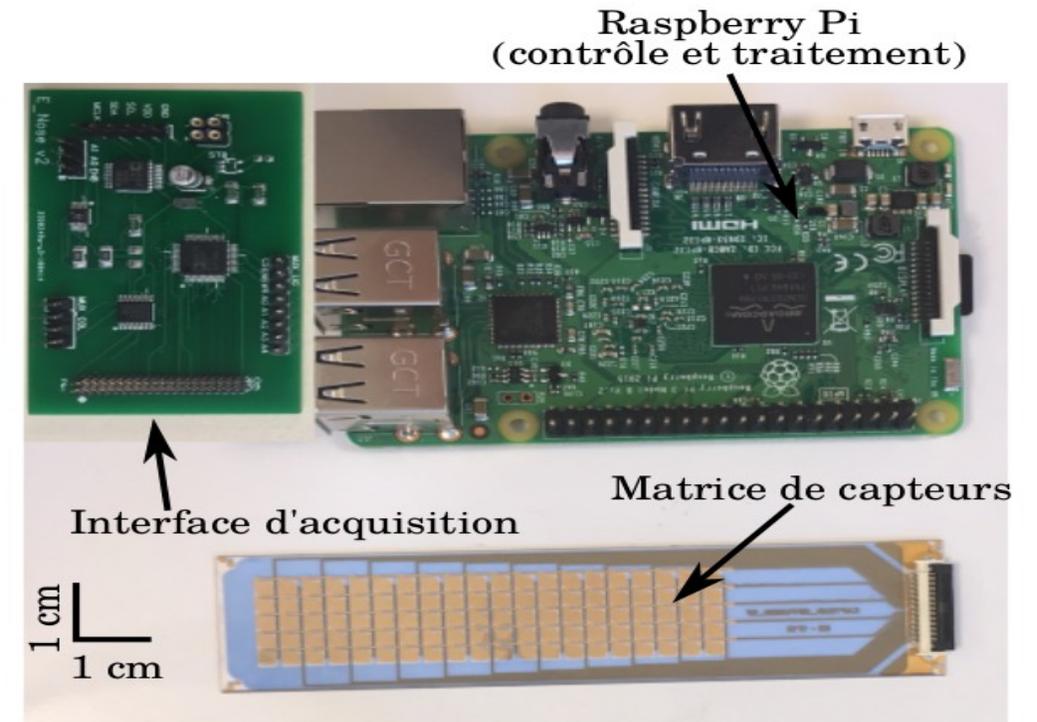
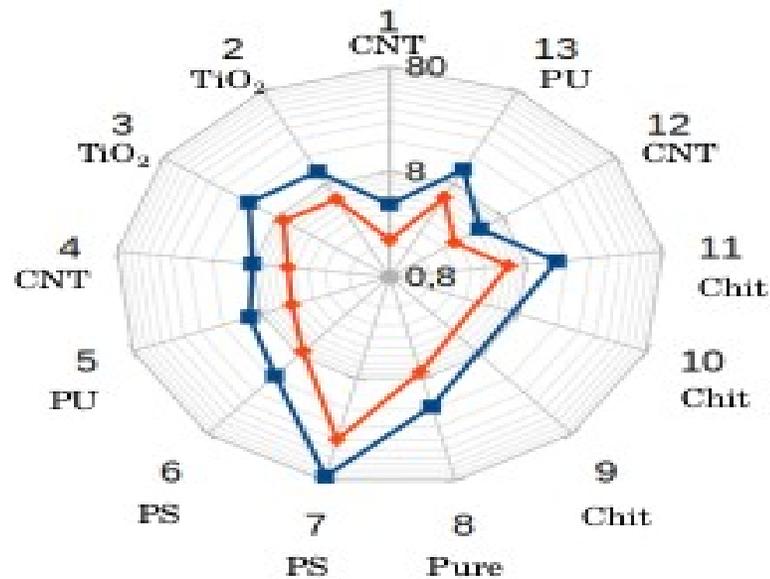
Un algorithme permettant de contrer les effets des dérives des capteurs a été développé.

- ▶ La précision de classification passe de 50 % à 85 % après 13 semaines grâce à l'algorithme proposé.
- ▶ Un article en cours de rédaction présentant ces résultats.



Démonstration qu'un nez électronique bas coût et fonctionnel pouvait être réalisé.

- ▶ Pour environ 100€ un premier prototype portable (< 200 g) et autonome (dizaine d'heures) fonctionne.
- ▶ Une publication en conférence internationale présente ce prototype.



Trouver de nouveaux capteurs pour détecter de nouveaux composés :

- ▶ L'ammoniac ne suffit pas. D'autres composés impliquent d'autres formulations de capteurs.

Trouver de nouveaux capteurs pour détecter de nouveaux composés :

- ▶ L'ammoniac ne suffit pas. D'autres composés impliquent d'autres formulations de capteurs.

Système de prélèvement :

- ▶ Conception d'un masque de prélèvement de l'air alvéolaire qui soit simple à utiliser. **Brevet en cours de dépôt sur un système pour un système de prélèvement.**

Trouver de nouveaux capteurs pour détecter de nouveaux composés :

- ▶ L'ammoniac ne suffit pas. D'autres composés impliquent d'autres formulations de capteurs.

Système de prélèvement :

- ▶ Conception d'un masque de prélèvement de l'air alvéolaire qui soit simple à utiliser. **Brevet en cours de dépôt sur un système pour un système de prélèvement.**

Système permettant de contrôler le flux sur les capteurs :

- ▶ Le système actuel oblige à vider un sac de prélèvement à l'aide d'une pompe. Il faut donc réfléchir à un système plus contact et plus direct.

Trouver de nouveaux capteurs pour détecter de nouveaux composés :

- ▶ L'ammoniac ne suffit pas. D'autres composés impliquent d'autres formulations de capteurs.

Système de prélèvement :

- ▶ Conception d'un masque de prélèvement de l'air alvéolaire qui soit simple à utiliser. **Brevet en cours de dépôt sur un système pour un système de prélèvement.**

Système permettant de contrôler le flux sur les capteurs :

- ▶ Le système actuel oblige à vider un sac de prélèvement à l'aide d'une pompe. Il faut donc réfléchir à un système plus compact et plus direct.

Un prototype plus complet et plus spécialisé :

- ▶ La Raspberry Pi est surdimensionnée pour l'application et donc consomme trop.

Soufflez vous saurez :

- ▶ Un seul appareil permettra sûrement de détecter un grand nombre de maladies (cancers, IRC, Alzheimer...).
- ▶ Projets Pathacov, Kdog, NaNose, BreathBase...



Journal :

- ▶ P. Le Maout, et al. *Polyaniline nanocomposites based sensor array for breath ammonia analysis. Portable e-nose approach to non invasive diagnosis of chronic kidney disease.* Sensors and Actuators B, 274, 616-626, 2018.

Conférence :

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

Brevet :

- ▶ Dépôt de brevet en cours pour un système de récupération d'air alvéolaire.

Merci de votre attention