

Titre: Caractérisation d'électrodes en papier pour la détection de la
Title: chimie fine du cerveau

Auteur: Juliette Pelletier
Author:

Date: 2023

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Pelletier, J. (2023). Caractérisation d'électrodes en papier pour la détection de la
Citation: chimie fine du cerveau [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal].
PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/54877/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/54877/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Raphaël Trouillon
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

**Caractérisation d'électrodes en papier pour la détection de la chimie fine du
cerveau**

JULIETTE PELLETIER

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Août 2023

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

Caractérisation d'électrodes en papier pour la détection de la chimie fine du cerveau

présenté par **Juliette PELLETIER**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

Géraldine MERLE, présidente

Raphaël TROUILLON, membre et directeur de recherche

Rodney O'CONNOR, membre

REMERCIEMENTS

Je remercie mon directeur de recherche Raphaël Trouillon. Merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire et de m'avoir donné l'opportunité de faire un projet sous votre direction. Je vous remercie également pour votre aide constante tout au long de ce projet. Cette dernière année m'a appris beaucoup et je suis heureuse d'avoir pu travailler avec vous et le groupe du laboratoire. J'espère retenir beaucoup de vos conseils.

Je remercie l'école Polytechnique de Montréal pour la qualité de la formation et l'aide financière qui m'ont été offertes.

Je remercie également ma famille de m'avoir soutenue et encouragée à suivre ce chemin. Votre foi en ce que je suis capable d'accomplir m'éveille et j'anticipe déjà le prochain dernier sprint.

RÉSUMÉ

La détection de neurotransmetteurs est un des outils essentiels des domaines de recherche en neurosciences. Dans le but de mieux comprendre les mécanismes cérébraux, l'étude des neurotransmetteurs, des molécules permettant la communication entre les composantes du système nerveux, est indispensable. Parmi ceux-ci, la dopamine (DA) est un neurotransmetteur important dont le rôle est encore largement inconnu. De plus, son implication dans les mécanismes d'apprentissage et de dépendance en fait une cible pharmacologique, ce qui motive la mise au point de méthodes de détection et de mesure. La détection de DA avec des techniques d'électrochimie analytique est une méthode étudiée et appliquée dans le domaine afin d'établir des schémas de variations spatiales et temporelles des concentrations de DA. Ce travail met en relation la volonté d'utiliser de nouvelles technologies de détection de la DA en développant des électrodes en papier optimisées pour l'électroanalyse de la DA. Le projet est inspiré d'un article présentant une électrode en papier trempée 3 fois dans une encre de polymère organique, le poly(3,4-ethylenedioxythiophene) : polystyrène sulfonate (PEDOT :PSS). Les résultats de cette méthode démontrent qu'il est possible de détecter de la DA avec des dispositifs de papier par voltammétrie cyclique afin d'obtenir des courbes présentant des pics d'oxydation et de réduction qui sont propres aux espèces. Le papier est un matériau utilisé comme substrat pour la détection analytique de molécules biologiques depuis le début des années 2000. De faible coût, le papier a plusieurs avantages : il est de composition chimique simple, peut absorber des liquides par capillarité et a une structure en 3 dimensions, ce qui permet de faire des systèmes d'analyses 3D, avec de plus grandes surfaces de contact. Le papier utilisé dans ce projet est le papier filtre Whatman 1. Afin de rendre le papier conducteur, il est enduit par trempage dans différentes encres conductrices. Pour améliorer les performances de détection, mais également la résistance à l'encrassement de l'électrode (effet fouling) produit par l'oxydation de DA lors de la détection, des encres à base de nanotubes de carbone (CNT) ont été utilisées dans ce projet. En effet, les microélectrodes de carbone sont bien connues dans le domaine de l'analyse électrochimique de neurotransmetteurs, un outil à base de carbone qui est toujours utilisé.

Les résultats mettent en évidence que le choix de l'encre déposée sur le papier impacte les propriétés électriques de celui-ci. Selon les résultats, l'encre de PEDOT :PSS a un comportement très capacitif lorsque déposé sur le papier, on obtient ainsi des voltammogrammes avec plus d'amplitude de signal, mais plus bruités également. L'encre de CNT est quant à elle plus résistive

sur le papier. Le bruit est réduit et l'amplitude du signal global est plus faible. Cependant, l'utilisation de mélanges d'encres PEDOT :PSS et CNT améliore les voltammogrammes. Il y a un meilleur ratio signal/bruit, mais également une meilleure représentation thermodynamique de la réaction d'oxydoréduction de l'espèce évaluée. En ajoutant des solvants organiques pour pousser les performances de l'électrode, une technique souvent utilisée pour améliorer les électrodes, cela permet de bonifier encore les performances des électrodes de papier. La résistance des électrodes au fouling induit par la DA a été évaluée. Les électrodes contenant des CNT résistent mieux au fouling. Également, les électrodes fabriquées avec des CNT permettent de détecter de façon stable de plus petites concentrations de DA, soit un ordre de grandeur plus faible que pour les électrodes préparées sans CNT. Également, puisque plus résistantes au fouling, les électrodes faites avec des CNT peuvent détecter des concentrations élevées de DA sans subir des effets de fouling, ce qui permet d'obtenir pour ces électrodes des courbes étalons couvrant une plus grande gamme de concentrations. Ce projet démontre donc que les mélanges d'encres PEDOT :PSS et CNT permettent d'ajuster les propriétés des électrodes afin d'optimiser leur performance de détection de DA, de résistance au fouling et de limite de détection de DA.

ABSTRACT

The detection of neurotransmitters is one of the essential tools in the neuroscience research's field. In order to better understand the brain mechanisms, the study of neurotransmitters, molecules allowing communication between the components of the nervous system, is essential. Among these, dopamine (DA) is an important neurotransmitter whose role is still largely unknown. Also, its involvement in learning and addiction mechanisms makes it a pharmacological target, which motivates the development of detection and measurement methods. The detection of DA with analytical electrochemistry techniques is a method studied and applied in the field in order to establish patterns of spatial and temporal variations of DA concentrations. This work connects the desire to use new DA detection technologies by developing paper electrodes optimized for DA electroanalysis. The project is inspired by an article presenting a paper electrode dipped 3 times in an organic polymer ink, poly(3,4-ethylenedioxythiophene): polystyrene sulfonate (PEDOT:PSS). The results of this method demonstrate that it is possible to detect DA with paper devices by cyclic voltammetry to obtain curves with oxidation and reduction peaks that are species-specific. Paper is a material used as a substrate for the analytical detection of biological molecules since the early 2000s. Low in cost, paper has several advantages: it has a simple chemical composition, can absorb liquids by capillarity and has a structure in 3 dimensions, which allows to make 3D analysis systems, with larger contact surfaces. The paper used in this project is Whatman 1 filter paper. In order to make the paper conductive, it is coated by dipping in various conductive inks. To improve the detection performance, but also the resistance to electrode fouling (fouling effect) produced by the oxidation of DA during detection, inks made of carbon nanotubes (CNT) have been used in this project. Indeed, carbon microelectrodes are well known in the field of electrochemical analysis of neurotransmitters, a carbon-based tool still in use.

The results show that the choice of ink deposited on the paper impacts its electrical properties. According to the results, the PEDOT:PSS ink has a very capacitive behavior when deposited on the paper, thus obtaining voltammograms with more signal magnitude, but also noisier. CNT ink is more resistive on paper. Noise is reduced and the overall signal amplitude is lower. However, the use of mixtures of PEDOT:PSS and CNT inks improves the voltammograms. There is a better signal/noise ratio, but also a better thermodynamic representation of the oxidation-reduction reaction of the species evaluated. Adding organic solvents to boost electrode performance, a

technique often used to improve electrodes, further improves the performance of paper electrodes. The resistance of the electrodes to DA-induced fouling was evaluated. Electrodes containing CNTs are more resistant to fouling. Also, the electrodes made with CNTs make it possible to detect in a stable way a smaller concentration of DA, that is to say an order of magnitude lower than for the electrodes without CNTs. Also, since they are more resistant to fouling, electrodes made with CNTs can detect high concentrations of DA without undergoing fouling effects, which makes it possible to obtain standard curves for these electrodes covering a greater range of concentrations. This project therefore demonstrates that the mix of PEDOT:PSS and CNT inks make it possible to adjust the properties of the electrodes in order to optimize their performance in terms of DA detection, fouling resistance and DA detection limit.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT	VI
TABLE DES MATIÈRES	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XV
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Mise en contexte et objectif principal du mémoire	1
1.2 Plan du mémoire.....	2
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
2.1 La dopamine (DA).....	3
2.2 L'électrochimie.....	5
2.2.1 Voltammétrie cyclique (CV).....	7
2.2.2 Voltammétrie cyclique à balayage rapide (<i>fast scan cyclic voltammetry</i> , FSCV) ...	10
2.3 L'électroanalyse des neurotransmetteurs.....	11
2.3.1 Stabilité des électrodes	13
2.4 Les matériaux d'électrodes	14
2.5 Les dispositifs de papier	14
CHAPITRE 3 OBJECTIFS	17
3.1 Objectifs.....	17
3.2 Solutions	17
CHAPITRE 4 MÉTHODOLOGIE.....	18

4.1	Matériel.....	18
4.1.1	Électrodes	18
4.1.2	Solutions de test	19
4.2	Fabrication d'électrodes	19
4.3	Analyses.....	22
4.3.1	Électrochimie	22
4.3.2	Résistivité	25
4.3.3	SEM et XPS	26
4.3.4	Méthode d'analyse	26
CHAPITRE 5 ARTICLE 1 : TUNING THE PROPERTIES OF PAPER-BASED ELECTRODES FOR NEUROCHEMICAL ANALYSIS		27
5.1	Présentation de l'article	27
5.2	Abstract.....	28
5.3	Introduction	29
5.4	Materials and methods.....	31
5.4.1	Solutions.....	31
5.4.2	Electrodes fabrication.....	32
5.4.3	Electrochemical analysis	34
5.4.4	XPS and SEM analysis.....	35
5.4.5	Data analysis	35
5.5	Results and discussion.....	35
5.5.1	K ₃ Fe(CN) ₆ electrochemical detection	35
5.5.2	Coat influence on CV features	39
5.5.3	Resistivity.....	40
5.5.4	SEM and XPS analysis.....	41

5.5.5	DA electrochemistry	43
5.5.6	Resistance to DA fouling	44
5.5.7	Calibration and limit of detection.....	45
5.6	Conclusions	46
5.7	Acknowledgements	46
5.8	References	46
CHAPITRE 6	DISCUSSION GÉNÉRALE	54
6.1	Optimiser la fabrication d'électrode pour la détection de DA.....	54
6.2	Détection de la dopamine en culture cellulaire	56
6.3	Développement durable.....	56
CHAPITRE 7	CONCLUSION.....	58
RÉFÉRENCES.....		60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 4.1 Les différentes électrodes préparées selon le nombre et le type de solution de trempage.	20
Tableau 5.1 Summary of the different electrode preparations. The layers are reported in order of application.	32
Tableau 5.2 Data analysis of ΔE , j_{ox} , FWHM, and j_c of the second voltammetry scan cycle in 1 mM $K_3[Fe(CN)_6]$ in 1 M KCl ($SR=0.1 \text{ Vs}^{-1}$) for the different ink assemblies shown in Figure 5.2F-J	38
Tableau 5.3 Resistivity ρ of the devices.....	40

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Molécule de dopamine.....	3
Figure 2.2 Métabolisme des catécholamines.....	4
Figure 2.3 Schéma électrique d'un potentiostat.	6
Figure 2.4 Effet de la double couche lors de la variation de SR et représentation du courant faradique I_p et du courant de charge I_c . Tiré de (Bard et al., 2022), <i>Figure 6.2.3 Effect of double-layer charging at different sweep rates on a linear potential sweep voltammogram. Curves are plotted with the assumption that C_d is independent of E. The magnitudes of the charging current, i_c, and the faradaic peak current, i_p, are shown. Note that the current scale in (c) is 10X and in (d) is 100X that in (a) and (b).</i> Reproduit avec permission.....	8
Figure 2.5 Variables mesurables d'un voltammogramme	10
Figure 2.6 Voltammogrammes obtenues par FSCV de 1mM de DA pour un SR de 400Vs ⁻¹ . Système à 2 électrodes : électrode de travail est une microélectrode de carbone et pseudo-électrode de référence Ag AgCl. A-Signal complet sans traitement. B-Signal de la saline tampon au phosphate PBS (<i>Phosphate buffer saline</i>) sans DA. C-Soustraction de B de A, voltammogramme de la DA excluant la solution PBS. Données acquises lors de la préparation du cours GBM8321 Neurotechnologies et neurosciences, par A. Baron, J. Pelletier, R. Touillon.	11
Figure 2.7 Comparaison de voltammogrammes pour différents neurotransmetteurs. Tiré de (Choi et al., 2022), <i>Figure 1. Background-subtracted cyclic voltammograms of four neurochemicals and maximum oxidation current at different concentrations. Representative voltammogram responses for 500 nM DA, EP, NE, and 5-HT are shown. Insets show the linear relation with five concentrations (from 100 to 500 nM) and the oxidation currents at the peak potential ($n = 5$ electrodes). Error bars are SEM.</i> Reproduit avec permission.	12
Figure 2.8 Cascade de réaction de la dopamine à la polydopamine	13
Figure 4.1 Schéma présentant les différentes étapes de fabrication d'une électrode en papier. i- Découpe du papier. ii- Trempage du papier. iii- Imperméabilisation d'une zone de l'électrode.....	19

- Figure 4.2 Électrodes de papier fabriquées au laboratoire. i. Électrode 3PE/D. ii. Électrode 4C/1CPE/1D. iii. Électrode 4C/1PE/1D. La barre de l'échelle est de 1cm. La double flèche montre la zone active..... 21
- Figure 4.3 Montage pour les tests avec le potentiostat. En rouge, la contre électrode qui est une électrode de platine. En vert, l'électrode de travail, soit une électrode de papier. En blanc, l'électrode de référence, une électrode Ag|AgCl (3M NaCl)..... 23
- Figure 4.4 Schéma des variables sur un CV typique..... 24
- Figure 4.5 Schéma du montage pour la mesure de résistance..... 25
- Figure 5.1 Fabrication and electrical characterization of the paper devices. A- Schematics of the preparation steps i. cutting and washing the paper pieces, ii. dipping in the inks and iii. adding the Parafilm section and cutting the active part. B- Cross section view of the device. C- Picture of the paper electrodes for 3 different preparations (the bar shows 1 cm). D- Schematic of the resistivity measurements. 33
- Figure 5.2 Electrochemical detection of 1 mM $K_3[Fe(CN)_6]$ in 1 M KCl ($SR=0.1 \text{ Vs}^{-1}$) on different paper device presenting the current density J vs. the applied potential E . The referential electrode is an Ag/AgCl electrode, and the counter electrode is a platinum electrode. The second cycle is shown. A- Electrode 3P. B- Electrode 3C. C- Electrode 3CP. D- Electrode 2C/1P. E- Electrode 2C/1CP. F-Electrode 3PE/1D. G-Electrode 2C/1PE/1D. H- Electrode 2C/1CPE/1D. I- Electrode 4C/1PE/1D. J- electrode 4C/1CPE/1D. 38
- Figure 5.3 SEM analysis with charge compensation. First row, scale is 200 μm , second row, scale is 30 μm . A- 3PE/1D. B-4C/1PE/1D. C- 4C/1CPE/1D. D- SEM picture of a sectional view of a fiber. Scale is 20 μm 41
- Figure 5.4 A- XPS analysis of all 3 devices and paper showing the labels for the different peaks B- Close-up on the S 2p peak for all 3 devices and paper (red:3PE/1D, blue:4C/1CPE/1D, black: 4C/1PE/1D, green: paper, from top to bottom on both panels). 42
- Figure 5.5 Electrochemical detection of 1mM DA for 20 cycles at different scan rates SR on different paper device. A- 3PE/1D electrode at a SR of 0.1 Vs^{-1} . B- 4C/1CPE/1D electrode at a SR of 0.1 Vs^{-1} . C- 4C/1PE/1D electrode at a scan rate of 0.1 Vs^{-1} . D-3PE/1D electrode

at a SR of 0.02 Vs^{-1} . E- 4C/1CPE/1D electrode at a SR of 0.02 Vs^{-1} . F- 4C/1PE/1D electrode at a SR of 0.02 Vs^{-1} 43

Figure 5.6 Electrochemical detection of DA. Evolution of j_{ox} in 1mM DA for 20 cycles on different paper device (N=3 for 3PE/1D, N=4 for 4C/1CPE/1D, N=4 for 4C/1PE/1D) for A- SR= 0.1 Vs^{-1} and B- SR= 0.02 Vs^{-1} . C- DA calibration curves (for [DA]= 0 M, 1 μM , 10 μM , 100 μM , 500 μM , 1mM) with different paper device at a SR of 0.02 Vs^{-1} . The insert in C presents the concentration 0M, 1 μM and 10 μM of DA. N=4 for each device. 45

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CE	Contre-électrode
CNT	Nanotube de carbone
CV	<i>Cyclic voltammetry or voltammogram</i> (voltammétrie ou voltammogramme cyclique)
DA	Dopamine
DMSO	Diméthyle Sulfoxide
EG	Éthylène glycol
FSCV	<i>Fast scan cyclic voltammetry</i> (voltammétrie cyclique à balayage rapide)
FWHM	<i>Full width at half maximum</i> (largeur au demi-pic)
KCl	Chlorure de potassium
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ou $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	Ferricyanure de potassium (III)
L-DOPA	L-dihydroxyphenylalanine
MWCNT	<i>Multi-walled carbon nanotubes</i> (multifeuillets de nanotube de carbone)
PBS	<i>Phosphate buffer saline</i> (solution saline tampon au phosphate)
PCR	<i>Principal component regression</i> (régression en composantes principales)
PEDOT	poly(3,4-ethylenedioxythiophene)
PEDOT:PSS	mélange de PEDOT et de PSS
PEG	polyéthylène glycol
PSS	Polystyrène sulfonate
RE	Électrode de référence
SEM	<i>Scanning electron microscopy</i> (microscopie électronique à balayage)
SR	<i>Scan rate</i> (vitesse de balayage)
SWCNT	<i>Single-walled carbon nanotubes</i> (monofeuillets de nanotube de carbone)
WE	<i>Working electrode</i> (électrode de travail)

XPS Spectrométrie photoélectronique X

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte et objectif principal du mémoire

Selon une enquête sur la santé des Canadiens, près de 1 personne sur 3 subit dans sa vie une maladie mentale, comme des troubles dépressifs, alimentaires, d'anxiété, ou encore la schizophrénie.(Canada, 2020) Le cerveau peut également être atteint de maladies dites dégénératives, comme la maladie de Parkinson, une maladie que certains chercheurs qualifient de pandémie suite à l'augmentation rapide de la prévalence de cette maladie.(Dorsey et al., 2018) Bien que des traitements existent et que la recherche de traitements plus efficaces est l'objectif de plusieurs laboratoires, la méconnaissance du fonctionnement de ces maladies au sein du cerveau nuit aux découvertes. Comprendre les variations des mécanismes entre un cerveau sain et un cerveau malade pourrait permettre de mieux connaître ces maladies et ainsi d'élaborer des traitements plus adaptés et efficaces. Le cerveau est composé de neurones, des cellules qui communiquent entre elles à l'aide de neurotransmetteurs, des molécules dédiées à assurer la transmission de l'information. Pour une meilleure compréhension du cerveau, une meilleure connaissance des neurotransmetteurs, les rôles de chacun et leurs fonctionnements, est essentielle. (Anisman et al., 1993) Toutefois ces rôles et ces fonctionnements varient selon les types de neurotransmetteurs présents, mais également selon leurs concentrations et leurs variations spatiales et temporelles. Plusieurs méthodes ont été créées afin de pouvoir mesurer la concentration des neurotransmetteurs, comme la fluorescence, la colorimétrie, la spectrométrie de masse et plus récemment l'électrochimie. (Chauhan et al., 2020; Perry et al., 2009; Tao et al., 2013)

Dans ce cadre, ce projet de recherche développe de nouvelles technologies pour la détection de neurotransmetteurs. Depuis le début des années 2000, le papier a fait son entrée comme matériau prometteur pour la fabrication de biocapteurs. Très abordable, d'une composition chimique simple (cellulose), biocompatible et abondant, les avantages du papier ont rapidement motivé le développement de dispositifs de détection biologique : systèmes ELISA, dispositifs microfluidique et capteurs électrochimiques. (Cate et al., 2015; Credou & Berthelot, 2014; Noviana et al., 2021) Le mandat de ce projet est d'améliorer les performances de détection de dopamine (DA) des électrodes de papier. Le projet s'inspire de la méthode de fabrication d'électrodes en papier présenté dans l'article *Paper-Based Polymer Electrodes for Bioanalysis*

and Electrochemistry of Neurotransmitters, dont les conclusions présentent les avantages d'un système 3D poreux pour la détection de DA.

1.2 Plan du mémoire

Ce mémoire présente les performances d'électrodes en papier faites de différents mélanges d'encres dans le but d'établir une méthode personnalisée pour la détection de dopamine par électrochimie. Le Chapitre 2 est une revue de littérature sur l'état de l'art de l'électrochimie pour la détection de neurotransmetteur, en particulier la voltammétrie cyclique, puis une section sera consacrée aux enjeux liés à la détection de dopamine. Également, une section présente les avancées des électrodes de papier, un historique des 30 dernières années et une description de l'état de l'art. Le Chapitre 3 présente les objectifs du projet et les solutions choisies afin de répondre aux problématiques. Le Chapitre 4 est la méthodologie, présentant matériel et méthodes utilisées lors du projet. Le Chapitre 5 présente les résultats de ce projet sous la forme d'un article. Les chapitres 6 et 7 présentent une discussion et la conclusion de ce projet, respectivement.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

La revue de littérature présente un résumé des connaissances sur la dopamine et sa détection par électrochimie, incluant une synthèse des techniques d'électrochimie pour la détection de neurotransmetteurs, et finalement, une revue des avancées des 30 dernières années sur les dispositifs de papier, posant ainsi le contexte du projet.

