

Électrochimie analytique : potentiels et limitations

Jean-Michel Kauffmann

- Résumé** Toutes les techniques d'analyse connaissent depuis ces dix dernières années des progrès particulièrement marqués et l'électrochimie analytique n'est pas en reste. Le caractère particulier des phénomènes à l'interface électrode-solution et la diversité des approches électrochimiques autorisent un vaste champ d'applications. Les méthodes potentiométriques, conductimétriques, voltampérométriques et ampérométriques sont brièvement abordées dans cet article avec un œil critique du point de vue des performances des outils analytiques développés et des domaines d'applications.
- Mots-clés** **Électrochimie analytique, capteurs.**
- Abstract** **Analytical electrochemistry: potentials and limitations**
Analytical techniques are all facing major progress these last ten years and electroanalysis is also involved in this trend. The unique characteristics of the phenomenon occurring at the electrode-solution interface along with the variety of electrochemical methods allow for a broad spectrum of applications. Potentiometric, conductimetric, voltamperometric and amperometric methods are briefly reviewed with a critical view in terms of performances of the developed instrumentation and of application domains.
- Keywords** **Electroanalytical chemistry, sensors.**

L'éventail de l'instrumentation en analyse chimique s'étoffe d'année en année. Les techniques reposent sur des fondements théoriques distincts, ce qui implique une bonne formation théorique et pratique en sciences analytiques afin de pouvoir effectuer le bon choix pour l'application envisagée. Les méthodes d'analyse exploitant l'interaction onde électromagnétique-matière au niveau moléculaire ou au niveau atomique ont considérablement progressé sur le plan technologique au cours de ces quinze dernières années. L'apport de l'informatique n'est pas étranger à ce constat. Aujourd'hui, le tracé spectral et ses perturbations, aussi faibles soient-elles, peuvent être étudiés de manière fine et l'interprétation des données est facilitée moyennant la mise en œuvre d'une approche chimiométrique exploitant des outils mathématiques et statistiques adaptés. La spectrométrie de masse occupe une place grandissante et incontournable dans la panoplie des outils de mesure en chimie analytique. Couplée ou non aux techniques de séparation en phase gazeuse ou liquide, elle connaît un succès considérable pour des applications dans des domaines aussi variés que la microbiologie, la biologie médicale, l'agroalimentaire et la chimie environnementale. La technique d'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) est également en plein essor. Elle trouve actuellement des applications intéressantes, couplée ou non à la chromatographie liquide, pour l'analyse du profil métabolique d'échantillons biologiques.

Dans ce foisonnement d'appareillages performants, il convient bien évidemment de citer l'électrochimie analytique qui bénéficie aussi des progrès technologiques et qui occupe une place universelle dans l'arsenal instrumental. Quel laboratoire, quel procédé industriel n'effectuent pas une mesure de pH, de pO₂ ou de conductivité. La mise en œuvre d'une méthode électroanalytique est un choix raisonné. Celui-ci doit reposer sur le constat que l'appareillage sélectionné autorise des mesures

performantes et éventuellement difficiles voire impossibles à réaliser au moyen des méthodologies analytiques précédemment énumérées. À cela peut s'ajouter un aspect de contrainte budgétaire selon les circonstances locales.

Potentiométrie

Les mesures électrochimiques à courant « nul » ont véritablement connu leur essor, il y a plus de 70 ans, grâce au développement de l'électrode indicatrice de verre sélective au proton. Actuellement, mis à part quelques succès rencontrés au moyen des transistors à effet de champ sensibles aux ions (Sentron, Pays-Bas⁽¹⁾), les performances de l'électrode de verre sont toujours inégales en termes de sélectivité, sensibilité et stabilité. D'autres électrodes sélectives aux ions (ISE) ont été développées et sont commercialement disponibles, dont les plus populaires sont les électrodes sélectives aux ions fluorure, potassium, magnésium et calcium.

Les recherches actuelles s'orientent vers la production d'électrodes miniaturisées à contact solide qui exploitent les propriétés intéressantes des nanoparticules (or, platine, graphène...) comme sous-couche conductrice [1]. Une autre tendance consiste à utiliser un ensemble de différentes ISE. Le concept de langue électronique utilise un réseau d'ISE avec un dispositif intégré dont les signaux non spécifiques sont convertis, par une approche chimiométrique, en un signal exploitable spécifique d'un analyte ou d'un ensemble d'analytes dans un milieu complexe [2]. À titre d'exemple, un ensemble de 21 ISE différentes a permis de différencier un panel de plusieurs échantillons de bière [3]. Les ISE fournissent des informations uniques quant à l'activité des ions en solutions, les mesures ne sont pas affectées par la turbidité de l'échantillon, ni par la lumière environnante. Elles autorisent des mesures directes sans traitement de l'échantillon

