

Titre Thèse Title	Surface acoustic wave Nano-integrated plateforme for Intestinal inflammatory diseases: bacterial Flora predictive system for Helicobacter pylori Biomarkers detection.	
(Co)-Directeur	Kamal Lmimouni	E-mail : kamal.lmimouni@univ-lille.fr
(Co)-Directeur		E-mail :
(Co)-Encadrant (s)	Bilel HAFSI Clément Dumont	E-mail : bilel.hafsi@iemn.fr E-mail : Clément.dumont@icam.fr
Laboratoire(s)	IEMN	Web : www.iemn.fr
Groupe(s)	NCM	Web : https://www.iemn.fr/la-recherche/les-groupes/groupe-ncm
Financement acquis ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
Financement demandé	Contrat Doctoral <input type="checkbox"/>	Etablissement porteur : Univ. Lille <input checked="" type="checkbox"/> Centrale Lille <input type="checkbox"/> JUNIA <input type="checkbox"/>
	Région <input checked="" type="checkbox"/>	Co-financement acquis : Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Préciser son origine (qu'il soit acquis ou non) : ICAM Lille
	Autre :	

Résumé :

L'analyse des composés organiques volatils (COVs) extraits de l'haleine humaine peut fournir un diagnostic approfondi de l'état de divers processus biochimiques dans le corps humain. Ces COVs peuvent servir de biomarqueurs potentiels de conditions physiologiques et physiopathologiques liées à plusieurs maladies. **L'analyse des COVs respiratoires**, une approche de biosurveillance **fiable, non invasive et rapide**, a également un potentiel pour la détection précoce et le suivi des progrès de plusieurs maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Helicobacter pylori*¹, ou *H. pylori*, est une bactérie fréquente qui infecte la paroi interne de l'estomac. Cette infection entraîne une inflammation de l'estomac (gastrite) et peut provoquer des troubles digestifs (brûlure, douleurs). Les biopsies sont très souvent indispensables au diagnostic de cette bactérie, à sa surveillance et au traitement appliqué. Cependant, cette méthode est inconfortable, coûteuse et surtout sujet à préoccupations pré-opératoires. Le sujet de thèse "**SNIFFER**" vise à élaborer un outil intelligent et autonome capable d'apporter une première solution dans la détection et la reconnaissance biomarqueurs tels que le **CO₂** et **l'ammoniaque**, deux molécules principales qui sont expirées à la suite de la réaction de l'uréase (une enzyme libérée par la bactérie *H. pylori*). Un enjeu dans lesquels aucune solution n'existe actuellement permettant la **détection rapide, temps réel** et surtout de manière **quantifiée et précise**.

Motivation

Ce travail est **une initiative de collaboration** entre l'ICAM et l'IEMN qui a débuté en 2021 par le Co-encadrement d'une thèse de doctorat et de plusieurs étudiants ICAM (en Mémoires scientifiques de recherche). Cette collaboration a apporté les briques de base de notre projet : Conception et Réalisation d'une Plateforme multicapteurs Acoustique et conductimétriques organiques pour le contrôle environnemental². Grâce à ces derniers travaux nous avons remporté le **premier prix des Trophées de la transformation écologique 2022** dans le cadre d'un concours organisé par VEOLIA.

Le sujet de thèse présente une **forte connotation applicative** qui se situera dans un **contexte pluridisciplinaire** tant au niveau des objectifs que des activités des collaborateurs impliqués (chimie de surface, matériaux, électronique, prototypage, packaging). Il permettra donc à travers une approche originale de renforcer la collaboration entre l'ICAM et l'IEMN ouverte à la recherche exploratoire (nouveaux dispositifs et leurs concepts d'utilisation) avec de larges potentiels de valorisation (monitoring-environnemental pollution/contaminant, olfactométrie, biosensing, **e-santé**, ...). L'objectif sera d'accumuler les premières **preuves de concept** d'un système hardware qui programme la sélectivité de nos capteurs par un apprentissage supervisé et non supervisé, avec un objectif à terme de déposer un **projet ANR JCJC** pour le montage d'une nouvelle activité de recherche entre l'ICAM, l'IEMN (Microfabrication, Ingénierie & prototypage – Bilel Hafsi) et le laboratoire UCCS (Matériaux – Clément Dumont) et ainsi renforcer les collaborations entre deux jeunes Chercheurs recrutés récemment. La microfabrication en salle blanche des matrices de capteurs est prise en charge dans le cadre d'un appel à projet interne au laboratoire IEMN dont le financement a été accepté.