2.1 La dopamine (DA)

La DA est un neurotransmetteur, soit une molécule de communication secrétée par un neurone dans la synapse. La synapse est l'espace entre un neurone émettant un signal (présynaptique) et un neurone recevant ce signal (postsynaptique). Dans le cas des neurotransmetteurs qui permettent la communication neuronale, les neurotransmetteurs sont relâchés dans la synapse et captés par le deuxième neurone, ce qui a pour effet de faire passer le signal de neurones en neurones. Ce sont des récepteurs dits dopaminergiques qui permettent de capter la dopamine au niveau postsynaptique. La dopamine appartient à la catégorie des catécholamines, comme la norépinephrine et l'épinéphrine, d'autres neurotransmetteurs eux-mêmes dérivés de la dopamine. Les neurotransmetteurs appartenant à cette catégorie sont formés à partir de la tyrosine. Dans le cas de la dopamine, une réaction transforme la tyrosine en L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), puis le L-DOPA en dopamine.(Kandel et al., 2021) La Figure 2.1 présente la molécule de la dopamine. La Figure 2.2 présente la cascade enzymatique de neurotransmetteurs catécholamines, incluant la dopamine, la norépinephrine et l'épinéphrine. Les enzymes nécessaires à cette chaîne de réaction sont en ordre la tyrosine hydroxylase (TH), l'acide L-aminé aromatique décarboxylase (AADC), la dopamine β -hydroxylase (DBH) et la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PMNT).(Belkacemi & Darmani, 2020; Kandel et al., 2021)

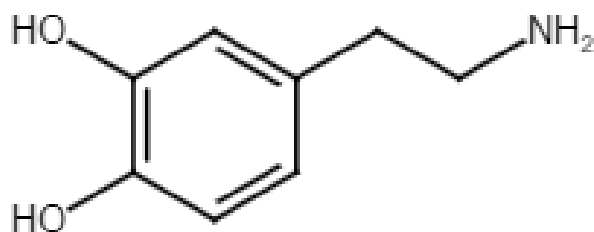


Figure 2.1 Molécule de dopamine.

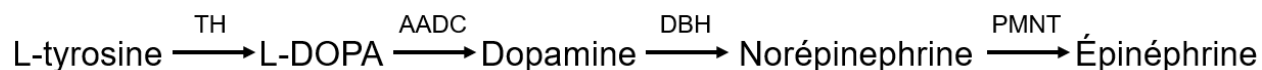


Figure 2.2 Métabolisme des catécholamines.

La découverte de la dopamine comme neurotransmetteur est attribuée au Dr. Carlsson. (Yeragani et al., 2010) Son travail sur le rôle de la dopamine dans la maladie de Parkinson a mené à la découverte d'une méthode de traitement à base de L-DOPA.(Fahn, 2015) Des tests faits avec la réserpine, une molécule qui diminue la quantité de dopamine, ont prouvé que la dopamine avait son rôle dans la maladie de Parkinson puisque la diminution de dopamine provoquait les mêmes symptômes que la maladie. En combinant les conclusions de ce test et le manque de dopamine mesuré dans le cerveau de patients, Carlsson a pu établir l'hypothèse qu'en augmentant la dopamine, les symptômes diminueraient.(Carlsson, 1964) Également, le système dopaminergique a un rôle dans la schizophrénie.(Carlsson, 1978; Howes et al., 2017) Plusieurs études récentes démontrent également que la dopamine influence le contrôle du comportement, pouvant induire des risques de dépendance.(Di Chiara, 1995; Montague et al., 2004) La dopamine a également un rôle d'immunorégulation, ce qui explique des anomalies immunitaires de patients atteints de schizophrénie ou de Parkinson.(Ilani et al., 2001; Sarkar et al., 2010)

Plusieurs traitements de maladies liés à une anomalie dans les concentrations de dopamine se basent sur des molécules altérant les voies dopaminergiques. Comme mentionné ci-dessus, un traitement de première intention de la maladie de Parkinson est la L-DOPA pour augmenter la production de dopamine.(Connolly & Lang, 2014) Pour la schizophrénie, les traitements affectant les récepteurs dopaminergiques D2 sont utilisés.(Li et al., 2016) Le méthylphénidate, un inhibiteur de la recapture de DA, est aussi prescrit dans la gestion des troubles d'hyperactivité et de déficience de l'attention.(Faraone, 2018) Des traitements affectant le système de la dopamine sont également envisagés pour le traitement de la dépendance et la dépression.(Leggio et al., 2013; Lupica & Riegel, 2005)

Les neurotransmetteurs contrôlent l'activité du cerveau par les variations spatiales et temporelles de leur concentration. Plusieurs stimuli, comme le stress, peuvent influencer leur présence dans le cerveau.(Anisman et al., 1993) L'étude des neurotransmetteurs et de leurs dynamiques est ainsi essentielle pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau et trouver des traitements adaptés. L'une des façons d'étudier le sujet est de quantifier précisément les neurotransmetteurs.

Plusieurs techniques sont utilisées pour faire la détection de la dopamine, méthodes dont les limites de détections peuvent varier tout comme leur spécificité de détection. Par exemple, des protocoles mettant en application des méthodes colorimétriques et fluorimétriques permettent d'évaluer la présence de dopamine dans un groupe de cellules.(Tao et al., 2013) Pour les analyses sur le vivant, les premières techniques de détection de la dopamine nécessitaient une prise d'échantillon, échantillon qui était ensuite analysé avec par exemple, une colonne chromatographique ou un spectromètre de masse.(Chauhan et al., 2020) De nos jours, les méthodes électrochimiques sont utilisées, offrant une meilleure sensibilité et la possibilité de faire des mesures *in vivo*, permettant d'obtenir une meilleure résolution spatiale et temporelle lors de la prise de données.(Perry et al., 2009)

2.2 L'électrochimie

L'électrochimie est une méthode analytique permettant d'étudier un échantillon en se basant sur des phénomènes d'oxydoréduction.(Bard et al., 2022) Lors d'une réaction électrochimique, des espèces chimiques sont oxydées (perte d'électrons) ou réduites (gain d'électron). Ce flux d'électrons, par définition un courant, peut être contrôlé et mesuré par un système d'électrodes, en appliquant un potentiel et en collectant le courant ainsi généré. Il existe plusieurs types de techniques, par exemple la chronoampérométrie, la voltammétrie et la voltammétrie avec plusieurs impulsions (*multipulse*). (Compton et al., 2020)

Le potentiostat est un appareil utilisé pour faire l'étude de l'électrochimie. La Figure 2.3 présente le schéma électrique du potentiostat. Une source d'énergie produit un potentiel E ajustable. Ce potentiel permet de générer une différence de potentiel entre une électrode de référence RE et une électrode de travail (*working electrode*) WE. Afin de garder cette différence de potentiel constante entre l'électrode de travail et celle de référence, on ajoute une troisième électrode, la contre-électrode CE qui permet au courant de passer entre l'électrode de travail et la contre-électrode, excluant l'électrode de référence et maintenant ainsi le potentiel contrôlé. Ce système est un système à 3 électrodes. Les électrodes sont placées dans une cellule de test, un espace en solution permettant le contact électrique des 3 électrodes entre elles, mais également avec l'espèce à évaluer. À certains potentiels, certaines espèces en solution vont être réduites, d'autres oxydées. La réduction et l'oxydation d'une espèce sont généralisées sous le terme réaction redox, réaction dont l'équilibre entre les 2 formes, réduite ou oxydée, est dépendant du potentiel imposé

dans la cellule. Ainsi, en variant la différence de potentiel dans la cellule de test grâce au potentiostat, les espèces en solution vont participer à une réaction redox, libérant dans la solution ou absorbant de la solution des électrons. Lorsque ces réactions (et donc les échanges d'électrons) se font à la surface de l'électrode de travail, un courant (i.e. un flux d'électrons) se crée entre l'électrode de travail et la contre-électrode.

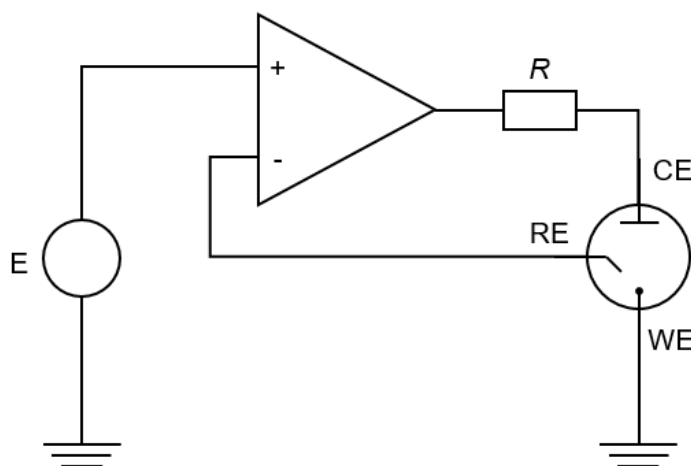


Figure 2.3 Schéma électrique d'un potentiostat.

Le courant est mesuré et peut être analysé en fonction du potentiel. Cela permet d'évaluer pour une espèce le potentiel de réduction, potentiel auquel la molécule est réduite, et le potentiel d'oxydation, potentiel auquel la molécule est oxydée. Dans des conditions expérimentales connues et reproduites, le potentiel d'oxydoréduction est une propriété caractéristique de l'espèce. Ce principe est démontré selon l'Équation 2.1 présentant l'équation de Nernst. Le potentiel E d'oxydoréduction peut être déterminé selon le potentiel standard E^0 , la température T , le nombre d'électrons transférés n , la constante de Faraday F et celle des gaz parfaits R , et les concentrations des formes oxydée et réduite de l'espèce. (Bard et al., 2022) Également, étant donné que le courant est proportionnel au nombre d'électrons variant dans le temps et que le nombre d'électrons est proportionnel au nombre de molécules en solutions, le courant est proportionnel à la concentration de l'espèce dans la solution.

Équation 2.1

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_O(x=0)}{C_R(x=0)}$$

2.2.1 Voltammétrie cyclique (CV)

La voltammétrie cyclique (*cyclic voltammetry or voltammogram*, CV) consiste à faire varier linéairement le potentiel électrique dans la cellule de test étudiée tout en mesurant le courant obtenu, ce qui permet de faire l'étude d'un cycle d'oxydoréduction.(Jill Venton & Cao, 2020) Le voltammogramme obtenu décrit la relation courant-tension du système électrochimique et caractéristique de l'espèce chimique oxydée/réduite. En combinant plusieurs CV pour différentes concentrations de plusieurs neurotransmetteurs, il est possible d'établir un profil pour chacun et ainsi évaluer leur concentration et ses variations dans un échantillon complexe.(Schmidt et al., 2014)

La vitesse de balayage (*scan rate*, SR) choisie pour faire varier le potentiel influence la forme du CV obtenu. En effet, le courant faradique I_p mesuré est proportionnel à la racine carrée du SR.(Bard et al., 2022) De plus, le potentiel est perpétuellement modifié, créant ainsi un effet capacitif de double couche et un courant de charge I_c . Cela influence la qualité du signal à grand SR, mais également la limite de détection.(Bard et al., 2022) La Figure 2.4 permet de visualiser les différents courants ainsi que leur relation au SR. L'Équation 2.2 présente l'équation de Randles-Sevcik, pour une température de 25°C, qui met en relation le courant faradique I_p est le SR v . Le courant faradique est également proportionnel à ces variables d'intérêt : l'aire de l'électrode A, la concentration C de l'espèce et la racine carrée du coefficient de diffusion D de l'espèce étudiée.(Bard et al., 2022)

Équation 2.2

$$I_p = 2.69 \times 10^5 n^{\frac{3}{2}} AC \sqrt{Dv}$$

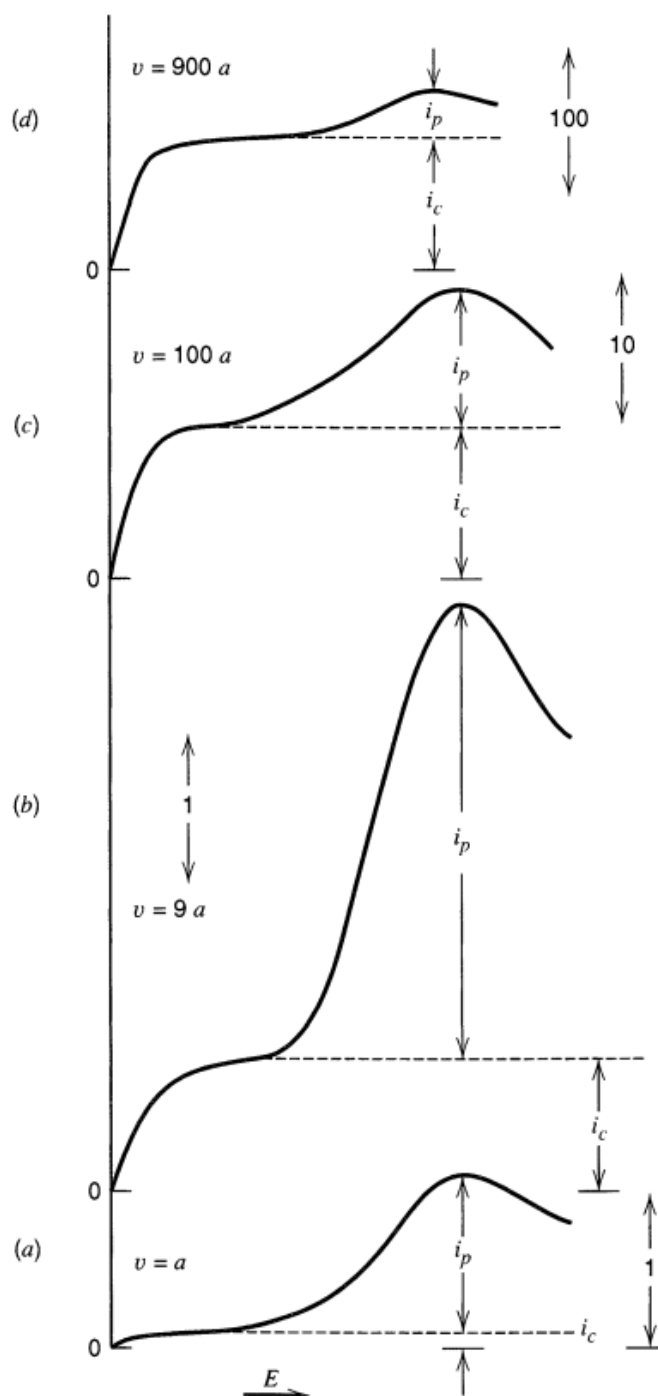


Figure 2.4 Effet de la double couche lors de la variation de SR et représentation du courant faradique I_p et du courant de charge I_c . Tiré de (Bard et al., 2022), Figure 6.2.3 Effect of double-layer charging at different sweep rates on a linear potential sweep voltammogram. Curves are plotted with the assumption that C_d is independent of E . The magnitudes of the charging current, i_c , and the faradaic peak current, i_p , are shown. Note that the current scale in (c) is 10X and in (d) is 100X that in (a) and (b).

Reproduit avec permission.

Étant donné que I_c est la part capacitive du courant mesuré, diminuer l'aspect capacitif du signal diminue le problème de distorsion. Les propriétés capacitives d'une électrode sont directement liées à sa solvation et ses interactions avec la solution via la mobilisation d'espèces ioniques en solution. I_p et I_c sont également proportionnels à l'aire de l'électrode. En sélectionnant une électrode microscopique, l'aire de l'électrode est minimisée et la force du signal, I_c et I_p , est réduite. (Bard et al., 2022) Également, en soustrayant le signal de fond (*background*) au signal total, I_p peut être isolé de I_c . (Choi et al., 2022; Jill Venton & Cao, 2020)

Le choix de l'électrode est important puisque cela influence directement l'allure du CV. Les propriétés résistives et capacitives, la forme (aire) et la composition atomique de l'électrode sont tous des facteurs influençant le signal. Par exemple, la résistivité de l'électrode peut modifier l'allure du CV, le CV passant d'une forme réversible, la superposition des pics d'oxydation et de réduction, vers une forme convenant plus à une réaction non-réversible, des pics séparés selon une différence de potentiel. (Keil, 1986) La réversibilité d'un système peut être donc évalué dans un CV par la variable ΔE , soit la différence de potentiel entre le pic d'oxydation et le pic de réduction. Un système réversible possède un ΔE minimal, l'idéal étant limité par les capacités diffusives de l'espèce. (Jill Venton & Cao, 2020) Pour la dopamine étant donné les effets d'encrassement lors de l'oxydation, effet discuté dans une prochaine section, la cinétique n'est plus entièrement contrôlé par l'effet de diffusion, ainsi ΔE devrait être d'environ 70 mV pour un SR de 0.1Vs^{-1} . (Jill Venton & Cao, 2020) Un plus grand ΔE indiquerait un système électrode/espèce dont la réversibilité n'est pas optimale. L'effet capacitif entre l'électrode et le système correspond à l'effet capacitif de double couche. (Bard et al., 2022) L'aire d'électrode influence le courant I_c et I_d , donc la grandeur du signal. Pour considérer un CV comme étant de qualité, l'allure du CV doit minimiser le courant de charge I_c et maximiser le courant faradique, I_p . Cela permet de visuellement bien voir les profils et de mieux évaluer les faibles concentrations, donc d'avoir une limite de détection plus basse. La différence de potentiel ΔE doit être minime, cela indique une bonne réversibilité thermodynamique de l'espèce. La largeur des pics devrait être également le plus petites possible, soit la variable *Full width at half maximum* (FWHM) qui est liée au ΔE . (Bard et al., 2022) La Figure 2.5 présente les différentes variables présentées.

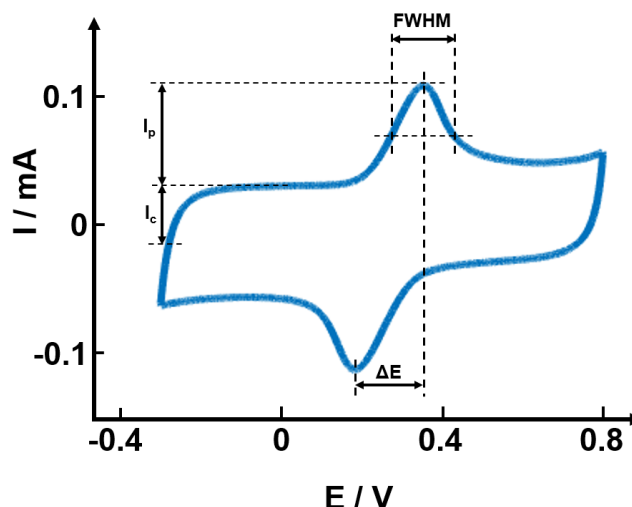


Figure 2.5 Variables mesurables d'un voltammogramme

De façon général, la voltammétrie cyclique offre de nombreux avantages, permettant des analyses quantitatives d'échantillons contenant des neurotransmetteurs. Toutefois, cette méthode est très sensible à l'environnement de test. Aussi, la sensibilité de la méthode est dépendante du choix d'électrode.

2.2.2 Voltammétrie cyclique à balayage rapide (*fast scan cyclic voltammetry*, FSCV)

La voltammétrie cyclique à balayage rapide (*fast scan cyclic voltammetry*, FSCV) est typiquement caractérisée par un SR autour de 400 Vs^{-1} . Augmenter le SR permet d'augmenter le courant faradique mesuré, soit la magnitude du signal, ce qui permet des mesures plus sensibles. Cela permet également de détecter des changements très rapides de concentrations. (Jill Venton & Cao, 2020) Le désavantage majeur du FSCV est qu'en augmentant le signal (I_p), on augmente également le bruit, soit le courant de charge I_c . Le courant de charge est proportionnel au SR contrairement au courant faradique qui est proportionnel à la racine du SR, ainsi, I_c augmente plus rapidement que I_p , ce qui pour certains systèmes peut entraîner une distorsion du CV et nuire à la détection. (Bard et al., 2022) Une des méthodes répandues pour faciliter l'analyse d'un voltammogramme fait à balayage rapide, est de soustraire le courant de charge, qui contient le bruit du système. Cela nécessite toutefois de prendre une mesure de la solution avant que l'espèce ne soit mélangée à la solution. (Choi et al., 2022) Cela n'est pas toujours possible, en particulier pour des tests sur le vivant..

2.3 L'électroanalyse des neurotransmetteurs

Pour la détection de neurotransmetteurs, la voltammétrie reste la méthode analytique la plus utilisée, en particulier à la suite des travaux de Ralph Adams. Adams a proposé l'électroanalyse des neurotransmetteurs dans son article fondateur de 1976. L'avantage de la voltammétrie cyclique est de pouvoir faire des mesures *in vivo* de neurotransmetteurs, pour calculer des concentrations et leurs variations de concentrations dans le temps. (Adams, 1976; Wightman et al., 1988). Opter pour un SR rapide, passant de voltammétrie cyclique à FSCV a comme avantage principal de permettre une détection plus fine puisque le courant a une plus grande amplitude, mais également de pouvoir prendre plus de mesures dans un même intervalle de temps. Toutefois, en augmentant l'amplitude du courant, le signal a également plus de bruits, ce qui peut nuire à une bonne analyse du voltammogramme. La Figure 2.6 présente un exemple de voltammogramme de DA obtenu avec une méthode FSCV en soustrayant le *background* du signal. Le signal d'intérêt est plus faible en amplitude que le signal de la solution PBS et du bruit combiné.

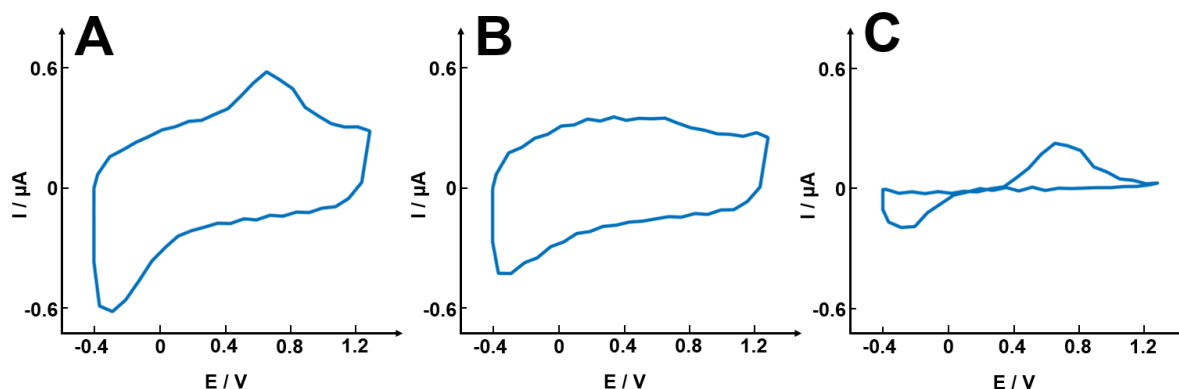


Figure 2.6 Voltammogrammes obtenues par FSCV de 1mM de DA pour un SR de 400Vs^{-1} .

Système à 2 électrodes : électrode de travail est une microélectrode de carbone et pseudo-électrode de référence Ag|AgCl. A-Signal complet sans traitement. B-Signal de la saline tampon au phosphate PBS (*Phosphate buffer saline*) sans DA. C-Soustraction de B de A, voltammogramme de la DA excluant la solution PBS. Données acquises lors de la préparation du cours GBM8321 Neurotechnologies et neurosciences, par A. Baron, J. Pelletier, R. Touillon.