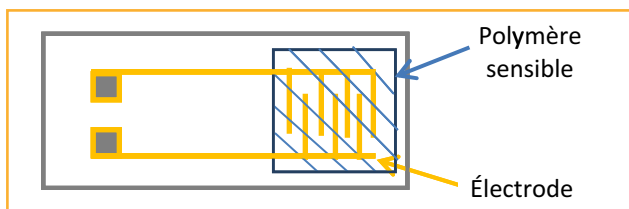


Figure 1 - Schéma type d'une sonde électrochimique avec deux électrodes inter-digitées couvertes d'un film de polymère sensible (rectangle hachuré).

(sans réactifs), en ligne (par exemple dans des bioréacteurs, lors de tests de dissolution etc.), dans des microenvironnements (culture cellulaire [4]) ou de manière décentralisée en analyse biomédicale avec des appareils portables (i-STAT[®], Abbott, E.-U.). Moyennant une bonne maîtrise des paramètres qui peuvent affecter les résultats (stabilité de l'électrode de référence, vieillissement de la membrane sélective), les ISE permettent de réaliser des mesures avec une très bonne fiabilité. La littérature scientifique foisonne de publications en rapport avec le développement d'électrodes sélectives pour la détermination de composés organiques d'intérêt pharmacologique. Ces électrodes possèdent quasi toutes une membrane sélective en PVC plastifié renfermant une paire ionique formée entre la substance médicamenteuse considérée et un contre-ion inorganique (phosphotungstate, tétraphénylborate...), certaines renferment uniquement un composé macrocyclique [5]. De nombreuses ISE ont été décrites pour des mesures directes de principes actifs en solution ou de manière plus originale, pour une détection potentiométrique couplée à la chromatographie liquide ou l'électrophorèse capillaire [6]. Le développement commercial de ces électrodes se heurte à des problèmes de robustesse de la membrane sélective et d'une dérive du signal, mais quelques succès intéressants ont été enregistrés (Octens bvba, Edegem, Belgique) [6].

Conductimétrie

La mise en œuvre de détecteurs basés sur une mesure de variation de conductance entre deux électrodes est une approche judicieuse en analyse chromatographique à échange d'ion et en électrophorèse capillaire. L'innovation liée à l'emploi d'une colonne de neutralisation de l'éluant permet de supprimer la conductivité de celui-ci sans toutefois affecter celle de l'analyte. Ce mode de détection est particulièrement bien adapté pour la détermination d'espèces ioniques qui n'absorbent pas dans l'UV et de nombreuses applications sont possibles dans le domaine pharmaceutique et en analyses environnementales et agroalimentaires [7].

La méthode conductimétrique est également exploitée sous forme de configuration multicapteurs dans des dispositifs uniques par leur conception et qualifiés de « nez électronique ». Ceux-ci comprennent un réseau de plusieurs électrodes éventuellement inter-digitées, c'est-à-dire constituées de deux filaments d'électrodes en forme de peignes qui s'entrecroisent (figure 1). Les électrodes sont à base d'oxydes métalliques, de platine recouvert de polymère conducteur (polypyrrole, polythiophène) ou mieux, de nanotubes de carbone. Une variation de conductance se produit au contact de substances volatiles. Ces détecteurs peuvent être couplés à la chromatographie gazeuse ou utilisés tels quels dans des dispositifs portables pour l'analyse de vapeurs. Ils permettent la détection d'explosifs, de pesticides ou de suspecter des tumeurs cancéreuses [8]. Ils sont aussi très utilisés dans les secteurs de l'alimentation et des produits cosmétiques. Des mesures de variation de conductivité peuvent également être exploitées, par exemple dans le cas de biocapteurs qui détectent de légères modifications à l'interface électrode-solution suite à une réaction enzymatique [9].

Tableau - Parallélisme entre enregistrement UV-vis et tracé voltampérométrique.

Voltampérométrie	Spectrophotométrie UV-vis
Électrophore	Chromophore
Voltampérogramme (I/E)	Spectre (Abs/λ)
Potentiel (E)	Longueur d'onde (λ)
Domaine des potentiels	Domaine spectral

Voltampérométrie

Les méthodes voltampérométriques reposent sur un processus réactionnel hétérogène correspondant à une microélectrolyse à l'interface électrode-solution. Le courant faradaïque (transfert d'électrons) à l'électrode de travail est enregistré en fonction du potentiel appliqué par rapport à une électrode de référence. Il est intéressant de noter qu'un parallélisme existe entre spectre UV-visible et courbe voltampérométrique. Dans les deux cas, le tracé est exploitable du point de vue qualitatif et quantitatif (voir tableau). La voltampérométrie présente un caractère sélectif par le potentiel de pic correspondant à l'électroactivité de l'analyte (oxydation ou réduction) et quantitatif par l'intensité du courant de pic qui est directement proportionnelle à la concentration de l'espèce électroactive.