Description du sujet

L'objectif principal du projet **SNIFFER** porte sur le développement d'**une plateforme multicapteurs** permettant la discrimination simultanée de deux principales marqueurs biologiques (**CO₂ – NH₃**), qui constituent

¹ "Exploring Triple-Isotopic Signatures of Water in Human Exhaled Breath, Gastric Fluid, and Drinking Water Using Integrated Cavity Output Spectroscopy, Mithun Pal et al, Analytical Chemistry 2020 92 (8), 5717-5723 DOI: 10.1021/acs.analchem.9b04388.

² Louis Routier, Kamal Lmimouni, Sébastien Pecqueur, Bilel HAFSI "Impedance Analyzer based AD5933: Environment Monitoring Through the Detection of Complex Gas Mixtures with Chemosensors, NanoBoston 2022.

des indicateurs objectifs de l'état de santé des patients qui souffrent d'une infection intestinale dû à la présence de l'*Helicobacter pylori*. Ces molécules peuvent être mesurées de manière précise et reproductible, capitalisant sur différentes méthodes d'intégration de matériaux organiques de type polymères (P3HT, N2200)³ et de matériaux conducteurs (Nanoparticules d'or, Graphène...) et ceci pour la réalisation de **réseaux ultra-denses de capteurs** spécifiquement **fonctionnalisés**. L'objectif principal du projet porte sur la **conception**, la **fabrication** et la **caractérisation** de matrices de capteurs à ondes acoustiques de surface (SAW) via l'utilisation de méthodes low cost permettant la détection multivariée de faibles concentrations de biomarqueurs qui sont des éléments-clés pour diagnostiquer cette maladie, voir aussi pour surveiller les patients pendant leur traitement. Nos travaux de recherche vont donc se focaliser sur l'association des propriétés de reconnaissance des polymères à empreintes moléculaires à **des algorithmes d'apprentissage non supervisés** obtenant ainsi une **plateforme de détection ultra-compacte, intelligente, autonome et connectée**. Au sein du laboratoire, la mission du doctorant(e) consistera à **développer des capteurs Acoustiques innovants**⁴ par des méthodes de dépôt de matériaux organiques. Les performances électriques de ces capteurs fabriqués au laboratoire IEMN seront évaluées en termes de leur sensibilité et leur sélectivité mais également en fonction de leur stabilité dans le temps, de leur reproductibilité et de leur robustesse ainsi que de leur facilité de mise en œuvre. La fabrication de ces dispositifs fait face à deux grands défis : L'un consiste à développer les étapes de **fabrication technologique** tout en tenant compte des propriétés électriques et chimiques liées aux exigences des conditions d'opération et l'autre consiste à proposer un flux de processus qui répond aux exigences de **l'interfaçage de ces capteurs**. Des procédés de **micro et nanofabrication** de ces dispositifs capteurs utilisant des techniques de traitement de surfaces seront donc envisagées afin d'obtenir des méthodes compatibles avec la réalisation de micro et nanosystèmes. L'étude se concentrera en particulier sur les procédés de dépôt sous vide et/ou par voie humide pour la **couche active** ainsi que des procédés de lithographie électronique et de lift-off. Les moyens technologiques de l'IEMN représentent ici un véritable atout pour le projet, la plateforme Technologique dispose en effet de tous les moyens nécessaires à la réalisation de ces dispositifs électroniques. La deuxième mission consiste en la **conception** et le **prototypage** de dispositifs **multifonctionnels, miniaturisés, communicants**, et la mise en œuvre **d'algorithmes d'apprentissage embarqués** permettant d'assurer le traitement des données de ces capteurs ainsi que le clustering et la quantification des molécules cibles. Le sujet sera focalisé sur la conception d'une plateforme unique qui devra de manière séquentielle permettre le dépôt de matériaux sélectifs et leur lecture dynamique sur la base d'un apprentissage supervisé⁵. Le système micro-contrôlé devra respecter des contraintes de densité (matrice de capteur 9 mm² sur un système de 5 cm²), de consommation énergétique <0.2 Watt et d'une réponse <1s, dans la perspective de l'intégrer dans les systèmes qui requièrent une **réponse temps réel**, nécessitant des discriminations fines des molécules de CO₂ et de NH₃. Le caractère original de la thèse vise à mettre en évidence la rigueur scientifique et la capacité du doctorant(e) à mener des **recherches pluridisciplinaires**, dans le domaine de l'électronique, les matériaux, la chimie moléculaire, Ces travaux se feront donc en étroite collaboration entre le laboratoire UCCS (Unité de Catalyse et de Chimie du Solide) (C. Dumont) pour assurer la synthèse des matériaux fonctionnels organiques adaptés aux capteurs, l'IEMN (B. Hafsi – K. Lmimouni) pour la microfabrication des capteurs, l'ICAM (B. Hafsi) pour l'intégration de ces capteurs et le développement de la plateforme d'interrogation et le laboratoire. Le sujet de cette thèse "SNIFFER" est une genèse d'un projet de recherche en cours "COSMOS²" qui est l'initiative d'une collaboration entre l'Institut Catholique d'Arts et Métiers de Lille (ICAM) et l'Institut d'électronique de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN) qui a débuté en 2021. Le projet a fait l'objet d'un dépôt de dossier en réponse à un appel à projets internes IEMN 2020-2021, dont le projet phare de rattachement s'appelle « **IOT Make Sense** » (date de dépôt 23/11/2020) et bénéficie depuis d'un financement de 60 k€ dédié pour la réalisation de nos dispositifs capteurs SAWs organiques. Un des principaux objectifs de ce projet phare étant la réalisation de preuves de concept et démonstrateurs dans une perspective de montée en TRL (Technology Readiness Level). Par ailleurs, le projet bénéficie d'un **soutien du Pôle de compétitivité Clubster NSL** et fait l'objet d'un **dépôt d'invention** auprès de la SATT du nord.