Comme mentionné plus haut, l'allure d'un voltammogramme est propre à une espèce. La Figure 2.7 présente différents voltammogrammes pour différentes espèces de neurotransmetteurs, soit la dopamine (DA), l'épinéphrine (EP), la norépinephrine (NE) et la sérotonine (5-HT). La forme des pics, ainsi que leur amplitude et le potentiel du pic varient pour chaque neurotransmetteur. La Figure 2.7 présente également le fait que bien que différents, les CV se ressemblent et l'identification basée uniquement sur l'observation du CV d'une solution contenant plusieurs types de neurotransmetteurs serait difficile.

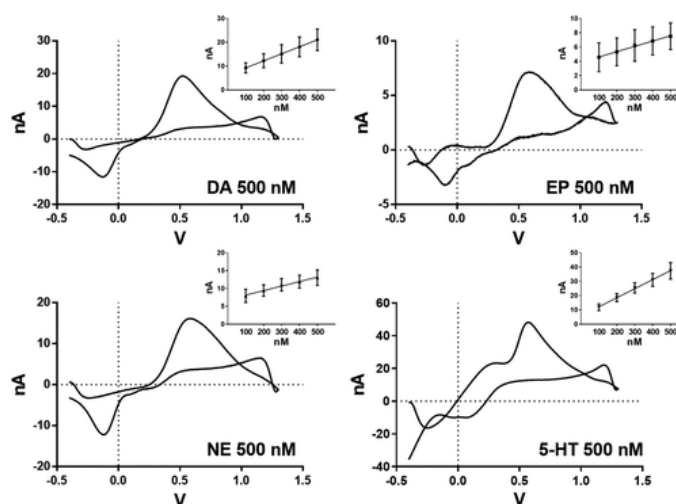


Figure 2.7 Comparaison de voltammogrammes pour différents neurotransmetteurs. Tiré de (Choi et al., 2022), *Figure 1. Background-subtracted cyclic voltammograms of four neurochemicals and maximum oxidation current at different concentrations. Representative voltammogram responses for 500 nM DA, EP, NE, and 5-HT are shown. Insets show the linear relation with five concentrations (from 100 to 500 nM) and the oxidation currents at the peak potential ($n = 5$ electrodes). Error bars are SEM.* Reproduit avec permission.

Une fois des courbes voltammogrammes obtenues, la prochaine étape est d'en faire l'analyse. L'utilisation d'une méthode de régression en composantes principales (*principal component regression*, PCR) permet, en combinant chaque voltammogramme obtenu pour chaque espèce pour différentes concentrations, d'évaluer quelles espèces sont présentes ainsi que leur proportion dans un échantillon. (Choi et al., 2022) La calibration du modèle PCR créé étant entièrement faite par les différentes mesures électrochimiques d'une espèce ou mélange d'espèces à différentes concentrations, les limites du modèle doivent être calculées et prises en compte lors de l'analyse, une analyse des résidus pouvant être faite pour évaluer la prédictibilité du modèle. (Keithley et al., 2009) L'analyse multivariée PCR permet tout de même de grandement faciliter l'identification de la composition d'un échantillon.

2.3.1 Stabilité des électrodes

Le biofouling est un défi de la détection de neurotransmetteurs, en particulier dans le cas de la dopamine. Le biofouling est un encrassement de l'électrode. Cela entraîne la passivation graduelle de la surface de l'électrode, diminuant les capacités de l'électrode à capter un signal, rendant la surface progressivement inerte.(Campuzano et al., 2019; Peltola et al., 2018) Cela nuit à la bonne prise de mesure lors d'un test puisque la détection devient impossible après un certain temps à cause du fouling. Dans le cas de la dopamine, c'est le produit de l'oxydation, qui est très réactif, qui formera à la surface de l'électrode, la polydopamine. Les résidus de la dopamine sont très adhésifs et collent sur toutes surfaces.(Lee et al., 2007) La Figure 2.8 présente comment la polydopamine se crée de la dopamine.(Peltola et al., 2018)

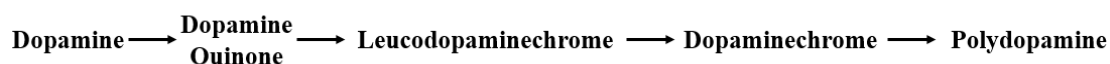


Figure 2.8 Cascade de réaction de la dopamine à la polydopamine

Il existe principalement 2 méthodes pour diminuer les effets du biofouling pour augmenter la longévité des performances des électrodes, soit une méthode de nettoyage de l'électrode, soit un recouvrement préventif de la surface. Plusieurs protocoles de nettoyage existent, mais aucune ne permet de récupérer les pleines capacités des électrodes.(Peltola et al., 2018) Également, étant donné que l'électrode ne revient jamais aux conditions de base, après plusieurs nettoyages, l'électrode n'est plus fonctionnelle. Cela permet de remettre partiellement en état des électrodes de valeur, mais il faut aussi prendre en compte que la principale source d'analyse se base sur les profils et les couples courant/potentiel tirés des CV. Étant donné que le nettoyage altère l'électrode, les profils ne sont pas toujours comparables après un certain nombre de nettoyages. La deuxième méthode est d'utiliser des polymères antifouling pour recouvrir les électrodes. Les polymères utilisés sont entre autres le polyéthylène glycol (PEG) et le poly (3,4-ethylenedioxythiophene) : poly (styrene sulfonate) (PEDOT:PSS). Cette méthode semble obtenir de bien meilleurs résultats, la résistance au fouling des électrodes fabriquées avec un recouvrement antifouling est meilleure. Les électrodes peuvent durer plus longtemps lors d'un test, mais elles finissent par être affectées par le biofouling.(Campuzano et al., 2019; Mark et al., 1995) Les performances de détection de ces électrodes sont en général moins bonnes que les électrodes sans polymère.(Russo et al., 2021)

2.4 Les matériaux d'électrodes

La composition atomique de l'électrode affecte également le signal de 2 façons, soit les propriétés électriques, présentées plus haut, soit les réactions chimiques entre l'électrode et le milieu. Historiquement, des électrodes de graphite ou des microélectrodes de carbone étaient utilisées.(Adams, 1976) Les fibres de carbone sont extrêmement pratiques pour l'électrochimie, elles permettent de fabriquer des électrodes microscopiques. Cependant les propriétés, comme la résistivité ou la densité d'états électroniques, varient grandement d'un dispositif de carbone à l'autre.(McCreery, 2008)

Plus récemment, les nanotubes de carbone (CNT) ont fait leur apparition. Les nanotubes de carbone peuvent être des *single walled* (SWCNT) ou *multiwalled* (MWCNT) selon la structure du nanotube : le SWCNT est composé d'un unique nanotube et le MWCNT est composé de plusieurs nanotubes s'entourant. Contrairement aux MWCNT qui sont considérés métalliques, les SWCNT peuvent des fois être semi-conducteurs selon leur fabrication.(Banerjee et al., 2008) Également, de nombreux pré-traitements ou post-traitements électrochimiques, chimiques ou thermiques permettent de venir améliorer les performances d'une électrode de carbone.(Gonon et al., 1981; Rodeberg et al., 2017a) Pour ce qui est des réactions chimiques avec son environnement, le carbone est souvent inerte, mais sa préparation peut impacter sa réaction avec certaines molécules comme avec le ferricyanure de potassium.(Castañeda et al., 2017; P. Chen & McCreery, 1996)

Les électrodes de carbone ou de platine recouvertes de polymères organiques conducteurs sont discutées dans la littérature, offrant des avantages comme une meilleure résistance au biofouling.(Campuzano et al., 2019; Mark et al., 1995; Wang et al., 2006)

2.5 Les dispositifs de papier

Au début du 21^e siècle, les premiers dispositifs de papier font leur apparition. Économique, facile d'utilisation et de fabrication et le papier pouvant s'approprier les propriétés des matériaux qu'on lui associe, ces dispositifs ouvrent la voie d'une nouvelle branche de l'électrochimie. Le dispositif de papier peut être utilisé comme dispositif microfluidique, par exemple ELISA.(Cate et al., 2015) Whitesides démontre le potentiel d'un dispositif 3D et propose les premières méthodes de fabrication, utilisant principalement du PDMS ou du SU-8, un polymère, comme

matériau hydrophobe pour créer les motifs, canaux du microsystème, dans le papier. (Bruzewicz et al., 2008; Martinez et al., 2007) Le Parafilm peut également être utilisé pour rendre le papier imperméable. (Kasetsirikul et al., 2022; Noviana et al., 2021) Le dispositif est construit comme une cellule électrochimique, soit 3 électrodes, de travail, de référence et contre-électrode. Il existe plusieurs façons de déposer le matériau conducteur sur le papier, dont imprimer des encres sur le papier ou encore une approche lithographique. (Martinez et al., 2007; Silveira et al., 2016) Au final, les propriétés de l'électrode de papier sont définies par le type de matériaux que l'on dépose à la surface du papier. Le carbone étant très utilisé pour les électrodes, en particulier les CNT, plusieurs études présentent des électrodes de papier recouvertes de carbone. (Desmet et al., 2016; Ge et al., 2014) Également, les encres organiques, comme le PEDOT :PPS, peuvent être utilisées sur du papier. (Trouillon & Gijs, 2018) Le papier étant poreux, cela fait un dispositif 3D. Chaque pore s'ajoute à la surface avec laquelle une molécule peut échanger des électrons. Les pores participent également aux propriétés hydrophiles du papier, ce qui permet entre autres aux liquides d'entrer dans le papier par capillarité.

Pour la détection de la dopamine, plusieurs concepts d'électrode en papier ont été tentés. Encres de carbone, polymères organiques ou même nanoparticules de métal, tous tentent de trouver la meilleure solution. (Sajid et al., 2019) Les encres de CNT et le PEDOT :PSS rassemblent beaucoup de propriétés intéressantes. Les électrodes de papier recouvertes de CNT résistent bien au biofouling et ont une très bonne conductivité. (Sajid et al., 2019) Les encres de polymères, comme le PEDOT :PSS, résiste bien au biofouling, sont biocompatible et peuvent avoir des propriétés électriques semblables à des encres métalliques. (Sajid et al., 2019; Trouillon & Gijs, 2018) Le PEDOT :PSS est un polymère conducteur avec de nombreuses applications comme bioélectrodes, électrodes dans des cellules photovoltaïques ou transistors. (Chang et al., 2014; Gkoupidenis et al., 2015) Le PEDOT est conducteur, mais en présence de PSS, qui est nécessaire à sa stabilisation lorsqu'en solution, ses propriétés conductrices sont plus faibles. Afin d'augmenter la conductivité, le PSS est séparé du PEDOT, qui peut alors être polymérisé, *cross-linked*, et ainsi faire un complexe PEDOT conducteur. Le dopage du PEDOT :PSS est le sujet de nombreuses études, présentant différentes méthodes de dopage afin d'obtenir du PEDOT plus conducteur. (Ahmad Shahrim et al., 2021; J. Ouyang, 2013) Le choix de la technique de polymérisation, une fois le PEDOT :PSS réorganisé, influence également les propriétés du

PEDOT :PSS.(Donahue et al., 2020) La polymérisation est essentielle puisque cela empêche le PEDOT :PSS de se resolubiliser lors de test en solution.

L'avantage certain est que l'électrode de papier peut être adaptée selon le type de molécule à détecter, ici la dopamine. Également, le papier n'étant pas un matériau onéreux, et les électrodes de papier ayant des méthodes de fabrication relativement simple, le fait qu'une électrode soit à usage unique a de moins grandes conséquences monétaires à la suite de la dégradation de l'électrode due au biofouling.

CHAPITRE 3 OBJECTIFS

Ce chapitre présente les objectifs posés pour ce projet et les différentes solutions entreprises pour y parvenir. Les objectifs sont sous-divisés en objectif principal et objectifs secondaires. Les hypothèses de projet sont présentées dans la section Solutions.

3.1 Objectifs

L'objectif principal de ce projet de maîtrise est d'améliorer les performances de détection de dopamine des électrodes de papier. Pour ce faire, les objectifs secondaires suivants ont été posés :

1. Optimiser la fabrication d'électrode en papier pour la détection de dopamine.
2. Quantifier la sécrétion de dopamine en culture cellulaire.

Établir une méthode de fabrication rigoureuse et efficace permettrait de prouver la facilité d'utilisation du papier comme électrode, tandis que quantifier la sécrétion de dopamine de cellules in vitro permettrait de prouver les performances de détection de l'électrode.

3.2 Solutions

Le projet se base sur l'élaboration d'une électrode en papier, faite d'encre organique et dopé par solvants, utilisée pour détecter la dopamine avec des techniques électrochimiques. (Trouillon & Gijs, 2018) La principale hypothèse du projet est qu'en utilisant d'autres encres, principalement une encre contenant des nanotubes de carbone, cela améliorerait les performances d'une électrode en papier. On retrouve dans la littérature, comme présenté dans la section précédente, de nombreux protocoles en électrochimie qui utilisent des électrodes faites de carbone ou encore de papier recouvert de carbone pour la détection de neurotransmetteurs. Les CNT sous forme d'encre comme source de carbone ont été choisis entre autres parce que le laboratoire possédait déjà de l'encre de CNT, mais principalement parce que les CNT ont fait leurs preuves comme encres conductrices pour la création de dispositifs en papier.

CHAPITRE 4 MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre présente le différent matériel utilisé, incluant les solutions chimiques, et les différents protocoles de tests.

4.1 Matériel

Plusieurs solutions et matériels différents ont été utilisés, soit pour les tests, soit pour la fabrication d'électrode, principalement. Toutes les solutions proviennent de Sigma Aldrich, sauf spécification contraire. L'eau provient d'un système de purification Millipore.

4.1.1 Électrodes

Pour la fabrication d'électrode, du papier filtre Whatman grade 1 est utilisé. Ce papier a une épaisseur de 180 μm et la grandeur des pores est de 11 μm .(Millipore Sigma, s. d.) Deux encres différentes sont utilisées, soit une encre de CNT et une encre de PEDOT :PSS. Pour l'encre de CNT, la solution commerciale de CNT est utilisée telle quelle. Cette solution contient des monofeuillets (single-walled) de CNT (SWCNT). Pour l'encre de PEDOT :PSS, la solution commerciale de PEDOT :PSS est dilué 1 :1 avec de l'eau pour rendre la solution moins visqueuse et faciliter le décollage des électrodes après cuisson. Afin d'optimiser la conductivité électrique du PEDOT :PSS, des solvants organiques sont utilisés, selon des méthodes documentées.(J. Ouyang, 2013; Shi et al., 2015) L'éthylène glycol (EG) et le Diméthyle Sulfoxide (DMSO) sont des solvants souvent utilisés pour cette application, mais de façon différente. 5% d'EG est ajouté à la solution 1 :1 de PEDOT :PSS et d'eau, selon les résultats d'une étude faite pour évaluer les meilleurs pourcentages d'ajout d'EG au PEDOT :PSS.(Thomas et al., 2014) Pour le DMSO, étant donné que la littérature n'est pas tout à fait en accord sur quelle technique est la meilleure entre mélanger le DMSO et le PEDOT :PSS ou faire un post-traitement du PEDOT :PSS avec le DMSO, la technique choisie est celle du post-traitement qui est celle utilisée pour les électrodes de papier avec PEDOT :PSS dont s'inspire ce projet afin de pouvoir obtenir des résultats comparables en suivant la méthodologie.(Chou et al., 2015; Trouillon & Gijs, 2018) Également, cela permet de combiner les effets de l'EG qui est ajouté à la solution et ceux du DMSO en post-traitement. Le DMSO permet de faire une réorganisation de la surface de l'électrode en augmentant les zones sans PSS, ce qui augmente la conductivité.(L. Ouyang et al., 2015) La

solution de DMSO est préparée à partir de la solution commerciale de Fisher BioReagents à laquelle on ajoute 5% d'eau.

4.1.2 Solutions de test

Les tests ont été faits avec 2 espèces différentes en solution, une solution de Ferricyanure de potassium (III) ($\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ou $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) et une solution de dopamine (DA). La solution de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ est préparée avec une solution de 1M de KCl à laquelle on ajoute 1mM de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. La solution de DA est préparée à partir d'une solution saline de phosphate (PBS) à pH de 7,4 à laquelle on ajoute différentes concentrations de DA, soit 1 μM , 10 μM , 100 μM , 0.5mM et 1mM.

4.2 Fabrication d'électrodes

Cette section présente la méthode utilisée pour la fabrication d'électrode en papier. (Trouillon & Gijs, 2018) Étant donné que l'objectif principal est d'améliorer les performances des électrodes de papier pour la détection de dopamine, les électrodes conçues dans ce projet seront comparées à l'électrode faite de PEDOT:PSS et dont la conductivité a été optimisée par des solvants organiques.

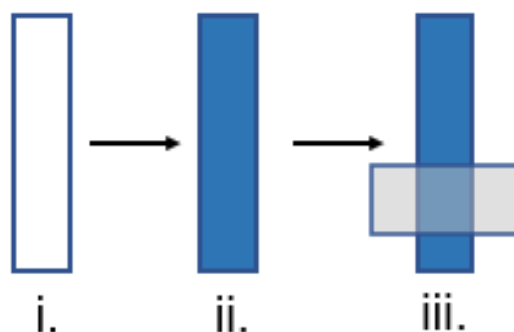


Figure 4.1 Schéma présentant les différentes étapes de fabrication d'une électrode en papier.
i- Découpe du papier. ii- Trempage du papier. iii- Imperméabilisation d'une zone de l'électrode.

La fabrication d'une électrode en papier se divise en 3 grandes étapes, la découpe, le trempage et la perméabilisation du papier, comme on peut voir dans la Figure 4.1. Le découpage du papier filtre ce fait à l'aide d'une découpeuse laser. Cela permet d'avoir des bandes d'une largeur de 1.91 cm de façon constante. Le papier est ensuite lavé et maintenu dans l'eau pendant 10 minutes

3 fois pour s'assurer qu'il n'y a pas contaminant dans et sur le papier. Le papier est séché au four. Pour le trempage, la méthode est la même peu importe les types d'encre ou de solvants : le papier est immergé pendant 10 secondes dans la solution, l'électrode peut être légèrement tamponnée pour enlever l'excédent de solutions, cela permet d'éviter que le surplus d'encre colle l'électrode au support, puis le papier est mis au four à 100-120°C pendant 5 minutes ou jusqu'à ce que le papier soit visiblement sec. Le papier est déposé sur un support fait d'aluminium afin de faciliter le séchage dans le four et le décollage du papier après le séchage. Les encres sont celles de CNT, celle de PEDOT :PSS dilué avec de l'eau ou celle de PEDOT :PSS dilué avec de l'eau et avec l'EG ajouté. Le mélange de CNT et PEDOT :PSS non-dilué se fait à un ratio 1 :1 et 5% d'EG est ajouté également. La solution de solvant organique est celle de DMSO avec 5% d'eau. Le nombre de trempages est défini par le type d'électrode que l'on veut préparer. Le Tableau 4.1 présente les principales électrodes faites au cours de ce projet.

Tableau 4.1 Les différentes électrodes préparées selon le nombre et le type de solution de trempage.

Nom de référence	Électrodes préparées
3P	3x(PEDOT :PSS)
3C	3xCNT
2C/1P	1xCNT+1xPEDOT:PSS
3CP	3x(CNT+PEDOT:PSS)
2C/1CP	2xCNT+1x(CNT+PEDOT:PSS)
3PE/1D	3x(PEDOT :PSS+EG)+1xDMSO *(Trouillon & Gijs, 2018)
2C/1CPE/1D	2xCNT+1x(CNT+PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
2C/1PE/1D	2xCNT+1x(PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
4C/1CPE/1D	4xCNT+1x(CNT+PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
4C/1PE/1D	4xCNT+1x(PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO

La dernière étape, Figure 4.1.iii. est l'imperméabilisation d'une section du papier afin de créer une zone active sur l'électrode. Étant donné que le matériau principal est le papier, lors des tests, sans perméabilisation, la solution liquide remonte par capillarité dans l'électrode et cela fait de faux contacts et de mauvaises détections. Pour pallier ce problème, l'ajout de 2 bandes de Parafilm, une de chaque côté, permet de perméabiliser une section. La technique est inspirée de celle détaillée dans un protocole par Dunfield, puis reprise et testée par Kasetsirikul, et également de Trouillon, pour le passage au four au lieu de la presse chaude originelle. (Dunfield et al., 2012; Kasetsirikul et al., 2022; Trouillon & Gijs, 2018) Étant donné que les électrodes préparées sont grandes, 2 mm par 30 mm, des bandes en Parafilm d'environ 5 mm sont découpées et placées de chaque côté du papier. Le tout est ensuite mis en sandwich et compressé entre 2 lamelles de verre recouvertes d'aluminium pour faciliter le décollage. Le montage est mis au four en haut de 120°C pendant 20 minutes. Il faut ensuite refroidir le Parafilm pour que l'ensemble puisse décoller facilement de l'aluminium, c'est donc pour cela que l'on met en sortant du four les électrodes toujours en sandwich au frigidaire pendant au moins 5 minutes. Il est possible que le Parafilm ne soit pas assez fondu, il faut alors le remettre au four. Si le Parafilm est assez fondu, mais ne décolle pas bien, il faut remettre au frigidaire. La Parafilm est ainsi dans les pores d'une section du papier, cela permet d'isoler la zone active de l'électrode qui sera en contact avec la solution et la zone en contact avec le potentiostat. La zone active est ensuite coupée d'une longueur d'environ 2mm. La longueur de la zone active est mesurée pour chaque côté de l'électrode et pour chaque électrode testée avec un micromètre. La Figure 4.2 présente une photo d'électrodes préparées avec cette technique.

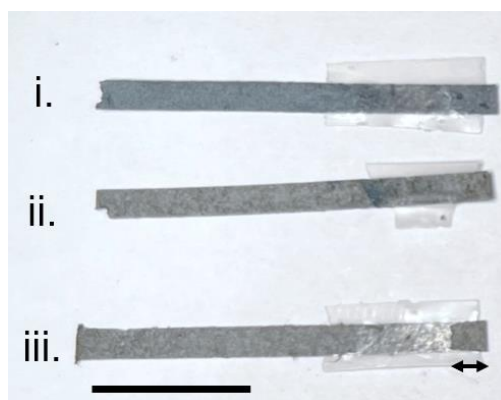


Figure 4.2 Électrodes de papier fabriquées au laboratoire. i. Électrode 3PE/D. ii. Électrode 4C/1CPE/1D. iii. Électrode 4C/1PE/1D. La barre de l'échelle est de 1cm. La double flèche montre la zone active.