En analyse voltampérométrique, les résultats sont étroitement liés à la qualité et à la reproductibilité de la surface de l'électrode. Les méthodes voltampérométriques ont été centrées durant plus de 50 ans sur la technique polarographique qui exploite les propriétés intéressantes de l'électrode à goutte de mercure tombante ou pendante. Très performante en mode voltampérométrique par redissolution anodique pour la détermination sélective et hautement sensible de cations métalliques, l'électrode à base de mercure est maintenant délaissée au profit des électrodes solides. En platine, en or, en carbone graphitique ou vitreux ou composite graphite-carbone, graphite-téflon, etc., les électrodes solides ont bénéficié des mêmes innovations que celles observées en polarographie. Le balayage en potentiel peut être réalisé selon différents trains d'ondes comme en voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV) ou en voltampérométrie par onde carrée (SWV). Ces variantes permettent d'améliorer la sélectivité et la sensibilité des mesures.

La littérature foisonne de travaux au niveau académique illustrant le potentiel des méthodes voltampérométriques pour des mesures rapides, sélectives, sensibles et à moindre frais. Il convient de modérer cet enthousiasme car, tout comme pour la spectroscopie UV-vis, la sélectivité et la sensibilité sont rarement rencontrées lors de l'analyse d'échantillons complexes. De plus, la mise en œuvre d'une électrode solide nécessite généralement un nettoyage mécanique ou électrochimique de la surface de l'électrode entre chaque tracé afin d'observer des voltampérogrammes reproductibles. Cette étape constitue un inconvénient majeur sur le plan pratique et peut expliquer le faible enthousiasme porté à ces techniques en analyse de routine.

Les techniques électrochimiques possèdent néanmoins un ensemble de caractéristiques uniques et attrayantes qui sont liées à leur particularité. Elles autorisent par exemple (i) l'étude de processus redox aux interfaces et l'étude de l'influence de paramètres physico-chimiques sur ces processus ; (ii) la génération électrochimique d'espèces luminescentes, ce qui a conduit au développement de tests immunologiques très bien adaptés en biologie clinique (Roche Diagnostics, Elecsys[®]) ; (iii) de mimer par voie électro-oxydative ou réductive certains processus de biotransformation de xénobiotiques [10]. Cette dernière approche consiste à coupler une cellule électrochimique et un spectromètre de masse en ligne [11] ou hors ligne [12] pour

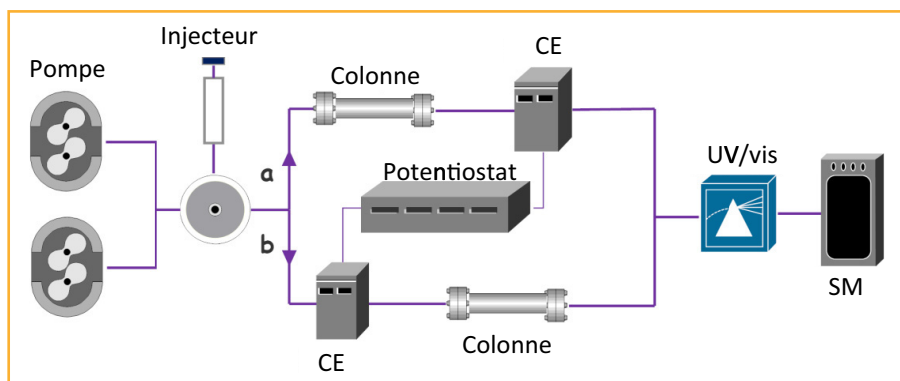


Figure 2 - Montage en chromatographie liquide (CL) avec générateur électrochimique (EC) et spectromètre de masse (SM) (voie a) et CE/CL/SM (route b), comprenant également un détecteur UV/vis pré-SM (d'après [30]).