Le sujet de la thèse suit parfaitement les stratégies de l'ICAM de Lille et s'inscrit dans les problématiques du **développement durable et de la transition énergétique** que l'école s'est fixées comme objectif. Il s'inscrit parfaitement dans l'un des trois axes principaux de recherche de l'école, **axe 3 : la transition sociétale et technologique des entreprises**, qui s'articule autour deux thématiques : **Industrie 4.0 et Éthique, technologie et gouvernance**. Les projets qui font partie de ces thématiques visent non seulement à imaginer des solutions innovantes pour la production industrielle de demain, mais aussi à apporter des éléments riches et constructifs sur la place de l'homme dans cette industrie 4.0. Le projet de recherche vise à appréhender la **santé** de manière globale en intégrant la réflexion sur la dimension comportementale en plus de la **prévention** à travers des **systèmes de diagnostic innovants et intelligents**. Ainsi, le sujet contribue à la fois à accentuer les actions vers des thèmes de spécialisation compétitive tels que l'accompagnement par l'innovation et la spécialisation par des approches transversales) mais aussi Il s'inscrit dans les stratégies de la Région à savoir **Santé et alimentation** d'une part et **ubiquitaire et Internet des objets** d'autre part.

³ B.Hafsi, A.Boubaker, D.Guerin, S.Lenfant, K.Lmimouni, A.Kalboussi "N-Type Polymeric Organic Flash Memory Device: Effect of Reduced Graphene Oxide Floating Gate" Organic Electronics, (DOI:10.1016/j.orgel.2017.02.035).

⁴ Z. Oumeklou, A. Demstre, P. Pernod, A. Talbi, K. Lmimouni, S. Pecqueur, B. HAFSI, "A New Approach to Improve the Control of the Sensitive Layer of Surface Acoustic Wave Gas Sensors Using the Electropolymerization," 2022 Symposium on Design, Test, Integration and Packaging of MEMS/MOEMS (DTIP), 2022, pp. 1-4, doi: 10.1109/DTIP56576.2022.9911737.

⁵ B. Hafsi, A. Boubaker, D. Guérin, S. Lenfant, S. Desbief, F. Alibert, A. Kalboussi, D. Vuillaume, K. Lmimouni, "Electron-transport polymeric gold nanoparticles memory device, artificial synapse for neuromorphic applications," Organic Electronics, Vol 50,2017,499-506, https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.08.029.