4.3 Analyses

Pour faire l'analyse complète des performances des électrodes fabriquées, plusieurs tests ont été faits. Tout d'abord, des tests électrochimiques avec du $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ont été faits. La première vague de tests n'est pas faite avec de la dopamine pour faciliter l'évaluation des performances électrochimiques des électrodes sans les effets de fouling. Le composé $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ est choisi pour faire ces tests puisque l'électrochimie de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ est dépendante de la surface de l'électrode de test. Plusieurs études montrent que l'ion $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ est fortement affecté par la surface en composition et en structure, particulièrement pour le carbone, ce dont est fait en majorité certaines des électrodes conçues (par exemple, 4C/1CPE/1D ou 4C/1PE/1D). (K. Chen et al., 2015; P. Chen & McCreery, 1996; Niranjana et al., 2009) Le $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ peut donc offrir de l'information de valeur sur les propriétés chimiques de surface des électrodes produites et permettre une première analyse des performances électrochimiques. Ensuite, des tests électrochimiques avec de la dopamine sont faits. Cela permet de valider les performances mesurées avec la solution de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, mais également d'évaluer la résistance au biofouling et de mesurer les limites de détection de la dopamine pour chaque type d'électrode. Finalement, d'autres tests ont été faits pour compléter le profil des propriétés des électrodes fabriquées : mesure de la résistivité, analyse par microscopie électronique à balayage (SEM) et analyse par spectrométrie photoélectronique X (XPS).

4.3.1 Électrochimie

Dans ce projet, on utilise un système électrochimique composé d'électrodes pour faire la détection de la dopamine par voltammétrie cyclique. Les machines utilisées sont les CH instrument Potentiostat modèle 660E et 1040C, selon leur disponibilité au laboratoire. Chaque modèle est un système à 3 électrodes, l'électrode de travail, contre-électrode et électrode de référence. L'électrode de travail est celle fabriquée en papier au laboratoire. La contre-électrode est une électrode de platine. L'électrode de référence est une électrode $\text{Ag}|\text{AgCl}$ (3M NaCl). La Figure 4.3 présente le montage avec le Potentiostat.



Figure 4.3 Montage pour les tests avec le potentiostat. En rouge, la contre électrode qui est une électrode de platine. En vert, l'électrode de travail, soit une électrode de papier. En blanc, l'électrode de référence, une électrode Ag|AgCl (3M NaCl).

La voltammétrie cyclique permet d'obtenir des voltammogrammes cycliques (CV) présentant plusieurs cycles d'oxydoréduction de l'espèce étudiée. Pour le $K_3Fe(CN)_6$, bien que dépendant du type électrode utilisé ainsi que du SR, la littérature montre que les potentiels d'oxydation et de réduction sont autour de 150mV et 400mV respectivement pour une solution de $K_3Fe(CN)_6$ dans 1M de KCl avec une électrode de référence Ag|AgCl (3M NaCl) pour un SR de $100mVs^{-1}$.¹(Sayyar Muhammad et al., 2022) Pour la dopamine, les potentiels d'oxydation et de réduction sont vers 225mV et 150mV respectivement pour une solution de dopamine dans du PBS avec une électrode de référence Ag|AgCl (3M NaCl) pour un SR de $100mVs^{-1}$.(Jill Venton & Cao, 2020) En voltammétrie cyclique, il faut commencer par oxyder la dopamine lors du premier cycle et ensuite le réduire.(Jill Venton & Cao, 2020) Il est à noter que les propriétés résistives et capacitives de l'électrode utilisée pour la détection peuvent faire varier les résultats. En général, le SR doit être relativement élevé pour que le temps de mesure soit court, conformément à la technique FSCV pour la détection in vivo de la dopamine. Dans le cadre de ce projet, l'électrode de travail utilisée est faite de papier et est macroscopique. Le SR sera donc plus lent pour compenser l'effet de la grande aire de l'électrode. Également, il n'y a pas de test in vivo, c'est pourquoi les 2 principaux SR testés sont $0.1Vs^{-1}$ et $0.02Vs^{-1}$, ce qui permet de compenser les effets capacitifs sur le signal, le courant mesuré.(John & Jones, 2007)

Afin de quantifier les performances des électrodes, 4 variables dans le CV sont mesurées : la différence de potentiel entre les pics (ΔE), l'amplitude du pic d'oxydation (J_{ox}), la largeur du pic à la moitié du pic (FWHM : full width at half maximum) et la densité de courant capacitive (J_c). La Figure 4.4 présente chaque variable sur un CV typique. Pour considérer un CV comme étant de qualité, FWHM, J_c et ΔE doivent être minimisés et J_{ox} maximisé, comme mentionné dans la revue de littérature.

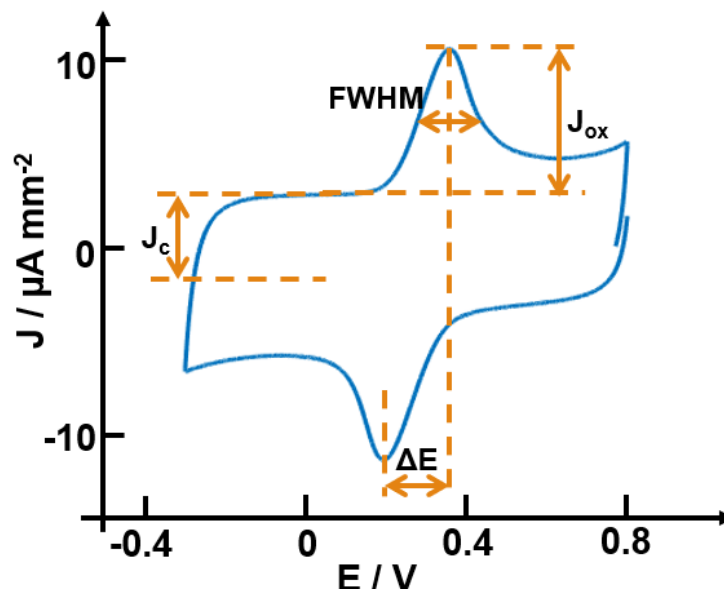


Figure 4.4 Schéma des variables sur un CV typique.

Étant donné que les électrodes sont faites à la main et que le papier est poreux, la variabilité de la surface en contact avec la solution testée est grande, puisque le Parafilm ne fond pas uniformément et qu'une petite variation de longueur impacte grandement le nombre de pores et l'aire totale de l'électrode. Afin de pouvoir comparer les CV, l'aire des zones actives est mesurée pour chaque électrode. Les variables comparées ne représentent donc pas le courant, mais la densité de courant puisque le courant est divisé par l'aire de la zone active. En effet, en divisant par l'aire on obtient des résultats que l'on peut comparer indépendamment de l'aire de l'électrode. Il faut toutefois tenir compte de l'hypothèse que quand on utilise le même type de papier, la porosité en pourcentage reste la même, et donc qu'en évaluant uniquement l'aire de la surface extérieure du papier, sans mesurer l'aire de tous les pores, l'aire de la surface extérieure est proportionnelle à celle totale, une plus grande électrode aurait plus de pores. Cela permet de considérer la comparaison entre électrodes, en divisant par l'aire de la surface, significative.

4.3.2 Résistivité

Afin de mesurer la résistivité de chaque type d'électrode ainsi qu'avoir une meilleure compréhension de la conduite électrique des électrodes, le système présenté dans la Figure 4.5 a été fait. L'objectif est de positionner l'électrode entre les lamelles tout en posant les 3 fils en les séparant d'environ 1 cm chaque, afin que l'électrode ne puisse plus bouger et de pouvoir avoir 2 mesures de résistance par électrode. Pour faciliter les mesures, les électrodes préparées pour ce test n'ont pas fait la dernière étape de fabrication, soit la perméabilisation d'une partie de l'électrode avec le Parafilm.

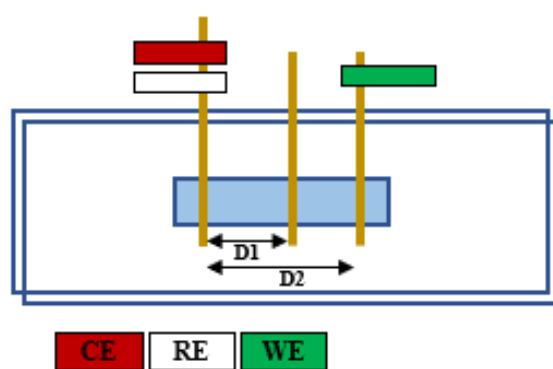


Figure 4.5 Schéma du montage pour la mesure de résistance.

Une fois l'assemblage complété, on connecte les fils de la référence et la contre-électrode au premier fil comme montré dans la figure. Pour faire les mesures, on lance un cycle, SR de 0.01Vs^{-1} , de -200 à 200mV. Dans un premier temps, on connecte le fil de l'électrode active au premier fil, séparé d'une distance D1 avec le fil de référence/contre-électrode, puis au deuxième fil, séparé d'une distance D2. On obtient ainsi 2 CV pour 2 distances d'électrodes, ce qui permet d'évaluer la résistance, la résistivité et comment la longueur de l'électrode affecte cette résistivité. La résistivité ρ est calculée avec l'Équation 4.1, R étant la résistance, S étant la section et L la longueur. La résistance R est calculée à partir du CV et la loi d'Ohm. La section est l'épaisseur de l'électrode multiplié par la largeur, soit $180\mu\text{m}$ et 1.91mm . La longueur, D1 et D2, est mesurée avec un micromètre.

Équation 4.1

$$\rho = R \times \frac{S}{L}$$

4.3.3 SEM et XPS

Pour les analyses SEM, la machine Quattro ESEM du service CM² de l'École Polytechnique a été utilisée. Les images sont faites avec compensation de charge et dans une chambre pressurisée à 100Pa. Le potentiel était de 10kV.

Pour les analyses XPS, la machine utilisée est le VG ESCALAB 250Xi de l'École Polytechnique. La source est Mono Al K α 1486.88eV. Les analyses sont faites avec compensation de charge et la chambre est sous vide. La profondeur analysée est inférieure à 10 nm et il y a eu une correction de charge par rapport au pic C1s, placé à 284.7 eV

4.3.4 Méthode d'analyse

Afin de comparer les résultats, plusieurs variables quantitatives sont observées et jugées. Dans un premier temps, le CV de chaque solution a été évalué visuellement afin d'éliminer les solutions avec les signaux les moins intéressants, ou moins bon que celui de 3PE/1D, la solution que l'on tente d'améliorer dans ce projet. Ensuite, l'évaluation et la comparaison des 4 variables exploitées des CV, soit ΔE , J_{ox} , FWHM et J_c , ont été faites. Le ratio $\eta J_{ox}/J_c$ est également calculé ce qui permet de quantifier la qualité de la distinction du pic d'oxydation. Cela a permis d'encore plus réduire la liste de solutions et de concentrer la deuxième phase de tests sur les meilleures solutions. Ensuite, la résistance au fouling a été évaluée avec des tests faits avec de la dopamine sur plusieurs cycles en mesurant la perte de signal J_{ox} et le gain de signal J_c . Finalement, les limites de détections de la dopamine des meilleures solutions ont été déterminées à l'aide d'une courbe liant la concentration en dopamine et la force du signal J_{ox} et en extrapolant les données obtenues.

Pour les analyses quantitatives, des analyses ANOVA bidirectionnelles complétées par des tests post hoc tukey, et des test T de Student ont été faites pour faire une comparaison significative des solutions. Également, chaque mesure présentée est une moyenne de N mesures et la variabilité est la déviation standard des mesures, calculée avec la fonction ECARTYPE.PEARSON dans Excel.

CHAPITRE 5 ARTICLE 1 : Tuning the properties of paper-based electrodes for neurochemical analysis

5.1 Présentation de l'article

Ce chapitre présente l'article fait dans le cadre de ce projet de maitrise. L'article a été soumis le 3 juillet 2023 au journal *Electrochimica Acta*, un journal reconnu pour la présentation de travaux sur l'électrochimie analytique, incluant celle portant sur l'étude du biologique, et l'élaboration de procédés électrochimiques. Cet article présente une méthode pour fabriquer des électrodes en papier avec différentes encres conductrices, soit de PEDOT :PSS ou de CNT. L'article aborde le potentiel des dispositifs en papier dans la détection électrochimique analytique de neurotransmetteurs, ainsi que les limitations actuelles de l'étude électrochimique de neurotransmetteurs, en particulier l'encrassement biologique produit lors de l'oxydation de certains neurotransmetteurs. La comparaison de différents dispositifs de papier recouverts de différents encres et agents dopants a été faite dans l'objectif d'améliorer les performances et la limite de détection de la dopamine. Cet article présente notamment les performances d'électrodes faites d'un mélange de CNT et de PEDOT :PSS et met de l'avant la capacité d'optimiser différentes propriétés de l'électrode en fonction des types d'encres utilisés précisément pour la détection de dopamine.

Tuning the properties of paper-based electrodes for neurochemical analysis

Juliette Pelletier¹, Raphaël Trouillon^{1,2,*}

1-Electrical Engineering Department, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

2-TransMedTech Institute, Montréal, Canada

*Corresponding author raphael.trouillon@polymtl.ca

5.2 Abstract

Analysis of neurotransmitters such as dopamine (DA) is essential to better understand brain-related mechanisms. In this context, paper-based electroanalytical devices are promising alternatives to the current techniques for affordable, user-friendly molecular quantitation. Conductive carbon-based and polymer-based inks such as carbon nanotubes (CNT) and polymer poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrene sulfonate, PEDOT:PSS) have shown several advantageous properties, such as resistance to the DA fouling occurring during the electrochemical detection. Here, the electrical and electrochemical properties of paper devices prepared from mixtures of the inks were investigated, as well as their DA detection performance (limit of detection and fouling resistance). The properties of these paper electrodes were found to be directly impacted by the choice of ink. CNT-based electrodes are more resistive than the PEDOT:PSS based ones, which are more capacitive. Also, electrodes with undercoats of CNT and overcoats of PEDOT:PSS, doped with organic solvents, better resist DA fouling and have lower limits of detection. The combination of carbon-based and polymer-based inks allowed for optimizing DA detection, and highlights the versatility and adaptability of paper-based electrode fabrication.

Keywords: electroanalysis, dopamine, paper devices, PEDOT:PSS, carbon nanotubes

5.3 Introduction

Neurons are specialised cells that can communicate with each other using dedicated molecules called neurotransmitters. These species are typically released at the connection site between two neurons, the synapse, as a chemical mean to transfer a signal to another neuron.(Kandel et al., 2021; Südhof, 2008) There are several types of neurotransmitters, which can be categorized according to the molecule types (biogenic amines, catecholamines, indolamines etc) or its functions (*e.g.* inhibitory, excitatory).(Kandel et al., 2021) For instance, the biogenic amine transmitters, which are synthesized from amino acid, include principally dopamine (DA), norepinephrine, epinephrine, serotonin or histamine.(Kandel et al., 2021) Arvid Carlsson's seminal work on DA as a neurotransmitter, inferred from the reaction of drugs on DA receptors, led to the hypothesis that DA is involved in pathologies such as Parkinson's disease or schizophrenia.(Carlsson, 1964, 1978; Yeragani et al., 2010) More recently the role of DA in drug abuse and cognitive control has been increasingly highlighted.(Di Chiara, 1995; Montague et al., 2004) DA has a also a regulatory role in several systems, including the immune system.(Sarkar et al., 2010) As pharmacological treatments, DA-targeting drugs are well researched for many illness, *e.g.* Parkinson's disease and schizophrenia, but also on depression and addiction.(Connolly & Lang, 2014; Leggio et al., 2013; Li et al., 2016; Lupica & Riegel, 2005) It is consequently critical to better understand the temporal and spatial variations of the neurotransmitter concentrations to elucidate the chemical pathways controlling the brain.(Anisman et al., 1993) Neurotransmitters detection and quantification is therefore a necessary stepstone towards better treatment and medical knowledge.

Several methods have been proposed for brain chemical analysis. Microscopic techniques, typically based on colorimetric and fluorometric detections,(Tao et al., 2013) can be used but are often not fast enough or fully quantitative. Conversely, *in vivo* sampling techniques, like microdialysis, coupled to online chemical detection, possibly a mass spectrometer, lacks the high temporal resolution (~100 ms)(Rodeberg et al., 2017b) needed to resolve the fluctuations of brain chemistry. In the 1970s, Ralph Adams' suggested detecting small molecules in the brain using electroanalysis.(Adams, 1976) This breakthrough has paved the way to real-time, quantitative neurotransmitter detection and therefore to a better understanding of their roles.(Adams, 1976; Trouillon et al., 2012; Trouillon & Ewing, 2013; Wightman et al., 1988) This method has since been integrated in the field of brain chemistry as it allows fast quantitative chemical identification

and measurements in living and artificial samples.(Dunnevall et al., 2015; Simonsson et al., 2012; Trouillon et al., 2012; Trouillon & Gijs, 2016) Potentiodynamic approaches, such as fast scan cyclic voltammetry (FSCV), are popular owing to their ability to resolve the chemistry of complex samples.(Venton & Wightman, 2003) However, the sensitivity of this technique is highly dependent upon the electrode (material, geometry, preparation, etc.). Historically, carbon microfiber or graphite electrodes were used for voltametric neuroanalysis.(Adams, 1976; Gonon et al., 1981; McCreery, 2008) Also, as voltammetry can detect selectively, and identify, different electroactive species based on their peak potentials, and therefore their thermodynamic interactions with the electrode surface, this method is very dependant on the test environment and the quality of the electrode surface.(Michael & Borland, 2006)

The electrochemical detection of biological molecules like neurotransmitters typically raises the issue of electrode stability. When oxidized, DA follows an electrochemical and chemical cascade leading to the formation of polydopamine (pDA), an insulating polymer adhering to and inactivating the electrode surface, a process known as biofouling.(Lee et al., 2007; Peltola et al., 2018; Wisniewski & Reichert, 2000) This passivation effect leads to a destructive loss of sensitivity, and the recovery of the electrode performance with post-test treatment is not perfect.(Peltola et al., 2018)

In the early 2000's, paper-based electrochemical biosensors were developed to create low-cost and affordable sensors, with the advantage of having a 3D systems, as pioneered by Whitesides' research.(Bruzewicz et al., 2008; Derda et al., 2009; Martinez et al., 2007) The mix of electronics, printing technologies and microfluidics opened new opportunities for paper-based devices.(Hamed et al., 2016) The scope of the uses of paper devices is wide, from microfluidic device to ELISA device for detecting hormones or other small molecules.(Cheng et al., 2010; Dungchai et al., 2009; Mettakoonpitak et al., 2016; Yang et al., 2017) In the context of neuroanalysis, *e.g.* DA detection, the affordability of paper also presents itself with opportunities to create single-use, sustainable electrodes. The 3D structure of paper electrodes is also expected to mitigate the impact of fouling, in comparison to the traditional flat electrode surfaces.(Trouillon & Gijs, 2018) To further optimize the sensors properties, several paper-based devices have been tested with different coating agents.(Ge et al., 2014; Noviana et al., 2021; Trouillon & Gijs, 2018) The properties of the paper device can be tailored specifically for DA. Carbon nanotubes (CNT) as an electrode material have shown great resistance to fouling effect,

opening the possibilities of paper device solution featuring CNT.(Harreither et al., 2013; Koo et al., 2016) Beyond carbon-based materials such as CNT, other organic materials have been used to modify electrodes to enhance their DA detection performance. Polymeric materials, such as the conductive organic polymer poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrene sulfonate) (PEDOT:PSS), can be used on paper-devices(Trouillon & Gijs, 2018) with the benefits of fouling resistance, biocompatibility and DA sensitivity.(Sajid et al., 2019) Also, the conductivity of PEDOT:PSS can be increased by organic solvents such as ethylene glycol (EG) and dimethyl sulfoxide (DMSO), its interaction with PEDOT:PSS allowing the reorganisation of the PEDOT and the PSS.(J. Ouyang, 2013; L. Ouyang et al., 2015; Shi et al., 2015)

In this article, the electrochemical behavior of different inks, and their composites, deposited on filter paper to build paper electrode substrates was investigated. CNT and PEDOT:PSS were tested as the electrode materials. Organic solvent doping was used to improve the conductivity of PEDOT:PSS, as indicated by the literature. (L. Ouyang et al., 2015; Shi et al., 2015) The choice of the ink, as well as the number, order, and nature of the deposited ink layered on the paper were all found to be of interest as these parameters alter the electrode properties, as revealed by cyclic voltammetry (CV). The influence of scan rate (SR) was also considered. The structure of the electrodes was investigated with scanning electron microscopy (SEM) and X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). Finally, the DA fouling resistance of a selection of paper-based electrodes was evaluated. Overall, this work suggests that a carefully chosen mix of CNT and PEDOT:PSS can improve the electrical behaviour (*i.e.* electron transfer rate) of the electrode, as hinted by sharper voltammograms with lower peak separation, and its resistance to neurotransmitter fouling.

5.4 Materials and methods

5.4.1 Solutions

All the reactants were purchased from Millipore-Sigma (Canada), unless specified otherwise. Deionized water (resistivity > 18 MOhm.cm) was used for preparing solutions. In Tableau 5.1, the different paper electrodes manufactured are presented, done by layering conductive inks. The PEDOT:PSS solution was prepared from the commercial solution (3% in water) diluted 1:1 v/v with water. When used as is, the dilution 1:1 of PEDOT:PSS and water is referred as **P**. In some preparations, this ink was supplemented with 5% v/v EG to improve the crosslinking of

PEDOT:PSS.(J. Ouyang, 2013; Shi et al., 2015). The dilution 1:1 of PEDOT:PSS and water with 5% v/v EG is referred as **PE**. The CNT commercial solution was used as received (single-walled CNT, SWCNT, in water, 0.2 mg/mL), and its abbreviation is **C**. The mix of CNT and PEDOT:PSS was prepared by mixing the inks from the commercial solution with a ratio of 1:1 v/v, this dilution is referred as **CP**. When 5% v/v EG is added to **CP**, the new solution is referred as **CPE**. DMSO (Fisher BioReagents) with 5% of water to improve the conductivity of the PEDOT:PSS layers.(J. Ouyang, 2013) The DMSO solution is referred as **D**. Potassium ferricyanide ($K_3Fe(CN)_6$, 1 mM in 1 M KCl) and DA (1 μ M, 10 μ M, 100 μ M, 0.5 mM and 1 mM DA hydrochloride in PBS, pH 7.4) solution were also prepared.

5.4.2 Electrodes fabrication

This method was adapted from a reported protocol,(Trouillon & Gijs, 2018) as presented in (Figure 5.1A). First, Whatman grade 1 filter paper (thickness 180 μ m, pore size 11 μ m)(Millipore Sigma, s. d.) is laser cut in 1.91-mm wide, 30-mm long strips. Good control of the electrode geometry was important for the electrode resistance, as well as the electrode surface area.(Trouillon & Gijs, 2018)

Tableau 5.1 Summary of the different electrode preparations. The layers are reported in order of application.