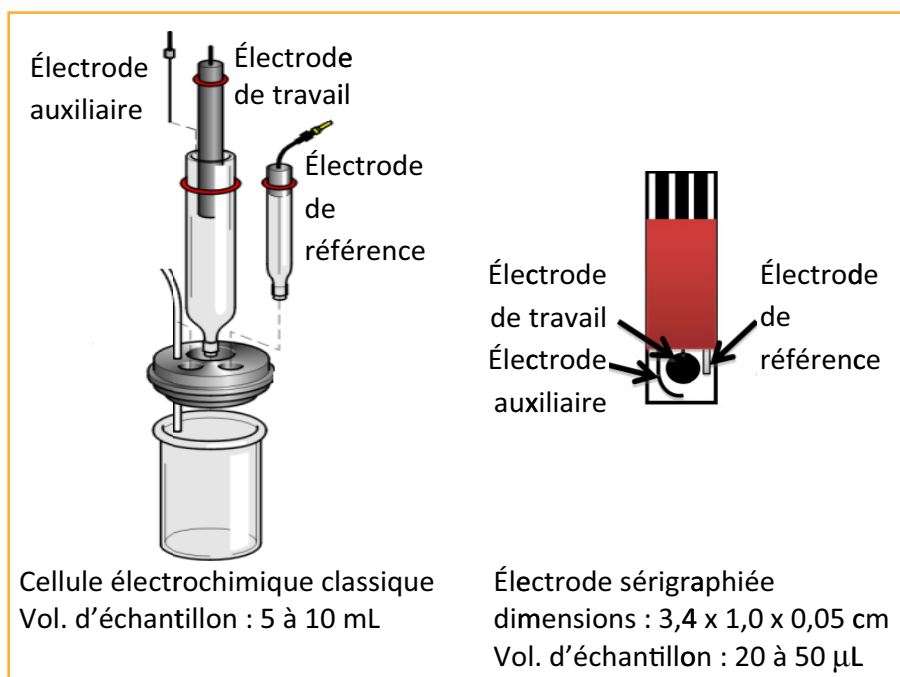


Figure 3 - Illustration comparative entre une cellule électrochimique classique à trois électrodes et une électrode sérigraphiée à trois électrodes « tout en un ».

l'identification des produits de la réaction électrochimique (figure 2). Cette stratégie permet par exemple d'établir un parallélisme entre les processus de métabolisation phases I et II et la réactivité électrochimique de molécules à potentialité thérapeutique [10-12], informations pouvant être utiles en amont en recherche pharmaceutique.

L'avènement, au début des années 1990, de languettes sérigraphiées comprenant les trois électrodes rassemblées sur un même support en céramique ou en plastique ainsi que le développement de mini-potentiostats ont considérablement relancé l'intérêt de la mise en œuvre des techniques électroanalytiques [13]. L'électrode de travail peut être à base d'un composite carbone-liant organique, carbone-métal-liant organique ou métal-liant organique. Ces languettes sont aisément produites à grande échelle avec un bon niveau de répétabilité de surface (coefficient de variation inférieur à 5 %) (figure 3).

En plus du format « tout en un », les avantages des électrodes sérigraphiées sont multiples : configuration plane ; volume de l'échantillon de l'ordre de 50 µL ; surface facilement modifiable ; dispositif à usage unique : pas d'effet de mémoire ; aucun traitement manuel de la surface n'est nécessaire ; applicable à la fois

aux composés inorganiques et organiques ; adaptable comme détecteur ampérométrique en mode hydrodynamique.

Ces caractéristiques devraient relancer l'intérêt pour les méthodes voltampérométriques tant dans les laboratoires d'analyse que pour les analyses sur site, par exemple pour la détermination de métaux lourds ou de polluants organiques dans le domaine agro-alimentaire et le contrôle environnemental. Dans le secteur médical, les électrodes miniaturisées peuvent convenir pour un suivi thérapeutique au chevet du patient. Les recherches sont en cours dans l'espoir d'une commercialisation de dispositifs fiables, aisés à mettre en œuvre et à bas prix. En termes de coût, de nouveaux procédés exploitent la technologie des imprimantes à jet d'encre pour la réalisation de languettes d'électrodes « tout en un » sur support papier. La composition des encres conductrices peut être adaptée à souhait. Les encres composites peuvent être à base de nanotubes de carbone ou de graphène ; elles peuvent également être mélangées avec des nanoparticules métalliques d'or, de platine ou d'argent, afin d'augmenter la sensibilité des mesures [14] (figure 4).