Reference	Prepared electrodes
3P	3xPEDOT:PSS
3C	3xCNT
3CP	3x(CNT+PEDOT:PSS)
2C/1P	2xCNT+1xPEDOT:PSS
2C/1CP	2xCNT+1x(CNT+PEDOT:PSS)
3PE/1D	3x(PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
2C/1CPE/1D	2xCNT+1x(CNT+PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
2C/1PE/1D	2xCNT+1x(PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
4C/1CPE/1D	4xCNT+1x(CNT+PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO
4C/1PE/1D	4xCNT+1x(PEDOT:PSS+EG)+1xDMSO

The paper pieces were then washed for 10 minutes in water and then dried in the oven at 90°C. They were then coated with inks, such as CNT and PEDOT:PSS solutions (*vide supra*) by dipping in the required solutions for ~10s. Each layer was then cured by placing the electrode on a piece of aluminum foil and baking it in the oven at 120°C until the electrode is dry (~ 3 to 5 minutes). The electrode could then be dipped in the same or a different ink to build up layers (up to 5 in this study, the DMSO layer is not counted) accordingly to the type of electrode wanted (see Figure 5.1B and Tableau 5.1). For example, the 4C/1CPE/1D electrode is done by the dipping the electrode 4 times in CNT solution C and curing it after each coat, then dipping the electrode once in the CPE solution (1:1 CNT and PEDOT:PSS with 5% v/v EG) and curing it, and then dipping the electrode once in the DMSO solution D and curing it. In this example, the electrode will have 5 coats of conductive inks at the end of the fabrication. For the electrodes containing PEDOT:PSS, a DMSO doping procedure can be used. After all the layers of ink have been deposited and cured, the electrode was dipped in DMSO (with 5% H₂O) and baked at 120°C until dry.

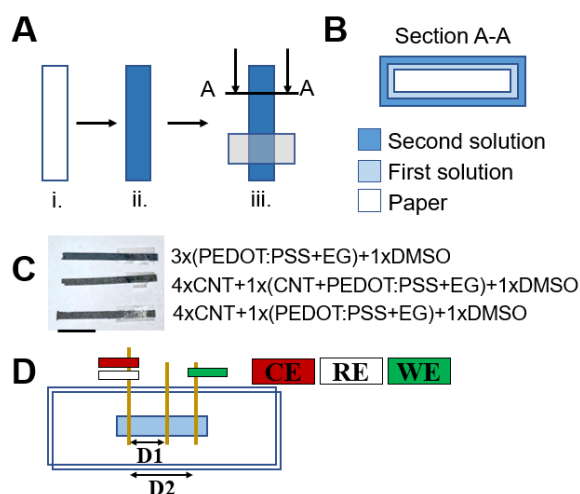


Figure 5.1 Fabrication and electrical characterization of the paper devices. A- Schematics of the preparation steps i. cutting and washing the paper pieces, ii. dipping in the inks and iii. adding the Parafilm section and cutting the active part. B- Cross section view of the device. C- Picture of the paper electrodes for 3 different preparations (the bar shows 1 cm). D- Schematic of the resistivity measurements.

A hydrophobic layer must be added to separate the active part of the electrode (which is placed in an aqueous solution of interest) from the extremity that is connected to the potentiostat. This is done by placing the dry electrode between two strips of Parafilm, ~ 5-mm wide. The strips are

aligned together slightly off the center of the electrode. The assembly is clamped between 2 glass slides covered with Al foil. The Parafilm is melted in the oven at 120°C for 20 minutes to allow the melted paraffine to enter and block the pores of the paper. The electrode is cooled down in the fridge for 5 minutes and carefully peeled off the Al foil. At that point, the active part, *i.e.* the part that will be in contact with the solution, of the electrode is cut to ~ 2 mm (measured with a caliper). The final electrodes are shown in Figure 5.1C. The active part is separated with melted Parafilm to prevent solution wicking and interacting with the connections of the potentiostat.(Noviana et al., 2021; Trouillon & Gijs, 2018)

5.4.3 Electrochemical analysis

CV were run with a CH Instrument potentiostat, models 660E or 1040C. Both models were used during the project and no difference were observed between the measurements run with the 2 machines. The potentiostats were connected to a 3-electrode set-up with the paper electrode as the WE, a Pt wire for the CE and an Ag|AgCl (3 M NaCl) electrode for the RE. All the potentials are reported vs. Ag|AgCl (3 M NaCl). The SR used were 0.1 Vs⁻¹ or 0.02 Vs⁻¹ depending on the test. Since PEDOT:PSS is itself electroactive(Stöcker et al., 2012; Stríteský et al., 2018), the first scan was found to be sometime unstable as the electrode stabilises. Consequently, a second CV cycle was acquired and used for the analysis.

Four measurable features were obtained from the CVs: the peak separation (ΔE , the difference in potential between the anodic and cathodic peaks), the oxidation current density (j_{ox} , the current magnitude of the oxidation peak normalized by the electrode surface), the full width at half maximum (FWHM, the potential width of the oxidation peak at its half maximum) , and the capacitive current density (j_c , half the charging current of the electrode normalised by the electrode surface).(Bard et al., 2022) Peak current densities were chosen over magnitudes as, even though great care was given to ensure comparable electrode sizes, variations in electrode lengths were still observed. This was calculated by measuring the length of the electrode on both side and multiplying it by the width. The resulting area accounts for both faces of the paper electrode. Low j_c in comparison to j_{ox} in a CV shows better electrochemical signal vs the capacitive background. The j_{ox}/j_c ratio, later labeled η , was thus used to assess the CV.

5.4.4 XPS and SEM analysis

A Quattro ESEM microscope was used for the SEM analysis. The pressure in the chamber was 100 Pa and with charge compensation. The high voltage was set at 10kV.

A VG ESCALAB 250Xi photoelectron spectrometer was used for the XPS analysis, in a vacuum chamber and with charge compensation. The source was a Mono Al K α 1486.88eV. The depth analysed is 10 nm on a surface of 1 mm of diameter. Charge correction has been performed by placing the C 1s peak at 284.7 eV.

5.4.5 Data analysis

All data reported are presented as means $\pm$ standard deviation (SD) over n independent measurements. Where mentioned, datasets were compared using a Student's t-test two-tailed for two-sample with unequal variance. Otherwise, the statistical analysis was done with an ANOVA single factor test and completed with a post-hoc Tukey test. To calculate the limit of detection (Lod) of DA, a linear regression of the curve (point 0M, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ M, 0.5mM) has been done. The LoD is calculated by finding the DA concentration corresponding to 3 times the standard deviation of the curve intercept.

5.5 Results and discussion

5.5.1 K₃Fe(CN)₆ electrochemical detection

As a first screening of the best mixes for improved electroanalytical properties, preliminary CVs were run in K₃Fe(CN)₆ solutions for the different electrode structures listed in Tableau 5.1. [Fe(CN)₆]³⁻ is known to be a surface dependent redox specie and to be used in electrode characterization,(K. Chen et al., 2015; P. Chen & McCreery, 1996; Niranjana et al., 2009) which makes it a good probe for investigating the electroactivity of the organic-based paper electrodes and acquiring valuable information about surface interaction with the electrode.(Taurino et al., 2012) Figure 5.2 shows CVs acquired with different paper device in 1mM K₃[Fe(CN)₆]. As a general rule, good electrochemical behavior is associated with low ΔE , FWHM and j_c , and high j_{ox} . Low ΔE indicate improved reaction thermodynamics, and can be linked to the reversibility of the redox reaction in and better electron transfer.(Bard et al., 2022; Klingler & Kochi, 1981) As a high electrode time constant, defined as the product of the electrode resistance by its capacitance,

leads to poorer response times, maintaining low double layer capacitance is important as paper electrode electrodes are typically quite resistive.(Trouillon & Gijs, 2018).

To better understand the electrochemistry of PEDOT:PSS and CNT inks, without any modification or solvent doping, two sets of paper devices were prepared, with only PEDOT:PSS (no additional organic solvent, 3P, Figure 5.2A), or with only CNT (3C, Figure 5.2B). The 3P assembly appears more resistive as the oxidation and reduction peaks are distorted. The capacitive background is also high. The 3C device shows a lower double-layer capacitance. Indeed, the ratio η for 3C is 11.07 ± 2.32 , vs. 0.33 ± 0.06 for 3P ($p=1.4 \times 10^{-4}$, t-test) which underlines the low capacitance of the CNT based electrodes, owing to their low density of states.(Dumitrescu, Edgeworth, et al., 2009; Dumitrescu, Unwin, et al., 2009; Harreither et al., 2013, 2016) Overall, the CNT shows a better η ratio in comparison to the unmodified PEDOT:PSS ink. However, for both preparations, the CVs are distorted, possibly because of low conductivity.

In a second step, some paper devices were made by mixing the base inks, to test composite layers, without any solvent doping. The main objective is to improve the properties of the devices, especially the η ratio. Two approaches have been tested i- coating the paper with different coats of ink and ii- mixing the undiluted inks in a 1:1 ratio to create a third ink labeled CP. For all the assemblies tested in these experiments, the performances of the electrodes were found to dramatically enhanced in comparison to the 3P or 3C tested previously, indicating that combining inks is an efficient way to tune the electrode properties without solvent doping. This could be indicative of chemical interactions between the CNT, PEDOT and/ PSS present in the inks,(Wei et al., 2022) leading to a reorganization of the layers comparable to the ones observed in secondary doping. The 2C/1P and 2C/1CP assemblies show a higher j_{ox} and a lower j_c than 3CP (Figure 5.2C, D, and E). This indicates that the underlying layers of CNT are more conductive than the CP layers, thus leading to better electrical behaviors. Comparing the 2C/1P and 2C/1CP options, using CP as the final layer brings better results (lower ΔE , higher j_{ox}). Taken together, this hints at better electron transfer at the surface of the CP composite, leading to enhance reaction kinetics. It is important to notice that, in comparison to 3C, replacing the last CNT layer with a P or CP layer results in completely different electrochemical responses, at the expense of increased capacitance. This type of enhancement is typically seen with solvent

doping, and suggests that a similar type of phenomenon occurs when PEDOT:PSS and CNT are combined. Furthermore, the addition of PEDOT:PSS is associated with higher capacitance.

In the final set of preliminary experiments, solvents (DMSO) were added to alter (doping) the properties of the electrodes, especially the ones containing PEDOT:PSS (Figure 5.2F-J). The PEDOT-PSS ink was also complemented with 5% EG. First, DMSO-secondary doping was carried out in the assemblies shown in Figure 5.2C-E to obtain 2C/1CPE/1D, 2C/1PE/1D, and 3PE/1D electrodes (Figure 5.2F-H). 3PE/1D shows the lowest ΔE (Figure 5.2F), hinting at fast electron transfer and high conductivity. 2C/1PE/1D (Figure 5.2G) displayed the lowest j_c , and 2C/1CPE/1D (Figure 5.2H) the highest j_{ox} , which is consistent with the results obtained with 2C/1PE and 2C/1CPE. Overall peak definition for these 3 electrodes was good, as ΔE , FWHM and j_c are lower and j_{ox} higher compared to the previous assemblies. The overall improvement in electrochemical response following solvent secondary doping is consistent with the literature.(J. Ouyang, 2013; L. Ouyang et al., 2015; Trouillon & Gijs, 2018)

In an attempt to increase electrode conductivity, two final assemblies were tested by adding 2 underlying layers of CNT inks, namely 4C/1PE/1D and 4C/1CPE/1D. The results were comparable to the ones obtained with 2 CNT layers, with a lower j_c for the outer CPE/1D layer. The electrode capacitance is indicative of the mobilisation of counterions at the electrode surface, and hence of its interaction with its molecular environment. The fact that adding 2 underlying layers of CNT alters this property is indicative of chemical interactions between the ink coats, and that the CNT likely interact with the PEDOT:PSS component, possibly lowering its wettability and double layer capacitance.

With these preliminary experiments of the different paper electrode assemblies on the electrochemistry of $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, it can be concluded that the paper-device properties can be modified according to the choice of ink, CNT-based, or polymer-based, and that careful design of the mix can tune different CV parameter. Conductive inks give the opportunity to configure electrodes electrical and chemical properties in a way that is more accessible than for metal electrodes, classic optimisation methods of metal electrode being a rearrangement of the metal structure, chemical functionalization and polymer coatings.(Cao et al., 2019) Also, these electrodes do not need to be pretreated with high applied potentials before use, a technique

commonly used with carbon based electrodes.(Mabbott, 1983) The test also confirms the role of organic solvent in important to enhancing the properties of PEDOT:PSS-containing electrodes.

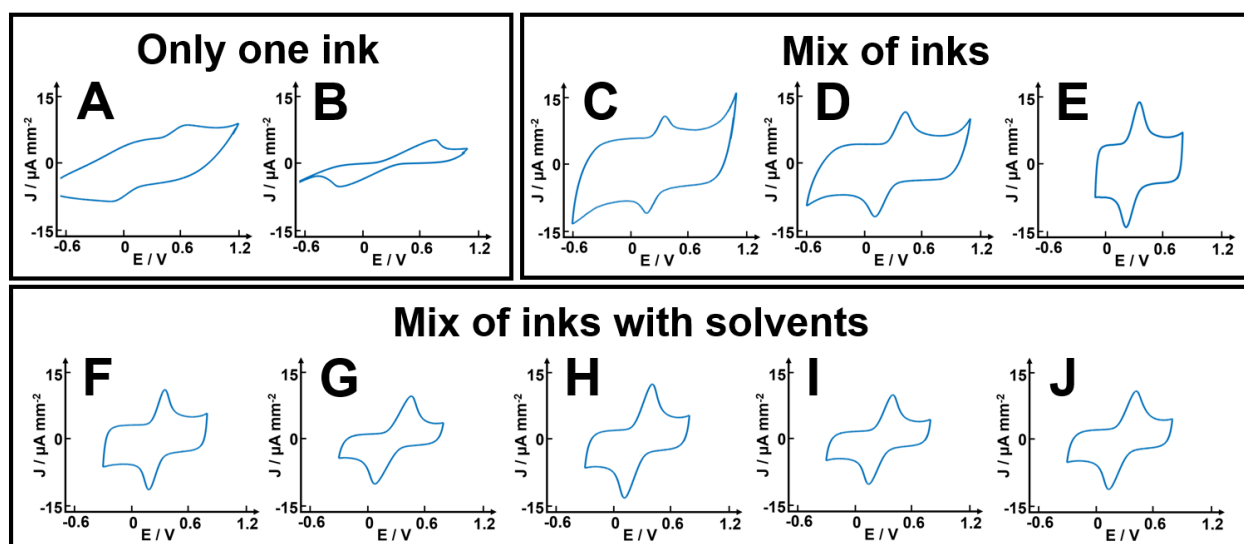


Figure 5.2 Electrochemical detection of 1 mM $K_3[Fe(CN)_6]$ in 1 M KCl ($SR=0.1 \text{ Vs}^{-1}$) on different paper device presenting the current density J vs. the applied potential E . The referential electrode is an Ag/AgCl electrode, and the counter electrode is a platinum electrode. The second cycle is shown. A- Electrode 3P. B- Electrode 3C. C- Electrode 3CP. D- Electrode 2C/1P. E- Electrode 2C/1CP. F-Electrode 3PE/1D. G-Electrode 2C/1PE/1D. H- Electrode 2C/1CPE/1D. I- Electrode 4C/1PE/1D. J- electrode 4C/1CPE/1D.

Tableau 5.2 Data analysis of ΔE , j_{ox} , FWHM, and j_c of the second voltammetry scan cycle in 1 mM $K_3[Fe(CN)_6]$ in 1 M KCl ($SR=0.1 \text{ Vs}^{-1}$) for the different ink assemblies shown in Figure 5.2F-J

Solution	n	ΔE (V)	j_{ox} ($\mu\text{A mm}^{-2}$)	FWHM (V)	j_c ($\mu\text{A mm}^{-2}$)
3PE/1D	4	0.194 ± 0.019	8.152 ± 0.734	0.177 ± 0.014	6.089 ± 1.113
2C/1CPE/1D	6	0.322 ± 0.047	10.368 ± 1.478	0.219 ± 0.021	3.911 ± 0.471
2C/1PE/1D	6	0.383 ± 0.057	8.305 ± 0.057	0.244 ± 0.025	2.645 ± 0.287
4C/1CPE/1D	7	0.274 ± 0.032	8.025 ± 0.554	0.293 ± 0.224	3.230 ± 0.404
4C/1PE/1D	5	0.297 ± 0.025	7.529 ± 1.108	0.247 ± 0.063	2.831 ± 0.416

5.5.2 Coat influence on CV features

For each of the mix of inks with solvents electrode (Figure 5.2F-J), an analysis of the CV features, ΔE , j_{ox} , FWHM, and j_c , was performed and presented in Tableau 5.2. The data were compared with an ANOVA test followed by post-hoc Tukey tests. No difference was observed for FWHM ($p \geq 0.608$). However, the 3PE/1D assembly was found to show the lowest ΔE ($8 \times 10^{-6} < p < 0.016$ in comparison with 2C/1PE/1D, 2C/1CPE/1D and 4C/1PE/1D). For j_{ox} , the 2C/1CPE/1D assembly showed the highest oxidation peak amplitude ($0.003 < p < 0.039$ vs, the other architectures) with a moderate capacitive behavior, as indicated by j_c . The conductivity of PEDOT:PSS and SWCNT mixtures was reported to vary non-linearly as SWCNT are added.(Wei et al., 2022) Indeed, as the weight fraction of SWCNT rises, the conductivity increases too, up to 20 wt% of CNT. Beyond this limit, the conductivity decreases with the CNT fraction. This explains why j_{ox} for 2C/1CPE/1D is greater than 2C/1PE/1D but also why it is greater than 4C/1CPE/1D, hinting that the CNT concentration in 2C/1CPE/1D is closer to the critical, optimal fraction previously reported.(Wei et al., 2022) 2C/1PE/1D had the smaller capacitive current j_c , significantly different than ($p = 1 \times 10^{-7}$ vs. 3PE/1D; $p = 0.013$ vs. 2C/1CPE/1D), and the highest η ratio ($10^{-10} < p < 0.019$).

The number of underlying CNT layers had an impact on the CV features. For the same final coat of 1PE/1D, the 4C/1PE/1D, in comparison to 2C/1PE/1D, had a lower ΔE ($p = 0.027$), despite a lower η ratio ($p = 0.019$). For the outer coat of 1CPE/1D, the 4C/1CPE/1D electrode, vs. the 2C/1CPE/1D one, had a lower j_{ox} ($p = 0.008$). This analysis further confirms that the number of underlying CNT coats impacts the CV features beyond mere enhancement of the conductivity. This is also indicative of partial resuspension of the inks during the deposition of new ink coats leading to chemical interactions in the bulk of the on-paper electrode. Increasing the numbers of CNT coat seems to reduce j_c and ΔE hinting at better electron transfer(Evans et al., 1983; Mabbott, 1983) and increased conductivity owing to the increased thickness of the conductive layer.(Min et al., 2010) Overall, the 2 CNT vs 4 CNT layers analysis shows that increasing the fraction of PEDOT:PSS ink improves the electrochemical signal, possibly because of enhanced electron transfer for the oxidation of the surface dependent $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, possibly at the expense of increased capacitance. From these sets of preliminary CVs, 3 assemblies were chosen (3PE/1D, 4C/1PE/1D, and 4C/1CPE/1D), as they displayed the best properties overall during the analysis.

5.5.3 Resistivity

The electrode resistance was calculated for 2 different lengths on each electrode, as described in the Experimental Section, to better understand the properties of each of the selected electrode assembly. The electrical resistance was found to be proportional to the length of the electrode,(Trouillon & Gijs, 2018) as expected from the equation linking the resistance R , resistivity ρ and electrode geometry (Equation 5.1).

Equation 5.1

$$\rho = R \times \frac{S}{L}$$

The resistivity ρ of the material can be found from the electrical resistance R , the cross-section S of the electrode (here, the thickness of the filter paper, 180 μm , multiplied by the width of the device, 1.91 mm), and its length L (measured with calipers, between 5 mm and 25 mm).

The resistivity of the 3 paper devices analysed can be found in Tableau 5.3. The resistivity is one order inferior for the device with 4 underlying layers of CNT (4C/1PE/1D, $p=0.000157$, and 4C/1CPE/1D, $p=0.000156$) in comparison with 3PE/1D. This shows that the lower ΔE obtained for 3PE/1D (Figure 5.2F) cannot be ascribed to higher conductivity, in comparison to the other assemblies, but more likely to better reaction kinetics. Ferricyanide oxidation is known to be highly surface dependent on graphitic surfaces, and its reaction might therefore be sluggish at CNT-containing paper electrodes. It seems that the last coat 1PE or 1CPE does not impact the resistivity.

Tableau 5.3 Resistivity ρ of the devices

Electrode	$\rho / \Omega \text{ mm}$	n
3PE/D	313.77 ± 228.60	6
4C/PE/D	19.65 ± 4.03	6
4C/CPE/D	19.51 ± 3.42	6

5.5.4 SEM and XPS analysis

SEM and XPS analysis were run to better understand the structure and composition of the paper devices, as shown in Figure 5.3. Figure 5.3A-C presents typical SEM images for the 3 selected paper electrodes. For all the samples considered, a uniform layer of ink was observed. As paper (cellulose) is not conductive, incomplete coating would have appeared as bright spots due to charging, which is not the case, even in the pores of the electrodes (see the higher magnifications). Figure 5.3D presents the sectional view of a paper fiber observed on the 4C/1PE/1D substrate. The insulating paper does not redistribute charges as well as the conductive ink and appears as a bright material. This image confirms that the conductivity of the devices relies on a thin ($\sim 1\text{-}\mu\text{m}$ thick) layer of conductive on $\sim 20\text{-}\mu\text{m}$ -radius cellulose fibers.

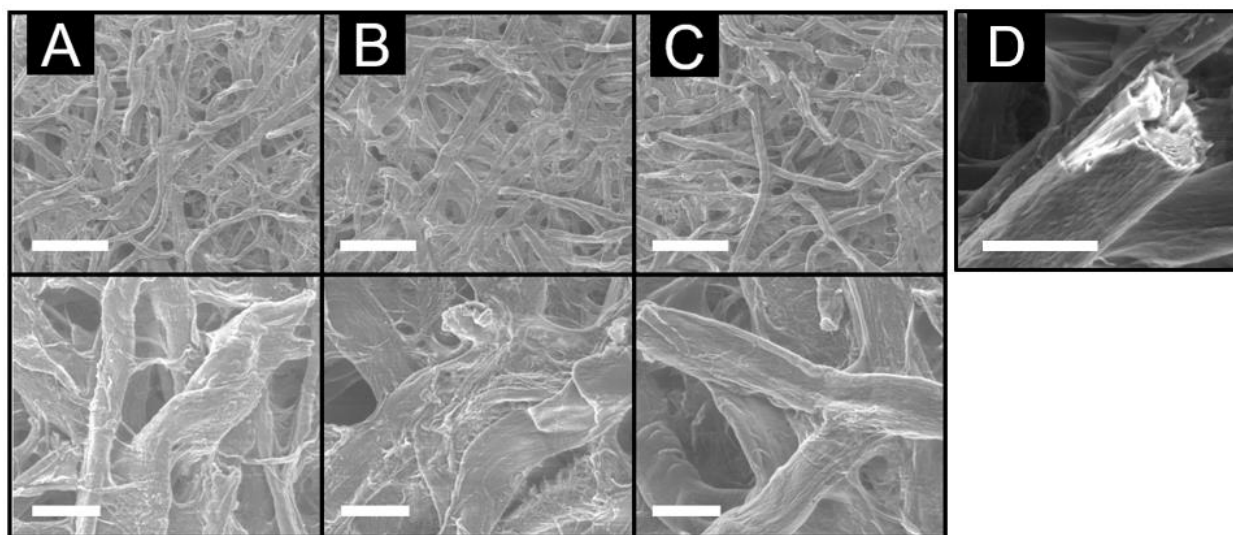


Figure 5.3 SEM analysis with charge compensation. First row, scale is $200\text{ }\mu\text{m}$, second row, scale is $30\text{ }\mu\text{m}$. A- 3PE/1D. B-4C/1PE/1D. C- 4C/1CPE/1D. D- SEM picture of a sectional view of a fiber. Scale is $20\text{ }\mu\text{m}$.

The overall XPS analysis is similar for the 3 devices, as the same peaks are observed (Figure 5.4A), even though their relative intensities differ. The C 1s peak at 284.6 eV is higher for the 4C/1CPE/1D (309072 counts on average) and 4C/1PE/1D (290669 counts on average) compared to 3PE/1D (266193 counts on average). This shows that there is indeed more carbon on the electrode with CNT. There are traces of nitrogen, but another test on paper alone revealed that these originate from the filter paper Whatman 1. The doping efficacy of the solvent treatment can be evaluated by comparing the PSS (at 168 eV) and PEDOT peaks (at 163.5 eV). (Liu et al.,

2017; Niu et al., 2020) The ratios between the magnitudes of the PEDOT peak to the PSS were 0.93 ± 0.07 for 3PE/1D, 0.88 ± 0.04 for 4C/1CPE/1D, and 0.86 ± 0.04 for 4C/1PE/1D (Figure 5.4B, $n=3$ for each electrode, no significant difference). A high PEDOT/PSS ratio hints that the PEDOT fraction is higher in the materials, possibly owing to the PSS being removed during the solvent treatment. The ratios measured here are well above ratio observed in the literature (typically about 0.2-0.25 depending on the preparation), thus indicating a very high fraction of conductive PEDOT in all the electrodes.

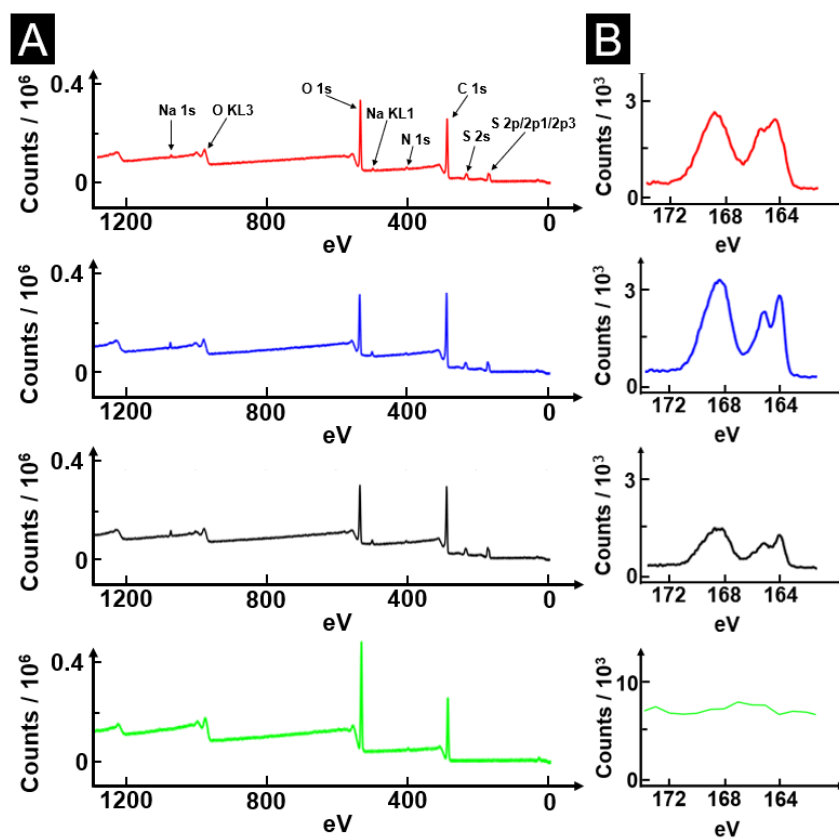


Figure 5.4 A- XPS analysis of all 3 devices and paper showing the labels for the different peaks B- Close-up on the S 2p peak for all 3 devices and paper (red:3PE/1D, blue:4C/1CPE/1D, black: 4C/1PE/1D, green: paper, from top to bottom on both panels).

5.5.5 DA electrochemistry

To demonstrate the bioanalytical relevance of the designed paper electrodes, the electrochemistry of DA was studied at 3PE/1D, 4C/1PE/1D and 4C/1CPE/1D electrodes. Figure 5.5 presents the CV obtained in 1mM DA in PBS for different scan rates SR (0.1 Vs^{-1} and 0.02 Vs^{-1}). All p-values were obtained in a post-hoc Tukey test.

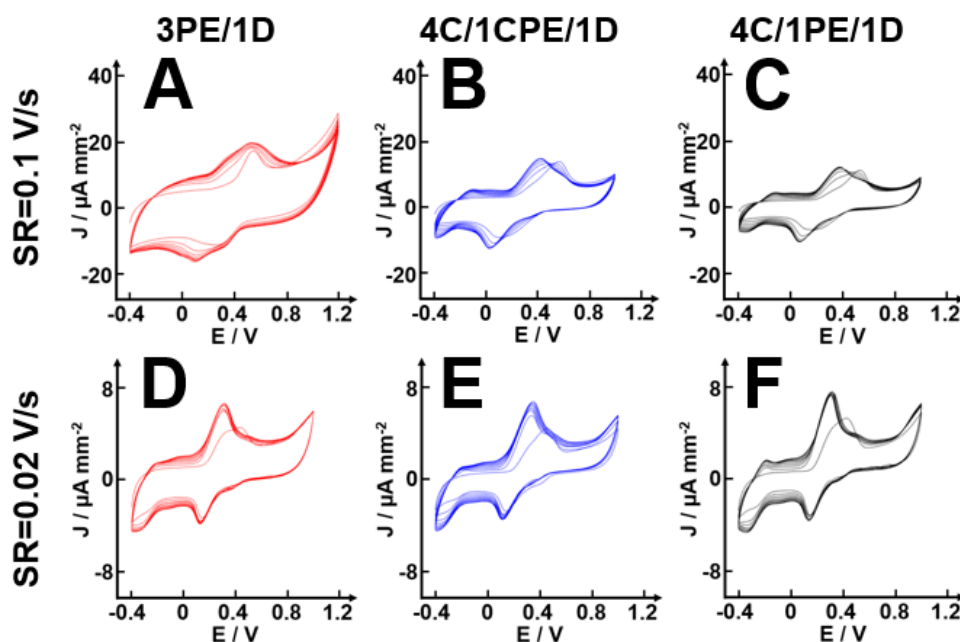


Figure 5.5 Electrochemical detection of 1mM DA for 20 cycles at different scan rates SR on different paper device. A- 3PE/1D electrode at a SR of 0.1 Vs^{-1} . B- 4C/1CPE/1D electrode at a SR of 0.1 Vs^{-1} . C- 4C/1PE/1D electrode at a scan rate of 0.1 Vs^{-1} . D-3PE/1D electrode at a SR of 0.02 Vs^{-1} . E- 4C/1CPE/1D electrode at a SR of 0.02 Vs^{-1} . F- 4C/1PE/1D electrode at a SR of 0.02 Vs^{-1} .

For $\text{SR} = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$, there is no significant difference between the 3 electrode types for ΔE , j_{ox} and the ratio η . However, the 3PE/1D displayed a lower FWHM ($p=0.02$ vs. 4C/1CPE/1D) and higher j_c , than 4C/1CPE/1D ($p=9.7 \times 10^{-4}$ vs. 4C/1CPE/1D; $p=1.7 \times 10^{-3}$ vs. 4C/1PE/1D). This is consistent with the behavior observed for $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. For $\text{SR} = 0.02 \text{ Vs}^{-1}$, there is no significant difference between electrodes for ΔE , j_c , j_{ox} and FWHM. However, the ratio η for 3PE/1D is significantly smaller than for 4C/1CPE/1D ($p=0.002$) and 4C/1PE/1D ($p=0.012$).

For the same electrode, when the SR is slower, the signal ΔE is lower ($p=3.9 \times 10^{-8}$ for 3PE/1D; $p=1 \times 10^{-6}$ for 4C/1CPE/1D; $p=7 \times 10^{-7}$ for 4C/1PE/1D), FWHM is decreased ($p=9.8 \times 10^{-4}$ for 4C/1CPE/1C; $p=0.014$ for 4C/1PE/1D). The oxidative current density j_{ox} is lower, as expected

from the Randles-Sevcik equation ($p=0.0018$ for 3PE/1D; $p=0.05$ for 4C/1PE/1D). j_c is also smaller at lower SR, as the charging current is proportional to SR ($p=3.6 \times 10^{-6}$ or 3PE/1D; $p=0.026$ for 4C/1PE/1D). At lower SR, the ratio η is higher for 4C/1CPE/1D ($p=0.001$) and 4C/1PE/1D ($p=0.006$) indicating a better electrochemical signal vs. the capacitive background. This is expected, as the charging current is proportional to SR, and the faradaic current to $SR^{1/2}$. (Bard et al., 2022; Elgrishi et al., 2018) The ratio η should therefore be proportional to $SR^{-1/2}$ and increase, in theory, by 123% when SR drops from 0.1 Vs^{-1} to 0.02 Vs^{-1} . From the experimental data, this ratio rises by 75%, 61% and 59%, for 3PE/1D, 4C/1PE/1D and 4C/1CPE/1D, respectively. This shows that, at low SR, the prevalence of the faradaic current is lower than expected. It is postulated that this is an effect of the porous structure of the paper. The pores contain a limited quantity of molecules. At low SR, the duration of the anodic phase of the scan is higher than at high SR which may result in complete depletion of the pore, and a loss of anodic current. (Carbó, 2021) From the experimental data (Figure 5.5), the duration of the oxidative phase is 16 s ($SR=0.1 \text{ Vs}^{-1}$) and 80 s ($SR=0.02 \text{ Vs}^{-1}$) corresponding to characteristic diffusion lengths of 140 μm and 310 μm , respectively (for a diffusion coefficient of $6 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ in one dimension). (Trouillon et al., 2013) These distances are comparable to the pore sizes revealed on the SEM images (Figure 5.3), and support the possible role of pore depletion at low SR.

5.5.6 Resistance to DA fouling

With the CV obtained for each device while detecting DA for 20 cycles, an analysis of the impact of fouling is evaluated for both SR, 0.1 Vs^{-1} and 0.02 Vs^{-1} . Figure 5.6A-B shows for each SR the variation of j_{ox} with the number of CV cycles. To better understand the fouling resistance a comparison of the signal in the first cycle and the signal in the last cycle (20) is done. For SR 0.1 Vs^{-1} , there is an increase of j_c of 47% for 4C/1PE/1D, 16% for 3PE/1D and 45% for 4C/1CPE/1D. There is a decrease of j_{ox} of 29% for 4C/1PE/1D, 30% for 3PE/1D and 16% for 4C/1CPE/1D. Overall, the ratio η decreases for all electrode (4C/1PE/1D 52%, 3PE/1D 40%, 4C/1CPE/1D 42%). For SR 0.02 Vs^{-1} , there is an increase of j_c of 65% for 4C/1PE/1D, 41% for 3PE/1D and a decrease of 3% for 4C/1CPE/1D. There is a decrease of j_{ox} of 23% for 4C/1PE/1D, 35% for 3PE/1D and 0% for 4C/1CPE/1D. Overall, the ratio η decreases for 4C/1PE/1D by 53%

and for 3PE/1D by 54% and increases for 4C/1CPE/1D by 3%. 4C/1CPE/1D has the best fouling resistance of the 3 types of electrodes.

Only 4C/1CPE/1D seems to have better results, fouling resistance, at the slower SR. Also, for the slower SR, Figure 5.6A-B, 3PE/1D shows an important drop in j_{ox} signal. 4C/1CPE/1D resist very well to the fouling, no loss in oxidation current is observed.

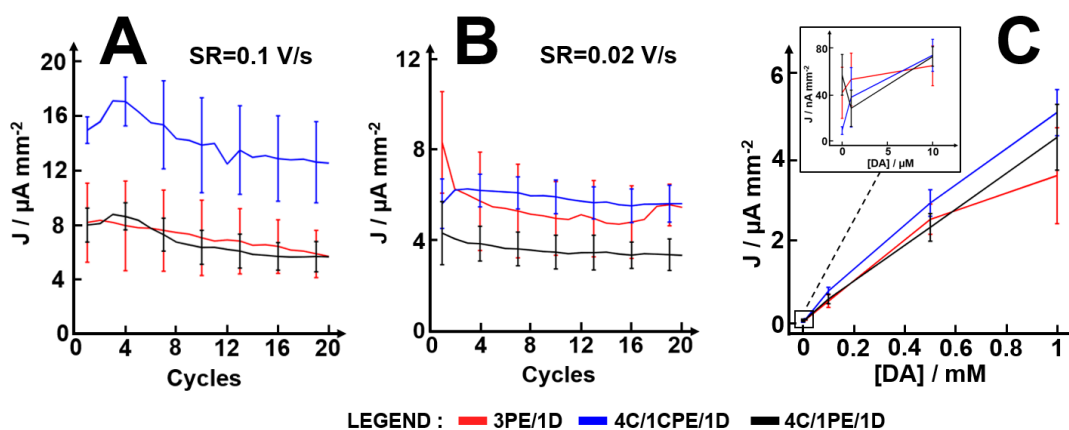


Figure 5.6 Electrochemical detection of DA. Evolution of j_{ox} in 1mM DA for 20 cycles on different paper device (N=3 for 3PE/1D, N=4 for 4C/1CPE/1D, N=4 for 4C/1PE/1D) for A- SR=0.1 Vs⁻¹ and B- SR= 0.02 Vs⁻¹. C- DA calibration curves (for [DA]= 0 M, 1 μM, 10 μM, 100 μM, 500 μM, 1mM) with different paper device at a SR of 0.02 Vs⁻¹. The insert in C presents the concentration 0M, 1μM and 10μM of DA. N=4 for each device.

5.5.7 Calibration and limit of detection

To better characterize the performance of the paper electrodes, the limit of detection (LoD) for DA in PBS has been measured. Figure 5.6C presents j_{ox} as a function of the DA concentration. The calibration curve for 3PE/1D shows a sub-linear behavior, which may be related to adsorption processes occurring at the electrode surface at high [DA]. (Trouillon & Gijs, 2023) These tests were done at a SR of 0.02Vs⁻¹ and as shown in Figure 5.6B, the 3PE/1D is highly prone to fouling inactivation, which becomes more intense as [DA] increases. The LoD for each device has been calculated, defined as the concentration associated by the calibration curves to 3 times the standard deviation of the blank added to the blank signal. The LoD for DA calculated for each of the electrode is of the 10μM of magnitude higher: for 3PE/1D, the LoD is 17.34±10.95 μM, for 4C/1PE/1D, the LoD is 15.54±7.60 μM, and for 4C/1CPE/1D, 25.27±8.99 μM. However, the 3PE/1D electrode seems to be the only one to be affected by the electrode saturation for high DA concentration.

5.6 Conclusions

Different coating material for improving the electrical behavior of paper-device have been investigated in the context of DA detection. PEDOT:PSS, a conductive organic polymer, and CNT, a carbon-based material, in the form of inks were used to coat paper to create electrode. Experimentation showed that each material has its electrical properties, which can modify the electrical properties of the paper-device designed. Also, the mix of inks, PEDOT:PPS and CNT, but also organic solvents as seen in the literature, lead to better electrical properties. The main conclusion is that a paper-based electrode with a carbon, CNT, coat base and mix of inks, PEDOT:PSS, EG and DMSO, on upper layers is a better alternative for DA detection than one with no carbon. It has better CV features such as a better oxidation peak amplitude (j_{ox}) and lower noise (j_c), but also have better fouling resistance and a more accurate DA detection for high concentration. Further work will be on developing electrodes to DA detection *in situ* based on these conclusions.

5.7 Acknowledgements

The authors acknowledge funding from the TransMedTech Institute, the FRQNT, the NSERC and Polytechnique Montreal.

5.8 References

- Adams, R. N. (1976). Probing brain chemistry with electroanalytical techniques. *Analytical Chemistry*, 48(14), 1126A-1138A. <https://doi.org/10.1021/ac50008a001>
- Anisman, H., Zalcman, S., & Zacharko, R. M. (1993). The Impact of Stressors on Immune and Central Neurotransmitter Activity: Bidirectional Communication. *Reviews in the Neurosciences*, 4(2), 147-180. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1993.4.2.147>
- Bard, A. J., Faulkner, L. R., & White, H. S. (2022). *Electrochemical Methods : Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons.

- Bruzewicz, D. A., Reches, M., & Whitesides, G. M. (2008). Low-Cost Printing of Poly(dimethylsiloxane) Barriers To Define Microchannels in Paper. *Analytical Chemistry*, 80(9), 3387-3392. <https://doi.org/10.1021/ac702605a>
- Cao, Q., Puthongkham, P., & Jill Venton, B. (2019). Review : New insights into optimizing chemical and 3D surface structures of carbon electrodes for neurotransmitter detection. *Analytical Methods*, 11(3), 247-261. <https://doi.org/10.1039/C8AY02472C>
- Carbó, A. D. (2021). *Electrochemistry of Porous Materials*. CRC Press.
- Carlsson, A. (1964). Evidence for a role of dopamine in extrapyramidal functions. *Acta Neurovegetativa*, 26(4), 484-493. <https://doi.org/10.1007/BF01252144>
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135(2), 164-173. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.2.164>
- Chen, K., Liu, F., Xue, D., & Komarneni, S. (2015). Carbon with ultrahigh capacitance when graphene paper meets $K_3Fe(CN)_6$. *Nanoscale*, 7(2), 432-439. <https://doi.org/10.1039/C4NR05919K>
- Chen, P., & McCreery, R. L. (1996). Control of Electron Transfer Kinetics at Glassy Carbon Electrodes by Specific Surface Modification. *Analytical Chemistry*, 68(22), 3958-3965. <https://doi.org/10.1021/ac960492r>
- Cheng, C.-M., Martinez, A. W., Gong, J., Mace, C. R., Phillips, S. T., Carrilho, E., Mirica, K. A., & Whitesides, G. M. (2010). Paper-Based ELISA. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(28), 4771-4774. <https://doi.org/10.1002/anie.201001005>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease : A Review. *JAMA*, 311(16), 1670-1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Derda, R., Laromaine, A., Mammoto, A., Tang, S. K. Y., Mammoto, T., Ingber, D. E., & Whitesides, G. M. (2009). Paper-supported 3D cell culture for tissue-based bioassays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(44), 18457-18462. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910666106>

- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(2), 95-137. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01118-I](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01118-I)
- Dumitrescu, I., Edgeworth, J. P., Unwin, P. R., & Macpherson, J. V. (2009). Ultrathin Carbon Nanotube Mat Electrodes for Enhanced Amperometric Detection. *Advanced Materials*, 21(30), Article 30. <https://doi.org/10.1002/adma.200900402>
- Dumitrescu, I., Unwin, P. R., & Macpherson, J. V. (2009). Electrochemistry at carbon nanotubes: Perspective and issues. *Chemical Communications*, 45, 6886-6901. <https://doi.org/10.1039/B909734A>
- Dunevall, J., Fathali, H., Najafinobar, N., Lovric, J., Wigström, J., Cans, A.-S., & Ewing, A. G. (2015). Characterizing the Catecholamine Content of Single Mammalian Vesicles by Collision-Adsorption Events at an Electrode. *Journal of the American Chemical Society*, 137(13), 4344-4346. <https://doi.org/10.1021/ja512972f>
- Dungchai, W., Chailapakul, O., & Henry, C. S. (2009). Electrochemical Detection for Paper-Based Microfluidics. *Analytical Chemistry*, 81(14), 5821-5826. <https://doi.org/10.1021/ac9007573>
- Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T., & Dempsey, J. L. (2018). A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 95(2), 197-206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>
- Evans, D. H., O'Connell, K. M., Petersen, R. A., & Kelly, M. J. (1983). Cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 60(4), 290. <https://doi.org/10.1021/ed060p290>
- Ge, X., Asiri, A. M., Du, D., Wen, W., Wang, S., & Lin, Y. (2014). Nanomaterial-enhanced paper-based biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 58, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.03.008>
- Gonon, F. G., Fombarlet, C. M., Buda, M. J., & Pujol, J. F. (1981). Electrochemical treatment of pyrolytic carbon fiber electrodes. *Analytical Chemistry*, 53(9), 1386-1389. <https://doi.org/10.1021/ac00232a020>

- Hamed, M. M., Ainla, A., Güder, F., Christodouleas, D. C., Fernández-Abedul, M. T., & Whitesides, G. M. (2016). Integrating Electronics and Microfluidics on Paper. *Advanced Materials*, 28(25), 5054-5063. <https://doi.org/10.1002/adma.201505823>
- Harreither, W., Trouillon, R., Poulin, P., Neri, W., Ewing, A. G., & Safina, G. (2013). Carbon Nanotube Fiber Microelectrodes Show a Higher Resistance to Dopamine Fouling. *Analytical Chemistry*, 85(15), 7447-7453. <https://doi.org/10.1021/ac401399s>
- Harreither, W., Trouillon, R., Poulin, P., Neri, W., Ewing, A. G., & Safina, G. (2016). Cysteine residues reduce the severity of dopamine electrochemical fouling. *Electrochimica Acta*, 210, 622-629. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.05.124>
- Kandel, E. R., Koester, J., Mack, S., & Siegelbaum, S. (Éds.). (2021). *Principles of neural science* (Sixth edition). McGraw Hill.
- Klingler, R. J., & Kochi, J. K. (1981). Electron-transfer kinetics from cyclic voltammetry. Quantitative description of electrochemical reversibility. *The Journal of Physical Chemistry*, 85(12), 1731-1741. <https://doi.org/10.1021/j150612a028>
- Koo, Y., Shanov, V. N., & Yun, Y. (2016). Carbon Nanotube Paper-Based Electroanalytical Devices. *Micromachines*, 7(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/mi7040072>
- Lee, H., Dellatore, S. M., Miller, W. M., & Messersmith, P. B. (2007). Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings. *Science*, 318(5849), 426-430. <https://doi.org/10.1126/science.1147241>
- Leggio, G. M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D3 receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European Journal of Pharmacology*, 719(1), 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.022>
- Li, P., L. Snyder, G., & E. Vanover, K. (2016). Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia : Past, Present and Future. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(29), 3385-3403.
- Liu, H., Li, X., Zhang, L., Hong, Q., Tang, J., Zhang, A., & Ma, C.-Q. (2017). Influence of the surface treatment of PEDOT:PSS layer with high boiling point solvent on the performance