Ampérométrie

Cette technique est une variante simplifiée de la précédente ; elle consiste à mesurer un courant d'électrolyse à potentiel constant. Les électrodes décrites précédemment conviennent également ici, avec l'avantage que la composante capacitive du courant mesuré est fortement réduite par rapport au courant faradique, ce qui permet un gain considérable en sensibilité. La détection ampérométrique a vu naître sa popularité au début des années 1960 en analyses médicales et environnementales pour la détermination de l'oxygène dissous. L'électrode de travail en platine est recouverte d'une fine membrane perm-sélective au dioxygène et détecte par électroréduction la teneur en oxygène dissous (électrode dite de

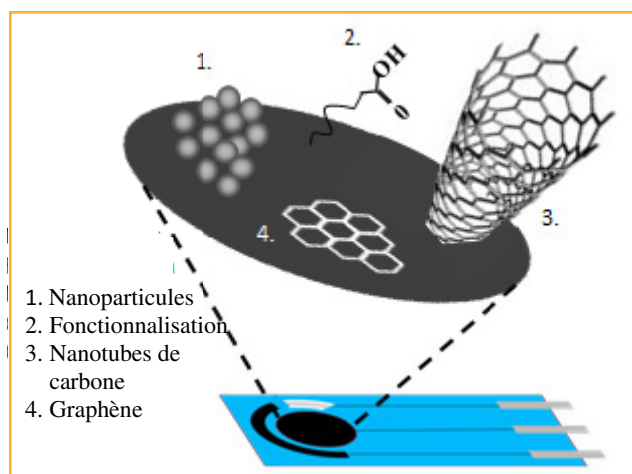


Figure 4 - Illustration d'une électrode sérigraphiée en carbone et du choix de matériaux de structuration en surface : nanoparticules (Au, Pt, Bi), nanotube de carbone, graphène, graphite fonctionnalisé (d'après [31]).

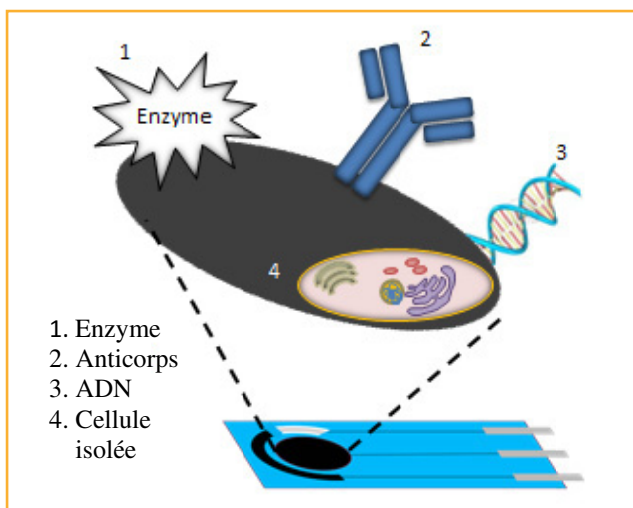


Figure 5 - Illustration d'une électrode sérigraphiée en carbone et du choix de composants biologiques pour modification de surface (d'après [31]).

Clark). L'ampérométrie est également très exploitée en mode hydrodynamique dans des détecteurs couplés à la chromatographie liquide ou l'électrophorèse capillaire [15]. Le matériau de choix est généralement le carbone vitreux, mais une électrode à base de diamant dopé au bore peut également convenir [16]. Celle-ci autorise l'application de potentiels positifs plus élevés que sur carbone vitreux et les phénomènes d'adsorption sont moindres.

La détection ampérométrique sur électrode d'argent convient pour des mesures plus sélectives en raison de la réactivité de l'argent vis-à-vis des ions halogénures, du cyanure et des anions sulfite et sulfure. Il a été démontré récemment qu'un détecteur ampérométrique avec électrode d'argent convient en chromatographie liquide pour la détermination de composés organiques à fonction thiol comme le glutathion, l'homocystéine, la cystéine et l'acétylcystéine dans des échantillons complexes tels que le vin blanc. Par son caractère sélectif, le chromatogramme comporte une « empreinte thiol », ce qui a permis de définir un nouveau critère chimique pour le vin blanc, à savoir la « capacité équivalente en glutathion » [17].

La miniaturisation d'une électrode solide autorise son positionnement dans des endroits confinés, comme par exemple à la sortie d'un capillaire en silice fondue [18], dans des tissus ou à proximité de cellules isolées pour le suivi par ampérométrie de phénomènes d'exocytose avec une excellente résolution spatiotemporelle [19].

Ampérométrie pulsée (PAD)

Les molécules aliphatiques à fonction polyol sont très difficiles à analyser en solution par les méthodes spectroscopiques classiques (manque de sensibilité). Elles sont très réactives en électro-oxydation sur l'or mais l'électrode subit une passivation rapide de sa surface. Cet inconvénient a été résolu en appliquant un nettoyage électrochimique continu de la surface d'or. Le mode de détection consiste à imposer un train d'ondes pulsées en mode oxydatif pour la mesure puis en mode oxydatif poussé pour désorber le produit, suivi d'une réduction afin de régénérer la surface d'or. La détection PAD couplée à la chromatographie ionique est une technique de référence décrite dans la pharmacopée européenne pour les essais d'antibiotiques aminosides. Elle convient pour la détermination d'une variété de glucides et de glucosides, mais elle est également adaptée pour les acides aminés et les espèces soufrées [15, 20].