- of inverted planar perovskite solar cells. *Organic Electronics*, 47, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.05.025>
- Lupica, C. R., & Riegel, A. C. (2005). Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons : A potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology*, 48(8), 1105-1116. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.03.016>
- Mabbott, G. A. (1983). An introduction to cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 60(9), 697. <https://doi.org/10.1021/ed060p697>
- Martinez, A. W., Phillips, S. T., Butte, M. J., & Whitesides, G. M. (2007). Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8), 1318-1320. <https://doi.org/10.1002/anie.200603817>
- McCreery, R. L. (2008). Advanced Carbon Electrode Materials for Molecular Electrochemistry. *Chemical Reviews*, 108(7), 2646-2687. <https://doi.org/10.1021/cr068076m>
- Mettakoonpitak, J., Boehle, K., Nantaphol, S., Teengam, P., Adkins, J. A., Srisa-Art, M., & Henry, C. S. (2016). Electrochemistry on Paper-based Analytical Devices : A Review. *Electroanalysis*, 28(7), 1420-1436. <https://doi.org/10.1002/elan.201501143>
- Michael, A. C., & Borland, L. (2006). *Electrochemical Methods for Neuroscience*. CRC Press.
- Millipore Sigma. (s. d.). *Whatman qualitative filter paper, diam. 15 mm, Grade 1 circles, pack of 500 Whatman paper*. Millipore Sigma. Consulté 27 mars 2023, à l'adresse <http://www.sigmaaldrich.com/>
- Min, C., Shen, X., Shi, Z., Chen, L., & Xu, Z. (2010). The Electrical Properties and Conducting Mechanisms of Carbon Nanotube/Polymer Nanocomposites : A Review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 49(12), 1172-1181. <https://doi.org/10.1080/03602559.2010.496405>
- Montague, P. R., Hyman, S. E., & Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431(7010), Article 7010. <https://doi.org/10.1038/nature03015>
- Niranjana, E., Kumara Swamy, B. E., Raghavendra Naik, R., Sherigara, B. S., & Jayadevappa, H. (2009). Electrochemical investigations of potassium ferricyanide and dopamine by sodium

- dodecyl sulphate modified carbon paste electrode : A cyclic voltammetric study. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 631(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2009.02.011>
- Niu, Z., Zheng, E., Dong, H., Tosado, G. A., & Yu, Q. (2020). Manipulation of PEDOT:PSS with Polar and Nonpolar Solvent Post-treatment for Efficient Inverted Perovskite Solar Cells. *ACS Applied Energy Materials*, 3(10), 9656-9666. <https://doi.org/10.1021/acsaem.0c01194>
- Noviana, E., Ozer, T., Carrell, C. S., Link, J. S., McMahon, C., Jang, I., & Henry, C. S. (2021). Microfluidic Paper-Based Analytical Devices : From Design to Applications. *Chemical Reviews*, 121(19), 11835-11885. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01335>
- Ouyang, J. (2013). “Secondary doping” methods to significantly enhance the conductivity of PEDOT:PSS for its application as transparent electrode of optoelectronic devices. *Displays*, 34(5), 423-436. <https://doi.org/10.1016/j.displa.2013.08.007>
- Ouyang, L., Musumeci, C., Jafari, M. J., Ederth, T., & Inganäs, O. (2015). Imaging the Phase Separation Between PEDOT and Polyelectrolytes During Processing of Highly Conductive PEDOT:PSS Films. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(35), 19764-19773. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b05439>
- Peltola, E., Sainio, S., Holt, K. B., Palomäki, T., Koskinen, J., & Laurila, T. (2018). Electrochemical Fouling of Dopamine and Recovery of Carbon Electrodes. *Analytical Chemistry*, 90(2), 1408-1416. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04793>
- Rodeberg, N. T., Sandberg, S. G., Johnson, J. A., Phillips, P. E. M., & Wightman, R. M. (2017). Hitchhiker’s Guide to Voltammetry : Acute and Chronic Electrodes for in Vivo Fast-Scan Cyclic Voltammetry. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(2), 221-234. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00393>
- Sajid, M., Baig, N., & Alhooshani, K. (2019). Chemically modified electrodes for electrochemical detection of dopamine : Challenges and opportunities. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 118, 368-385. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.05.042>
- Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, S. (2010). The immunoregulatory role of dopamine : An update. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(4), 525-528. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.015>

- Shi, H., Liu, C., Jiang, Q., & Xu, J. (2015). Effective Approaches to Improve the Electrical Conductivity of PEDOT:PSS: A Review. *Advanced Electronic Materials*, 1(4), 1500017. <https://doi.org/10.1002/aelm.201500017>
- Simonsson, L., Kurczy, M. E., Trouillon, R., Hook, F., & Cans, A.-S. (2012). A functioning artificial secretory cell. *Scientific Reports*, 2(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep00824>
- Stöcker, T., Köhler, A., & Moos, R. (2012). Why does the electrical conductivity in PEDOT:PSS decrease with PSS content? A study combining thermoelectric measurements with impedance spectroscopy. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 50(14), 976-983. <https://doi.org/10.1002/polb.23089>
- Stříteský, S., Marková, A., Víteček, J., Šafaříková, E., Hrabal, M., Kubáč, L., Kubala, L., Weiter, M., & Vala, M. (2018). Printing inks of electroactive polymer PEDOT:PSS: The study of biocompatibility, stability, and electrical properties. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(4), 1121-1128. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36314>
- Südhof, T. C. (2008). Neurotransmitter Release. In T. C. Südhof & K. Starke (Éds.), *Pharmacology of Neurotransmitter Release* (p. 1-21). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74805-2_1
- Tao, Y., Lin, Y., Ren, J., & Qu, X. (2013). A dual fluorometric and colorimetric sensor for dopamine based on BSA-stabilized Aunanoclusters. *Biosensors and Bioelectronics*, 42, 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.10.014>
- Taurino, I., Carrara, S., Giorcelli, M., Tagliaferro, A., & De Micheli, G. (2012). Comparison of two different carbon nanotube-based surfaces with respect to potassium ferricyanide electrochemistry. *Surface Science*, 606(3), 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.susc.2011.09.001>
- Trouillon, R., & Ewing, A. G. (2013). Single Cell Amperometry Reveals Glycocalyx Hinders the Release of Neurotransmitters During Exocytosis. *Analytical Chemistry*, 85(9), Article 9. <https://doi.org/10.1021/ac4008682>
- Trouillon, R., & Gijs, M. A. M. (2016). Dynamic electrochemical quantitation of dopamine release from a cells-on-paper system. *RSC Advances*, 6(37), 31069-31073. <https://doi.org/10.1039/C6RA02487D>

- Trouillon, R., & Gijs, M. A. M. (2018). Paper-Based Polymer Electrodes for Bioanalysis and Electrochemistry of Neurotransmitters. *ChemPhysChem*, 19(10), 1164-1172. <https://doi.org/10.1002/cphc.201701124>
- Trouillon, R., & Gijs, M. A. M. (2023). Cells-on-electrode-on-paper : Analytical platforms for the chemical study of cellular secretion. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 14, 100327. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2023.100327>
- Trouillon, R., Lin, Y., Mellander, L. J., Keighron, J. D., & Ewing, A. G. (2013). Evaluating the diffusion coefficient of dopamine at the cell surface during amperometric detection : Disk vs ring microelectrodes. *Analytical chemistry*, 85(13), Article 13.
- Trouillon, R., Svensson, M. I., Berglund, E. C., Cans, A.-S., & Ewing, A. G. (2012). Highlights of selected recent electrochemical measurements in living systems. *Electrochimica Acta*, 84, 84-95.
- Venton, B. J., & Wightman, R. M. (2003). Psychoanalytical Electrochemistry : Dopamine and Behavior. *Analytical Chemistry*, 75(19), 414 A-421 A. <https://doi.org/10.1021/ac031421c>
- Wei, S., Zhang, Y., Lv, H., Deng, L., & Chen, G. (2022). SWCNT network evolution of PEDOT:PSS/SWCNT composites for thermoelectric application. *Chemical Engineering Journal*, 428, 131137. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131137>
- Wightman, R. M., May, L. J., & Michael, A. C. (1988). Detection of Dopamine Dynamics in the Brain. *Analytical Chemistry*, 60(13), 769A-793A. <https://doi.org/10.1021/ac00164a718>
- Wisniewski, N., & Reichert, M. (2000). Methods for reducing biosensor membrane biofouling. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 18(3), 197-219. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(99\)00148-4](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(99)00148-4)
- Yang, Y., Noviana, E., Nguyen, M. P., Geiss, B. J., Dandy, D. S., & Henry, C. S. (2017). Paper-Based Microfluidic Devices : Emerging Themes and Applications. *Analytical Chemistry*, 89(1), 71-91. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b04581>
- Yeragani, V. K., Tancer, M., Chokka, P., & Baker, G. B. (2010). Arvid Carlsson, and the story of dopamine. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1), 87-88. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58907>

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce projet avait pour objectif d'améliorer les performances d'une électrode en papier pour la détection de DA. Découlant de cet objectif primaire, un premier objectif secondaire était d'optimiser la fabrication d'électrode en papier. Le deuxième objectif secondaire était de valider les performances et résultats obtenus en quantifiant *in vitro* l'excrétion de dopamine par des cellules. Ce chapitre discute de la validité de la solution pour les 2 objectifs et présente les limites de la solution observées. Une courte section traite du contexte dans lequel la solution s'inscrit.

6.1 Optimiser la fabrication d'électrode pour la détection de DA

Dans un premier temps, comme tout projet expérimental, la fabrication manuelle d'électrode a apporté son lot de complications. La motivation principale pour un dispositif fait de papier est que le système final soit aussi performant qu'un dispositif commercial tout en étant plus économique et plus facile à préparer. Ainsi, la facilité de fabrication, les bas coûts de fabrication, la facilité d'utilisation et les performances sont d'intérêt pour évaluer le succès d'un dispositif en papier. Pour la fabrication, la méthodologie choisie est simple et facile à appliquer : préparation des encres, trempages et séchages de l'électrode et application d'une bande hydrophile en Parafilm. Le processus est aussi rapide, en particulier après avoir opté pour l'utilisation de bandes de papier prédécoupées au laser. Cette étape a également permis d'homogénéiser la géométrie des électrodes. Le coût des matériaux (papier-filtre, Parafilm, et les 4 solutions chimiques, 2 encres, 2 solvants organiques) est bas. Pour la facilité d'utilisation des électrodes, le temps passé au four semble impacter grandement la friabilité de l'électrode, la rendant plus fragile. Une fois le protocole établi, l'électrode de papier est moins cassante et plus facile à utiliser, mais cela reste un outil à manipuler délicatement. Au cours du projet, les résultats ont indiqué que varier les mélanges entre PEDOT :PSS et CNT permet de modifier les performances de l'électrode. Le projet s'est donc orienté sur cet aspect des résultats.

Afin d'évaluer les performances des différents types d'électrodes fabriquées, mais également pour pouvoir les comparer entre elles afin d'établir les meilleures solutions, 4 niveaux de test ont été faits. Pour chaque niveau, les meilleures électrodes ont été choisies puis évaluées au niveau suivant afin de réduire le nombre de cas expérimentaux.

Comme présenté dans l'article, **le premier niveau** est la détection de $K_3Fe(CN)_6$. Bien que l'objectif soit de détecter de la dopamine, on veut éviter les effets de *biofouling* au début pour pouvoir observer comment le choix d'encres et de solvants organiques influence les performances électrochimiques des électrodes. Il est observé que les électrodes de PEDOT :PSS seulement sont beaucoup plus capacitives et détectent une plus grande intensité de signal. Les électrodes faites avec du CNT uniquement sont plus résistives et leur CV sont mieux définis, l'identification des pics est plus facile. Toutefois, lorsque l'on mélange le PEDOT :PSS et le CNT ensemble, on obtient de très bonnes performances de détection de $K_3Fe(CN)_6$, même avant l'addition de solvants organiques. Le CNT semble donc interagir avec le PEDOT :PSS comme agent dopant.

Le deuxième niveau était de détecter de la dopamine mise en solution à concentration connue. Chaque électrode testée à ce niveau montrait de bons résultats et des tests ont été faits sur l'influence du SR. Au final, un SR plus lent a été choisi, puisque cela permettait de diminuer grandement le bruit. Cela permet aussi d'améliorer les ratios η , bien que le ratio n'augmente pas autant que la théorie le prédit possiblement à cause de la diffusion restreinte dans les pores du papier et des limites diffusives que cela crée, et des effets du *biofouling*. Pour le $K_3Fe(CN)_6$ ou la dopamine, les potentiels d'oxydoréduction observés étaient proches de ceux trouvés dans la littérature, 150mV réduction et 400mV oxydation pour le $K_3Fe(CN)_6$, et 150mV réduction et 225mV oxydation pour la DA. (Jill Venton & Cao, 2020; Sayyar Muhammad et al., 2022) Les potentiels observés pour un même SR et électrode de référence sont autour de 100mV réduction et 450mV oxydation pour le $K_3Fe(CN)_6$, et 100mV réduction et 400mV oxydation environ pour la dopamine. Les différences de potentiel pour chaque espèce avec les électrodes de papier sont plus grandes que celles pour les électrodes métalliques dans la littérature, cela indique une moins bonne réversibilité de la réaction due aux électrodes de papier, mais cela était attendu.

Le troisième niveau était de tester la résistance au *biofouling* et **le quatrième niveau** était de valider la limite de détection. La principale conclusion de ces 2 niveaux de tests est qu'une électrode avec une base de CNT permet d'avoir une meilleure résistance au *biofouling* ainsi qu'une gamme de détection plus étendue, les électrodes avec CNT détectant de plus grandes concentrations de façon stable. Ainsi, la solution d'ajouter du CNT aux électrodes de papier améliore les performances de l'électrode, complétant le premier objectif secondaire de ce projet.

6.2 Détection de la dopamine en culture cellulaire

Afin de valider les résultats et d'observer la biocompatibilité des électrodes, des tests avec des cellules ont été faits. Les cellules utilisées pour la culture étaient des PC12, et ont comme particularité qu'en contact avec de l'acétylcholine, elles sécrètent de la dopamine. La première étape était de faire une culture de cellules sur le dessus de l'électrode. Les cellules étant à la surface de l'électrode, la dopamine est sécrétée par les cellules directement à la surface, ce qui est un atout puisque les concentrations de DA sont très faibles. L'utilisation d'un gel a permis le dépôt de cellule sur les électrodes. Il a été possible de faire la culture de ces cellules sur une période d'en moyenne une semaine. Grâce à l'utilisation d'un médium de culture cellulaire possédant un indicateur visuel de pH, passant du rouge au jaune, il a été possible de valider que la culture cellulaire sur les électrodes est possible, et que les électrodes ne sont pas nocives pour une courte période. Toutefois, la deuxième étape de l'expérimentation qui était de stimuler la sécrétion de DA afin de détecter de la DA dans une culture cellulaire n'a pas été concluante. Dans un premier temps, l'hypothèse était que le transfert d'une culture liquide à une culture en gel sur électrodes de papier tuait les cellules, ainsi elles ne pouvaient pas libérer de DA, mais elle a été rapidement réfutée grâce au médium avec indicateur de pH qui confirmait l'activité cellulaire de la culture en gel. En remplaçant l'électrode de travail par une autre plus sensible, il s'est avéré que la concentration de DA sécrétée par les cellules était trop petite pour être détectée par l'électrode de papier. La concentration de DA sécrétée par les cellules était d'un ordre de grandeur de 1nM et la limite de détection des meilleures électrodes en papier fabriquées était d'un ordre de grandeur de 1μM, soit 3 ordres de grandeur plus grands. Les performances de l'électrode de papier et le protocole devront encore être optimisés pour détecter ces faibles concentrations de DA.

6.3 Développement durable

Le développement durable est un concept soutenu par 3 piliers principaux, soit l'environnement durable, l'économie durable et la société durable. Ce projet promeut l'élaboration de nouveaux outils de recherche et connaissances sur la fabrication de tels outils, par la méthode et le choix des matériaux. L'électrochimie analytique est la méthode choisie par beaucoup dans le domaine afin de faire l'analyse de neurotransmetteurs, analyse qui permettra de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau et de trouver des traitements plus adaptés pour le soin de maladies

mentales. Fournir méthodes et outils aux chercheurs participe à ce processus de recherche et de découverte. De plus, comme mentionné plus haut, les électrodes fabriquées dans le cadre de ce projet sont faites de 6 composantes, du papier-filtre, du Parafilm et 4 solutions : encre de CNT, encre de PEDOT :PSS, solvant organique EG et solvant organique DMSO. En laboratoire, très peu de matériel peut être recyclé, pour éviter les risques de contaminations biologiques ou chimiques par exemple. Puisque les électrodes sont faciles et rapides à faire, le gaspillage est facilement évité puisque la méthode est compatible avec la fabrication d'un petit nombre d'électrodes. Certaines méthodes (e.g. moulage par injection) ne sont rentables que sur des productions en grande quantité, ce qui peut être un frein pour la fabrication de prototypes. L'électrode est bien sûr faite de papier, un matériau recyclable, mais plus particulièrement local. En effet, de nombreuses entreprises papetières sont établies au Québec et au Canada, ainsi l'utilisation de papier local encourage la production d'entreprises canadiennes tout en diminuant la distance nécessaire de transport pour obtenir le papier.

CHAPITRE 7 CONCLUSION

Cette étude avait pour but d'améliorer les performances de détection de la dopamine d'électrode en papier, en optimisant la fabrication d'électrode à cette fin et en validant les performances avec des tests en culture cellulaire.

D'abord, ce projet consistait à élaborer une méthode de fabrication d'électrode en papier. Une méthode a été choisie, celle de tremper le papier dans différentes encres ou mélanges d'encres. Cette méthode est reproductible, elle produit des électrodes ayant des performances constantes selon le type d'électrodes fabriquées. Ensuite, les différentes électrodes ont été testées avec différentes espèces, le ferricyanure de potassium et la dopamine, et de différentes façons, test sur 3 cycles d'oxydoréduction, test de résistance au biofouling et élaboration d'une courbe de calibration à partir de solution de dopamine de différentes concentrations. Finalement, les électrodes étaient utilisées en culture cellulaire pour tester la détection de dopamine en culture cellulaire et tester les propriétés biocompatibles des électrodes.

En conclusion, l'optimisation de la fabrication d'électrode pour la détection de dopamine a été concluante. En effet, les nouvelles solutions, mettant de l'avant un mélange d'encres de CNT et de PEDOT:PSS, sont plus performantes que l'électrode choisie comme référence dans la littérature, l'électrode faite de PEDOT:PSS. L'utilisation de solvant organique est primordiale pour optimiser les performances, ce qui est en accord avec ce qui se fait dans le domaine. Les performances des électrodes ont été jugées de nombreuses façons, dont les résultats sont présentés dans l'article. En résumé, les nouvelles solutions d'électrode détectaient la dopamine, résistaient mieux à l'encrassement biologique dû à la dopamine et détectaient de façon stable une plus grande plage de concentrations. Aussi, la détection de la dopamine en culture cellulaire a permis d'établir que les électrodes en papier pouvaient être biocompatibles, mais cela n'a été testé que sur de courtes périodes. Cependant, ces mesures préliminaires n'ont pas été concluantes.

Les résultats présentés dans cette étude ne montrent que les chemins concluants de la recherche entreprise, mais de nombreux ont été abandonnés au cours de ce projet. Ce manque de temps et de résultats pour ces idées ne doit pas être considéré comme une preuve de leur inintérêt, mais plutôt comme des pistes pour le développement futur des électrodes en papier. La méthode de fabrication des électrodes pourrait être encore plus optimisée par l'utilisation de machine pour imprimer les encres sur le papier, ce qui rappelle l'électronique imprimée. Le Parafilm solide

pourrait également être modifié pour un Parafilm sous forme liquide également imprimable, ou changé pour un autre polymère hydrophobe (e.g. PDMS) plus facile d'application et d'utilisation. Dans ce projet, la méthode de polymérisation du PEDOT :PSS en chauffant au four a été choisie, mais il existe également d'autres techniques, techniques qui ne requiert pas nécessaire l'utilisation d'un four et donc qui requiert moins d'énergie. Également, des électrodes de papier avaient été fabriquées en compressant avec un vide les encres sur le dessus d'un papier filtre. Cette méthode semblait pouvoir être concluante, mais la difficulté d'accéder à la machine a fait pencher le projet vers la méthode présentée dans cette étude.

L'électrochimie analytique pour la détection de neurotransmetteurs est une approche capitale pour une meilleure compréhension du cerveau et de ses mécanismes. La recherche de nouveaux outils permet de renforcer cette voie et d'ouvrir de nouveaux domaines de recherche. Ce projet s'inscrit dans ce but, chercher et trouver des outils utiles, combinant de nouvelles technologies comme les dispositifs de papier et l'électrochimie de neurotransmetteurs.

RÉFÉRENCES

- Adams, R. N. (1976). Probing brain chemistry with electroanalytical techniques. *Analytical Chemistry*, 48(14), 1126A-1138A. <https://doi.org/10.1021/ac50008a001>
- Ahmad Shahrim, N., Ahmad, Z., Azman, A. W., Buys, Y. F., & Sarifuddin, N. (2021). Mechanisms for doped PEDOT:PSS electrical conductivity improvement. *Materials Advances*, 2(22), 7118-7138. <https://doi.org/10.1039/D1MA00290B>
- Anisman, H., Zalcman, S., & Zacharko, R. M. (1993). The Impact of Stressors on Immune and Central Neurotransmitter Activity : Bidirectional Communication. *Reviews in the Neurosciences*, 4(2), 147-180. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1993.4.2.147>
- Banerjee, K., Li, H., & Srivastava, N. (2008). Current Status and Future Perspectives of Carbon Nanotube Interconnects. *2008 8th IEEE Conference on Nanotechnology*, 432-436. <https://doi.org/10.1109/NANO.2008.132>
- Bard, A. J., Faulkner, L. R., & White, H. S. (2022). *Electrochemical Methods : Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons.
- Belkacemi, L., & Darmani, N. A. (2020). Dopamine receptors in emesis : Molecular mechanisms and potential therapeutic function. *Pharmacological Research*, 161, 105124. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105124>
- Bruzewicz, D. A., Reches, M., & Whitesides, G. M. (2008). Low-Cost Printing of Poly(dimethylsiloxane) Barriers To Define Microchannels in Paper. *Analytical Chemistry*, 80(9), 3387-3392. <https://doi.org/10.1021/ac702605a>

- Campuzano, S., Pedrero, M., Yáñez-Sedeño, P., & Pingarrón, J. M. (2019). Antifouling (Bio)materials for Electrochemical (Bio)sensing. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms20020423>
- Canada, A. de la santé publique du. (2020, septembre 21). *La maladie mentale au Canada—Infographie* [Recherche]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/maladie-mentale-canada-infographie.html>
- Cao, Q., Puthongkham, P., & Jill Venton, B. (2019). Review : New insights into optimizing chemical and 3D surface structures of carbon electrodes for neurotransmitter detection. *Analytical Methods*, 11(3), 247-261. <https://doi.org/10.1039/C8AY02472C>
- Carbó, A. D. (2021). *Electrochemistry of Porous Materials*. CRC Press.
- Carlsson, A. (1964). Evidence for a role of dopamine in extrapyramidal functions. *Acta Neurovegetativa*, 26(4), 484-493. <https://doi.org/10.1007/BF01252144>
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135(2), 164-173. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.2.164>
- Castañeda, L. F., Walsh, F. C., Nava, J. L., & Ponce de León, C. (2017). Graphite felt as a versatile electrode material : Properties, reaction environment, performance and applications. *Electrochimica Acta*, 258, 1115-1139. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.11.165>
- Cate, D. M., Adkins, J. A., Mettakoonpitak, J., & Henry, C. S. (2015). Recent Developments in Paper-Based Microfluidic Devices. *Analytical Chemistry*, 87(1), 19-41. <https://doi.org/10.1021/ac503968p>

- Chang, S. H., Chiang, C.-H., Kao, F.-S., Tien, C.-L., & Wu, C.-G. (2014). Unraveling the Enhanced Electrical Conductivity of PEDOT:PSS Thin Films for ITO-Free Organic Photovoltaics. *IEEE Photonics Journal*, 6(4), 1-7. <https://doi.org/10.1109/JPHOT.2014.2331254>
- Chauhan, N., Soni, S., Agrawal, P., Balhara, Y. P. S., & Jain, U. (2020). Recent advancement in nanosensors for neurotransmitters detection: Present and future perspective. *Process Biochemistry*, 91, 241-259. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.12.016>
- Chen, K., Liu, F., Xue, D., & Komarneni, S. (2015). Carbon with ultrahigh capacitance when graphene paper meets $K_3Fe(CN)_6$. *Nanoscale*, 7(2), 432-439. <https://doi.org/10.1039/C4NR05919K>
- Chen, P., & McCreery, R. L. (1996). Control of Electron Transfer Kinetics at Glassy Carbon Electrodes by Specific Surface Modification. *Analytical Chemistry*, 68(22), 3958-3965. <https://doi.org/10.1021/ac960492r>
- Cheng, C.-M., Martinez, A. W., Gong, J., Mace, C. R., Phillips, S. T., Carrilho, E., Mirica, K. A., & Whitesides, G. M. (2010). Paper-Based ELISA. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(28), 4771-4774. <https://doi.org/10.1002/anie.201001005>
- Choi, H., Shin, H., Cho, H. U., Blaha, C. D., Heien, M. L., Oh, Y., Lee, K. H., & Jang, D. P. (2022). Neurochemical Concentration Prediction Using Deep Learning vs Principal Component Regression in Fast Scan Cyclic Voltammetry: A Comparison Study. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(15), 2288-2297. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00069>

- Chou, T.-R., Chen, S.-H., Chiang, Y.-T., Lin, Y.-T., & Chao, C.-Y. (2015). Highly conductive PEDOT:PSS films by post-treatment with dimethyl sulfoxide for ITO-free liquid crystal display. *Journal of Materials Chemistry C*, 3(15), 3760-3766. <https://doi.org/10.1039/C5TC00276A>
- Compton, R. G., Kätelhön, E., Ward, K. R., & Laborda, E. (2020). *Understanding Voltammetry : Simulation of Electrode Processes* (2^e éd.). WORLD SCIENTIFIC (EUROPE). <https://doi.org/10.1142/q0246>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease : A Review. *JAMA*, 311(16), 1670-1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Credou, J., & Berthelot, T. (2014). Cellulose : From biocompatible to bioactive material. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(30), 4767-4788. <https://doi.org/10.1039/C4TB00431K>
- Derda, R., Laromaine, A., Mammoto, A., Tang, S. K. Y., Mammoto, T., Ingber, D. E., & Whitesides, G. M. (2009). Paper-supported 3D cell culture for tissue-based bioassays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(44), 18457-18462. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910666106>
- Desmet, C., Marquette, C. A., Blum, L. J., & Doumèche, B. (2016). Paper electrodes for bioelectrochemistry : Biosensors and biofuel cells. *Biosensors and Bioelectronics*, 76, 145-163. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.06.052>
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(2), 95-137. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01118-I](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01118-I)

- Donahue, M. J., Sanchez-Sanchez, A., Inal, S., Qu, J., Owens, R. M., Mecerreyes, D., Malliaras, G. G., & Martin, D. C. (2020). Tailoring PEDOT properties for applications in bioelectronics. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 140, 100546. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2020.100546>
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S3-S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
- Dumitrescu, I., Edgeworth, J. P., Unwin, P. R., & Macpherson, J. V. (2009). Ultrathin Carbon Nanotube Mat Electrodes for Enhanced Amperometric Detection. *Advanced Materials*, 21(30), Article 30. <https://doi.org/10.1002/adma.200900402>
- Dumitrescu, I., Unwin, P. R., & Macpherson, J. V. (2009). Electrochemistry at carbon nanotubes: Perspective and issues. *Chemical Communications*, 45, 6886-6901. <https://doi.org/10.1039/B909734A>
- Dunnevall, J., Fathali, H., Najafinobar, N., Lovric, J., Wigström, J., Cans, A.-S., & Ewing, A. G. (2015). Characterizing the Catecholamine Content of Single Mammalian Vesicles by Collision–Adsorption Events at an Electrode. *Journal of the American Chemical Society*, 137(13), 4344-4346. <https://doi.org/10.1021/ja512972f>
- Dunfield, E., Wu, Y., Remcho, T., Koesdjojo, M., & Remcho, V. (2012). Simple and rapid fabrication of paper microfluidic devices utilizing Parafilm®. *Chips Tips*.
- Dungchai, W., Chailapakul, O., & Henry, C. S. (2009). Electrochemical Detection for Paper-Based Microfluidics. *Analytical Chemistry*, 81(14), 5821-5826. <https://doi.org/10.1021/ac9007573>

- Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T., & Dempsey, J. L. (2018). A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 95(2), 197-206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>
- Evans, D. H., O'Connell, K. M., Petersen, R. A., & Kelly, M. J. (1983). Cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 60(4), 290. <https://doi.org/10.1021/ed060p290>
- Fahn, S. (2015). The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Movement Disorders*, 30(1), 4-18. <https://doi.org/10.1002/mds.26102>
- Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate : Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 255-270. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>
- Ge, X., Asiri, A. M., Du, D., Wen, W., Wang, S., & Lin, Y. (2014). Nanomaterial-enhanced paper-based biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 58, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.03.008>
- Gkoupidenis, P., Schaefer, N., Garlan, B., & Malliaras, G. G. (2015). Neuromorphic Functions in PEDOT:PSS Organic Electrochemical Transistors. *Advanced Materials*, 27(44), 7176-7180. <https://doi.org/10.1002/adma.201503674>
- Gonon, F. G., Fombarlet, C. M., Buda, M. J., & Pujol, J. F. (1981). Electrochemical treatment of pyrolytic carbon fiber electrodes. *Analytical Chemistry*, 53(9), 1386-1389. <https://doi.org/10.1021/ac00232a020>

- Hamed, M. M., Ainla, A., Güder, F., Christodouleas, D. C., Fernández-Abedul, M. T., & Whitesides, G. M. (2016). Integrating Electronics and Microfluidics on Paper. *Advanced Materials*, 28(25), 5054-5063. <https://doi.org/10.1002/adma.201505823>
- Harreither, W., Trouillon, R., Poulin, P., Neri, W., Ewing, A. G., & Safina, G. (2013). Carbon Nanotube Fiber Microelectrodes Show a Higher Resistance to Dopamine Fouling. *Analytical Chemistry*, 85(15), 7447-7453. <https://doi.org/10.1021/ac401399s>
- Harreither, W., Trouillon, R., Poulin, P., Neri, W., Ewing, A. G., & Safina, G. (2016). Cysteine residues reduce the severity of dopamine electrochemical fouling. *Electrochimica Acta*, 210, 622-629. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.05.124>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Ilani, T., Ben-Shachar, D., Strous, R. D., Mazor, M., Sheinkman, A., Kotler, M., & Fuchs, S. (2001). A peripheral marker for schizophrenia : Increased levels of D₃ dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 625-628. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.625>
- Jill Venton, B., & Cao, Q. (2020). Fundamentals of fast-scan cyclic voltammetry for dopamine detection. *Analyst*, 145(4), 1158-1168. <https://doi.org/10.1039/C9AN01586H>
- John, C. E., & Jones, S. R. (2007). Fast Scan Cyclic Voltammetry of Dopamine and Serotonin in Mouse Brain Slices. In A. C. Michael & L. M. Borland (Éds.), *Electrochemical Methods for Neuroscience*. CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2579/>

- Kandel, E. R., Koester, J., Mack, S., & Siegelbaum, S. (Éds.). (2021). *Principles of neural science* (Sixth edition). McGraw Hill.
- Kasetsirikul, S., Clack, K., Shiddiky, M. J. A., & Nguyen, N.-T. (2022). Rapid, Simple and Inexpensive Fabrication of Paper-Based Analytical Devices by Parafilm® Hot Pressing. *Micromachines*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/mi13010048>
- Keil, R. G. (1986). Resistive Electrode Effects on Cyclic Voltammetry. *Journal of The Electrochemical Society*, 133(7), 1375. <https://doi.org/10.1149/1.2108890>
- Keithley, R. B., Mark Wightman, R., & Heien, M. L. (2009). Multivariate concentration determination using principal component regression with residual analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(9), 1127-1136. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.07.002>
- Klingler, R. J., & Kochi, J. K. (1981). Electron-transfer kinetics from cyclic voltammetry. Quantitative description of electrochemical reversibility. *The Journal of Physical Chemistry*, 85(12), 1731-1741. <https://doi.org/10.1021/j150612a028>
- Koo, Y., Shanov, V. N., & Yun, Y. (2016). Carbon Nanotube Paper-Based Electroanalytical Devices. *Micromachines*, 7(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/mi7040072>
- Lee, H., Dellatore, S. M., Miller, W. M., & Messersmith, P. B. (2007). Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings. *Science*, 318(5849), 426-430. <https://doi.org/10.1126/science.1147241>
- Leggio, G. M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D3 receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European Journal of Pharmacology*, 719(1), 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.022>

- Li, P., L. Snyder, G., & E. Vanover, K. (2016). Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia : Past, Present and Future. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(29), 3385-3403.
- Liu, H., Li, X., Zhang, L., Hong, Q., Tang, J., Zhang, A., & Ma, C.-Q. (2017). Influence of the surface treatment of PEDOT:PSS layer with high boiling point solvent on the performance of inverted planar perovskite solar cells. *Organic Electronics*, 47, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.05.025>
- Lupica, C. R., & Riegel, A. C. (2005). Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons : A potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology*, 48(8), 1105-1116. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.03.016>
- Mabbott, G. A. (1983). An introduction to cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 60(9), 697. <https://doi.org/10.1021/ed060p697>
- Mark, H. B., Atta, N., Ma, Y. L., Petticrew, K. L., Zimmer, H., Shi, Y., Lunsford, S. K., Robinson, J. F., & Galal, A. (1995). The electrochemistry of neurotransmitters at conducting organic polymer electrodes : Electrocatalysis and analytical applications. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 38(2), 229-245. [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(95\)01846-7](https://doi.org/10.1016/0302-4598(95)01846-7)
- Martinez, A. W., Phillips, S. T., Butte, M. J., & Whitesides, G. M. (2007). Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8), 1318-1320. <https://doi.org/10.1002/anie.200603817>

- McCreery, R. L. (2008). Advanced Carbon Electrode Materials for Molecular Electrochemistry. *Chemical Reviews*, 108(7), 2646-2687. <https://doi.org/10.1021/cr068076m>
- Mettakoonpitak, J., Boehle, K., Nantaphol, S., Teengam, P., Adkins, J. A., Srisa-Art, M., & Henry, C. S. (2016). Electrochemistry on Paper-based Analytical Devices : A Review. *Electroanalysis*, 28(7), 1420-1436. <https://doi.org/10.1002/elan.201501143>
- Michael, A. C., & Borland, L. (2006). *Electrochemical Methods for Neuroscience*. CRC Press.
- Millipore Sigma. (s. d.). *Whatman qualitative filter paper, diam. 15 mm, Grade 1 circles, pack of 500 Whatman paper*. Millipore Sigma. Consulté 27 mars 2023, à l'adresse <http://www.sigmaaldrich.com/>
- Min, C., Shen, X., Shi, Z., Chen, L., & Xu, Z. (2010). The Electrical Properties and Conducting Mechanisms of Carbon Nanotube/Polymer Nanocomposites : A Review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 49(12), 1172-1181. <https://doi.org/10.1080/03602559.2010.496405>
- Montague, P. R., Hyman, S. E., & Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431(7010), Article 7010. <https://doi.org/10.1038/nature03015>
- Niranjana, E., Kumara Swamy, B. E., Raghavendra Naik, R., Sherigara, B. S., & Jayadevappa, H. (2009). Electrochemical investigations of potassium ferricyanide and dopamine by sodium dodecyl sulphate modified carbon paste electrode : A cyclic voltammetric study. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 631(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2009.02.011>

- Niu, Z., Zheng, E., Dong, H., Tosado, G. A., & Yu, Q. (2020). Manipulation of PEDOT:PSS with Polar and Nonpolar Solvent Post-treatment for Efficient Inverted Perovskite Solar Cells. *ACS Applied Energy Materials*, 3(10), 9656-9666. <https://doi.org/10.1021/acsaem.0c01194>
- Noviana, E., Ozer, T., Carrell, C. S., Link, J. S., McMahon, C., Jang, I., & Henry, C. S. (2021). Microfluidic Paper-Based Analytical Devices : From Design to Applications. *Chemical Reviews*, 121(19), 11835-11885. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01335>
- Ouyang, J. (2013). “Secondary doping” methods to significantly enhance the conductivity of PEDOT:PSS for its application as transparent electrode of optoelectronic devices. *Displays*, 34(5), 423-436. <https://doi.org/10.1016/j.displa.2013.08.007>
- Ouyang, L., Musumeci, C., Jafari, M. J., Ederth, T., & Inganäs, O. (2015). Imaging the Phase Separation Between PEDOT and Polyelectrolytes During Processing of Highly Conductive PEDOT:PSS Films. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(35), 19764-19773. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b05439>
- Peltola, E., Sainio, S., Holt, K. B., Palomäki, T., Koskinen, J., & Laurila, T. (2018). Electrochemical Fouling of Dopamine and Recovery of Carbon Electrodes. *Analytical Chemistry*, 90(2), 1408-1416. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04793>
- Perry, M., Li, Q., & Kennedy, R. T. (2009). Review of recent advances in analytical techniques for the determination of neurotransmitters. *Analytica Chimica Acta*, 653(1), 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.08.038>
- Rodeberg, N. T., Sandberg, S. G., Johnson, J. A., Phillips, P. E. M., & Wightman, R. M. (2017a). Hitchhiker’s Guide to Voltammetry : Acute and Chronic Electrodes for in Vivo Fast-Scan

Cyclic Voltammetry. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(2), 221-234.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00393>

Rodeberg, N. T., Sandberg, S. G., Johnson, J. A., Phillips, P. E. M., & Wightman, R. M. (2017b). Hitchhiker's Guide to Voltammetry : Acute and Chronic Electrodes for in Vivo Fast-Scan Cyclic Voltammetry. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(2), 221-234.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00393>

Russo, M. J., Han, M., Desroches, P. E., Manasa, C. S., Dennaoui, J., Quigley, A. F., Kapsa, R. M. I., Moulton, S. E., Guijt, R. M., Greene, G. W., & Silva, S. M. (2021). Antifouling Strategies for Electrochemical Biosensing : Mechanisms and Performance toward Point of Care Based Diagnostic Applications. *ACS Sensors*, 6(4), 1482-1507.
<https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00390>

Sajid, M., Baig, N., & Alhooshani, K. (2019). Chemically modified electrodes for electrochemical detection of dopamine : Challenges and opportunities. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 118, 368-385. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.05.042>

Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, S. (2010). The immunoregulatory role of dopamine : An update. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(4), 525-528.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.015>

Sayyar Muhammad, Ummul Banin Zahra, Aneela Ahmad, Luqman Ali Shah, & Akhtar Muhammad. (2022). Understanding the Basics of Electron Transfer and Cyclic Voltammetry of Potassium Ferricyanide—An Outer Sphere Heterogeneous Electrode Reaction. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 42(6), 813.
<https://doi.org/doi.org/10.52568/000705/JCSP/42.06.2020>

- Schmidt, A. C., Dunaway, L. E., Roberts, J. G., McCarty, G. S., & Sombers, L. A. (2014). Multiple Scan Rate Voltammetry for Selective Quantification of Real-Time Enkephalin Dynamics. *Analytical Chemistry*, 86(15), 7806-7812. <https://doi.org/10.1021/ac501725u>
- Shi, H., Liu, C., Jiang, Q., & Xu, J. (2015). Effective Approaches to Improve the Electrical Conductivity of PEDOT:PSS: A Review. *Advanced Electronic Materials*, 1(4), 1500017. <https://doi.org/10.1002/aelm.201500017>
- Silveira, C. M., Monteiro, T., & Almeida, M. G. (2016). Biosensing with Paper-Based Miniaturized Printed Electrodes—A Modern Trend. *Biosensors*, 6(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/bios6040051>
- Simonsson, L., Kurczy, M. E., Trouillon, R., Hook, F., & Cans, A.-S. (2012). A functioning artificial secretory cell. *Scientific Reports*, 2(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep00824>
- Stöcker, T., Köhler, A., & Moos, R. (2012). Why does the electrical conductivity in PEDOT:PSS decrease with PSS content? A study combining thermoelectric measurements with impedance spectroscopy. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 50(14), 976-983. <https://doi.org/10.1002/polb.23089>
- Stříteský, S., Marková, A., Víteček, J., Šafaříková, E., Hrabal, M., Kubáč, L., Kubala, L., Weiter, M., & Vala, M. (2018). Printing inks of electroactive polymer PEDOT:PSS: The study of biocompatibility, stability, and electrical properties. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(4), 1121-1128. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36314>

- Südhof, T. C. (2008). Neurotransmitter Release. In T. C. Südhof & K. Starke (Éds.), *Pharmacology of Neurotransmitter Release* (p. 1-21). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-74805-2_1
- Tao, Y., Lin, Y., Ren, J., & Qu, X. (2013). A dual fluorometric and colorimetric sensor for dopamine based on BSA-stabilized Aunanoclusters. *Biosensors and Bioelectronics*, 42, 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.10.014>
- Taurino, I., Carrara, S., Giorcelli, M., Tagliaferro, A., & De Micheli, G. (2012). Comparison of two different carbon nanotube-based surfaces with respect to potassium ferricyanide electrochemistry. *Surface Science*, 606(3), 156-160.
<https://doi.org/10.1016/j.susc.2011.09.001>
- Thomas, J. P., Zhao, L., McGillivray, D., & Leung, K. T. (2014). High-efficiency hybrid solar cells by nanostructural modification in PEDOT:PSS with co-solvent addition. *Journal of Materials Chemistry A*, 2(7), 2383-2389. <https://doi.org/10.1039/C3TA14590E>
- Trouillon, R., & Ewing, A. G. (2013). Single Cell Amperometry Reveals Glycocalyx Hinders the Release of Neurotransmitters During Exocytosis. *Analytical Chemistry*, 85(9), Article 9.
<https://doi.org/10.1021/ac4008682>
- Trouillon, R., & Gijs, M. A. M. (2016). Dynamic electrochemical quantitation of dopamine release from a cells-on-paper system. *RSC Advances*, 6(37), 31069-31073.
<https://doi.org/10.1039/C6RA02487D>
- Trouillon, R., & Gijs, M. A. M. (2018). Paper-Based Polymer Electrodes for Bioanalysis and Electrochemistry of Neurotransmitters. *ChemPhysChem*, 19(10), 1164-1172.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201701124>

- Trouillon, R., & Gijs, M. A. M. (2023). Cells-on-electrode-on-paper : Analytical platforms for the chemical study of cellular secretion. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 14, 100327. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2023.100327>
- Trouillon, R., Lin, Y., Mellander, L. J., Keighron, J. D., & Ewing, A. G. (2013). Evaluating the diffusion coefficient of dopamine at the cell surface during amperometric detection : Disk vs ring microelectrodes. *Analytical chemistry*, 85(13), Article 13.
- Trouillon, R., Svensson, M. I., Berglund, E. C., Cans, A.-S., & Ewing, A. G. (2012). Highlights of selected recent electrochemical measurements in living systems. *Electrochimica Acta*, 84, 84-95.
- Venton, B. J., & Wightman, R. M. (2003). Psychoanalytical Electrochemistry : Dopamine and Behavior. *Analytical Chemistry*, 75(19), 414 A-421 A. <https://doi.org/10.1021/ac031421c>
- Wang, H.-S., Li, T.-H., Jia, W.-L., & Xu, H.-Y. (2006). Highly selective and sensitive determination of dopamine using a Nafion/carbon nanotubes coated poly(3-methylthiophene) modified electrode. *Biosensors and Bioelectronics*, 22(5), 664-669. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2006.02.007>
- Wei, S., Zhang, Y., Lv, H., Deng, L., & Chen, G. (2022). SWCNT network evolution of PEDOT:PSS/SWCNT composites for thermoelectric application. *Chemical Engineering Journal*, 428, 131137. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131137>
- Wightman, R. M., May, L. J., & Michael, A. C. (1988). Detection of Dopamine Dynamics in the Brain. *Analytical Chemistry*, 60(13), 769A-793A. <https://doi.org/10.1021/ac00164a718>

- Wisniewski, N., & Reichert, M. (2000). Methods for reducing biosensor membrane biofouling. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 18(3), 197-219. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(99\)00148-4](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(99)00148-4)
- Yang, Y., Noviana, E., Nguyen, M. P., Geiss, B. J., Dandy, D. S., & Henry, C. S. (2017). Paper-Based Microfluidic Devices : Emerging Themes and Applications. *Analytical Chemistry*, 89(1), 71-91. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b04581>
- Yeragani, V. K., Tancer, M., Chokka, P., & Baker, G. B. (2010). Arvid Carlsson, and the story of dopamine. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1), 87-88. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58907>