Électrodes modifiées

La possibilité de retenir, physiquement ou chimiquement, au proche contact d'une électrode solide un (bio)catalyseur, un polymère ou toute structure moléculaire permettant de conférer à l'électrode de mesure une sélectivité et/ou une sensibilité accrues est une stratégie très fréquemment employée en électroanalyse. Un succès majeur fut rencontré suite à la confection, par Leland Clark en 1962, d'une électrode sélective au glucose préparée à partir d'une électrode à oxygène et l'enzyme glucose oxydase pour la détermination du glucose sérique [21]. Les premiers dispositifs commerciaux exploitant l'idée de Clark, et qualifiés actuellement de biocapteurs, sont apparus en 1975 aux États-Unis grâce à la firme Yellow Springs Instruments (YSI Inc.). Cette société est toujours en activité et propose des biocapteurs ampérométriques à enzyme immobilisée (des oxydases) tels que le YSI 2300 STAT pour le dosage du glucose et du lactate dans le sang ou dans les milieux de culture et le YSI 2900 M pour la mesure en ligne de la teneur en glucose, glutamine, glutamate ou du lactate dans un bioréacteur.

De nombreuses électrodes modifiées ont été décrites dans la littérature ; toutefois, à notre connaissance, à l'exception de l'électrode de Clark et des électrodes modifiées à base d'un composé biologique (biocapteurs), elles ne connaissent pas (encore) de succès commercial.

Les biocapteurs (« biosensors » en anglais) sont des outils de mesure de petite taille qui associent de manière intégrée un composant biologique (enzyme, anticorps, cellule végétale ou animale, fragment d'ADN, oligonucléotide...) et un transducteur physique (électrode, fibre optique, quartz piézoélectrique...) [22]. Ce dispositif original et unique dans sa conception permet l'analyse d'une grande variété de molécules d'intérêt biomédical. En effet, la reconnaissance sélective de l'espèce à analyser est assurée par l'élément biologique et le proche contact de celui-ci avec le transducteur physique autorise une sensibilité élevée. Les biocapteurs conviennent tant pour le suivi des (bio)procédés que pour le contrôle de certains paramètres physiologiques et pharmacologiques. Des enzymes (tyrosinase, acétylcholine estérase, peroxydase...) ou des anticorps spécifiques de certains biomarqueurs (PSA, ferritine, troponine...) sont généralement utilisés pour la fabrication de biocapteurs (figure 5).

Il faudra attendre 1987 pour voir apparaître sur le marché un biocapteur portable de la taille d'un stylo comprenant un minipotentiostat pouvant accueillir une languette de mesure à usage unique (électrodes sérigraphiées) pour le dosage du glucose sanguin. Ce biocapteur ampérométrique, dit de seconde génération, a véritablement révolutionné l'approche technologique des biocapteurs électrochimiques et a ouvert la voie du développement d'outils de mesures miniaturisés fiables pour le contrôle personnel (« point of care », POC) utilisables au niveau clinique ou de manière décentralisée. Ce nouveau modèle de biocapteur POC pour le glucose a été progressivement amélioré au cours du temps ; les critères de qualité et les procédures de validation ont été spécifiés mais des erreurs de mesure sont toujours possibles selon le taux d'hématocrite ou en présence de certains médicaments (paracétamol), de vitamine C, de maltose, de galactose, d'icodextrine (Extraneal®) qui interfèrent lors de la mesure. Des biocapteurs miniaturisés implantés en sous-cutané pour le suivi du glucose ont également connu un progrès considérable et sont actuellement proposés pour le suivi en continu du glucose. Ils sont opérationnels durant une semaine et sont renouvelables (Enlite™, Medtronic ; Dexcom G4® Platinum, Dexcom Inc., E.-U.). D'autres biocapteurs ampérométriques sont intégrés dans des dispositifs miniaturisés sous forme de cassette à usage unique (STAT®, Abbott, E.-U. ; GRAVI™-Chip, DiagnoSwiss Monthey, Suisse) [23-24].

Le succès commercial des biocapteurs au glucose est à mettre en rapport avec le fructueux marché du suivi de la glycémie

avec 5 % de diabétiques dans les pays industrialisés ou en voie d'industrialisation. Outre le marché potentiel, il convient aussi de mentionner le fait que les teneurs en glucose sanguin sont très élevées (10-200 mM, voire plus) et que les enzymes immobilisées (glucose oxydase ou glucose déshydrogénase) sont aisément disponibles et sont très stables. À l'heure actuelle, la majorité des publications portent sur le développement de biocapteurs électrochimiques qui exploitent l'ampérométrie, la conductimétrie ou la spectroscopie d'impédance.

Depuis 1995 et grâce à l'avènement des biopuces à ADN à lecture optique, de nombreux travaux ont été consacrés au développement de biocapteurs à base de fragments d'ADN (simple ou double brin) fixés sur des supports d'électrode. L'objectif recherché est de reconnaître des acides nucléiques spécifiques, tels que l'ADN, afin de détecter des maladies génétiques ou d'identifier des virus ou des bactéries dans des milieux biologiques ou dans des échantillons issus de l'environnement [22]. Plusieurs prototypes intéressants ont été décrits mais leur commercialisation ne connaît pas encore le succès escompté. Les recherches actuelles dans le domaine des biocapteurs sont focalisées sur l'incorporation de nanomatériaux (nanotubes de carbone, nanoparticules d'or etc.) au sein même de « l'architecture » de surface du biocapteur pour espérer une amplification du signal [25]. Des recherches visent également à fixer sur le transducteur de nouvelles « biomolécules ». Des oligonucléotides de synthèse produits « à la carte » sont actuellement à l'étude pour la conception de biocapteurs électrochimiques d'affinité. Ces oligonucléotides qualifiés d'« aptamères » ont en effet des propriétés de reconnaissance spécifique à l'instar d'un anticorps. Très récemment, en Californie, une équipe multidisciplinaire a fixé des « aptamères » sur des microélectrodes dans un dispositif microfluidique particulièrement ingénieux pour le suivi thérapeutique en temps réel, au chevet du patient, de certains médicaments à marge thérapeutique étroite [26]. La mise en œuvre de « nanobodies », c'est-à-dire des fragments d'anticorps à chaînes lourdes, comme éléments de capture retenus à la surface d'une électrode pourrait à l'avenir s'avérer être particulièrement attractif en raison des propriétés intéressantes de ces biocomposés : grande stabilité, bonne solubilité, petite taille [27]. Des innovations sont également en vue dans les techniques de fabrication de systèmes microfluidiques [28] et des microélectrodes au moyen d'une imprimante à jet d'encre [29].

Cette courte revue de la littérature, forcément incomplète, illustre en partie et selon le point de vue de l'auteur quelques caractéristiques et potentialités bien adaptées aux méthodes électroanalytiques dans le contexte général des sciences analytiques.

Note et références

- (1) www.sentron.nl
 [1] Yin T., Pan D., Qin W., All-solid-state polymeric membrane ion-selective miniaturized electrodes based on a nanoporous gold film as solid contact, *Anal. Chem.*, **2014**, *86*(22), p. 11038.
 [2] del Valle M., Sensor arrays and electronic tongue systems, *Int. J. Electrochem.*, **2011**, *2012*, p. 1.
 [3] Cetó X., Gutiérrez-Capitán M., Calvo D., del Valle M., Beer classification by means of a potentiometric electronic tongue, *Food Chem.*, **2013**, *141*, p. 2533.
 [4] Guenat O.T. et al., Development of an array of ion-selective microelectrodes aimed for the monitoring of extracellular ionic activities, *Anal. Chem.*, **2006**, *78*(21), p. 7453.
 [5] Singhal B., Drug analysis: a perspective of potentiometric sensors, *World J. Chem.*, **2011**, *6*(2), p. 59.
 [6] Nagels L. et al., Molecular interaction sensors: a new type of detector for separation methods, *LC GC Europe*, **2007**, *20*, p. 558.

- [7] Jackson P.E., *Ion Chromatography in Environmental Analysis*, R.A. Meyers (ed.), John Wiley & Sons, **2000**, p. 2779.
 [8] Westenbrink E. et al., Development and application of a new electronic nose instrument for the detection of colorectal cancer, *Biosens. Bioelectron.*, **2015**, *67*, p. 733.
 [9] Saiapina O.Y. et al., Conductometric enzyme biosensors based on natural zeolite clinoptilolite for urea determination, *Mater. Sci. Eng. C*, **2011**, *31*, p. 1490.
 [10] Faber H., Vogel M., Karst U., Electrochemistry/mass spectrometry as a tool in metabolism studies: a review, *Anal. Chim. Acta*, **2014**, *834*, p. 9.
 [11] Blankert B., Hayen H., van Leeuwen S.M., Karst U., Bodoki E., Lotrean S., Sandulescu R., Mora Diez N., Dominguez O., Arcos J., Kauffmann J.-M., Electrochemical, chemical and enzymatic oxidations of phenothiazines, *Electroanalysis*, **2005**, *17*, p. 1501.
 [12] Kauffmann J.-M., Van Antwerpen P., Sarakbi A., Feier S., Tarik S., Aydogmus Z., Utility of screen printed electrodes for in vitro metabolic stability assays: application to acetaminophen and its thioconjugates, *Electroanalysis*, **2011**, *23*, p. 2643.
 [13] Hayat A., Marty J.-L., Disposable screen printed electrochemical sensors: tools for environmental monitoring, *Sensors*, **2014**, *14*, p. 10432.
 [14] Maattanen A. et al., A low-cost paper-based ink-jet printed platform for electrochemical analyses, *Sens. Actuators B*, **2013**, *177*, p. 153.
 [15] *Electrochemical Detection in HPLC. Analysis of Drugs and Poisons*, R.J. Flanagan, D. Perrett, R. Whelpton (eds), RSC Chromatography Monographs, Cambridge, **2005**.
 [16] Mahé E., Devilliers D., Dardoize F., Boron doped diamond microelectrodes arrays for electrochemical detection in HPLC, *Talanta*, **2015**, *132*, p. 641.
 [17] Sarakbi A., Kauffmann J.-M., A new chemical criteria for white wine: the glutathione equivalent capacity, *Food Chem.*, **2014**, *153*, p. 321.
 [18] Cvacka J. et al., Boron-doped diamond microelectrodes for use in capillary electrophoresis with electrochemical detection, *Anal. Chem.*, **2003**, *75*(11), p. 2678.
 [19] Meunier A. et al., Amperometric detection of vesicular exocytosis from BON cells at carbon fiber microelectrodes, *Electrochim. Acta*, **2014**, *126*, p. 74.
 [20] Fedorowski J., LaCourse W.R., A review of pulsed electrochemical detection following liquid chromatography and capillary electrophoresis, *Anal. Chim. Acta*, **2015**, *861*, p. 1.
 [21] Heineman W.R., Hensen W.B., Obituary Leland C. Clark Jr. (1918-2005), *Biosens. Bioelectron.*, **2006**, *21*, p. 1403.
 [22] Turner A.P.F., Biosensors: sense and sensibility, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 3184.
 [23] Chin C.D., Linder V., Sia S.K., Commercialization of microfluidic point-of-care diagnostic devices, *Lab Chip*, **2012**, *12*, p. 2118.
 [24] Rossier J.S. et al., GRAVI: robotized microfluidics for fast and automated immunoassays in low volume, *J. Lab. Automat.*, **2008**, *13*, p. 322.
 [25] Holzinger M., Le Goff A., Cosnier S., Nanomaterials for biosensing applications: a review, *Front. Chem.*, **2014**, *2*, p. 63.
 [26] Ferguson B.S. et al., Real-time, aptamer-based tracking of circulating therapeutic agents in living animals, *Sci. Transl. Med.*, **2013**, *5*(213), p. 213ra165.
 [27] Patris S., De Pauw P., Vandeput M., Huet J., Van Antwerpen P., Muyldermans S., Kauffmann J.-M., Nanoimmunoassay onto a screen printed electrode for HER2 breast cancer biomarker determination, *Talanta*, **2014**, *130*, p. 164.
 [28] Erkal J. et al., 3D printed microfluidic devices with integrated versatile and reusable electrodes, *Lab Chip*, **2014**, *14*, p. 2023.
 [29] Lesch A. et al., Inkjet printed nanohydrogel coated carbon nanotubes electrodes for matrix independent sensing, *Anal. Chem.*, **2015**, *87*, p. 1026.
 [30] Karst U., Electrochemistry/mass spectrometry (EC/MS): a new tool to study drug metabolism and reaction mechanisms, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 2476.
 [31] Patris S., Développement d'immunoessais associés aux électrodes sériographiées : des particules superparamagnétiques aux nanobodies. Thèse de doctorat, Université libre de Bruxelles, **2014**.



Jean-Michel Kauffmann

est professeur à la Faculté de Pharmacie, Université libre de Bruxelles*.

* Laboratoire d'Analyse instrumentale et de Bioélectrochimie, Faculté de Pharmacie, Université libre de Bruxelles, Campus Plaine, CP 205/6, B-1050 Bruxelles.
 Courriel : jkmauf@ulb.ac.be