



SOUTENANCE DE THÈSE



Development of a Fluorescent "Medical Tattoo"
Integrated within Dissolvable Microneedles for
Contactless Biomarker Monitoring

Shihao Pei

Vendredi 17 juillet 2026 à 9 h 30 au local S1-139 du pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Présidente-rapporteuse : Valérie Gaëlle Roullin	Membre du jury : François-Xavier Lacasse
Directeur : Davide Brambilla	Examineur externe : Yogeshvar N. Kalia
Représentant des ESP : À venir	

RÉSUMÉ

Dans le cadre de la médecine de précision, la capacité à surveiller les biomarqueurs avec une haute résolution temporelle est aussi vitale que le traitement lui-même. Cependant, le suivi conventionnel repose sur l'échantillonnage sanguin invasif, lequel souffre d'une faible observance des patients et d'une forte dépendance aux infrastructures cliniques centralisées — des limitations qui ont été largement mises en évidence lors de l'ère post-pandémique. Par conséquent, il existe une demande urgente pour des plateformes peu invasives, centrées sur le patient, permettant un auto-suivi décentralisé.

Pour combler le besoin entre la commodité non invasive et la précision invasive, les microaiguilles (MA) se sont imposées comme un vecteur de diagnostic transformateur. En interagissant avec le liquide interstitiel (LIS) — un biofluide qui reflète la composition biochimique du sang — les MA exploitent des projections à l'échelle micrométrique pour percer la couche cornée sans stimuler les nerfs nociceptifs profonds. Cependant, bien que les MA électrochimiques commerciales aient été les pionnières du suivi continu, elles restent limitées par la nécessité de porter un matériel encombrant et par l'instabilité du signal lors des mouvements physiques (**Chapitre 1**).

Pour lever ces contraintes, cette thèse propose une approche diagnostique peu invasive et sans contact, utilisant un biosenseur de fluorescence ratiométrique chargé dans des microaiguilles dissolvables. La réalisation d'un tel système, conçu de manière rationnelle, nécessite toutefois une bibliothèque diversifiée de fluorophores fonctionnalisés avec des groupes réactifs ajustables pour une conjugaison covalente site-spécifique aux enzymes. Pour surmonter les limites de la synthèse traditionnelle des cyanines, qui nécessite généralement 24 heures de reflux et offre une pureté inconsistante, nous avons développé une méthodologie assistée par micro-ondes (**Chapitre 2**). En réduisant le temps de réaction à 20–40 minutes, permettant l'optimisation rapides des dérivés de cyanine personnalisés requis pour nos études ultérieures de détection multi-biomarqueurs.

En exploitant cette boîte à outils synthétique, nous avons conçu un cadre de détection polyvalent en couplant par covalence des cyanines sensibles au pH avec diverses unités enzymatiques, notamment la glucose oxydase (GOx), la phénylalanine ammonia-lyase (PAL) et la bêta-lactamase (**Chapitre 3**). En optimisant systématiquement l'hydrophobie et la longueur spatiale du bras de liaison (linker), nous avons démontré avec succès la polyvalence de la plateforme à travers trois scénarios cliniques distincts : le suivi métabolique (glucose), le dépistage des troubles génétiques (phénylalanine) et le suivi des antibiotiques (pénicilline).

Enfin, les biosenseurs optimisés ont été intégrés dans des MA à base d'acide hyaluronique (AH), spécifiquement formulées avec une matrice à 30 % (m/v) pour équilibrer le module de Young mécanique et la préservation enzymatique (**Chapitre 4**). Le glucose a été priorisé comme cible stratégique pour notre validation in vivo en raison de sa forte abondance endogène dans la gamme millimolaire. Contrairement à de nombreux biomarqueurs cliniques situés dans les spectres micromolaires ou nanomolaires, la concentration relativement élevée de glucose offre un rapport signal/bruit robuste, augmentant significativement la probabilité de succès pour notre plateforme optique de première génération.

En utilisant cette cible métabolique favorable, nous avons démontré avec succès la formation intradermique d'un « tatouage médical » dans un modèle de rat. Bien que cette approche ait facilité l'acquisition optique en temps réel, notre analyse a mis en évidence l'impact biophysique de l'œdème localisé induit par le H₂O₂ sur la fidélité du signal — une découverte cruciale qui identifie le principal obstacle au passage des cibles à forte abondance vers des biomarqueurs de trace. Ces perspectives fournissent collectivement une feuille de route définitive pour la prochaine génération de diagnostics portables sans contact (**Chapitre 5**).

LISTE DE PUBLICATIONS DURANT LE DOCTORAT

1. Moawad, F+*; Pei, S+; Arguello, A+; Brambilla, D*, From implantable to wearable: recent advances in microfluidic platforms for precision drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2026, 235, 115906, DOI: 10.1016/j.addr.2026.115906
2. Séguy, L; Pham, D; Wang, C; Zhang, H; Mazy, D; Manivong, S; Londono, I; Léveillé, N; Liberelle, B; Garcia, A; Pei, S; Babity, S; Delvaux, M; Hassanpour, N; Sirois, P; Roullin, V; De Crescenzo, G; Brambilla, D; Lavertu, M; Couture, F; Moldovan, F; Banquy, X*, Surface-Active Dual Antagonism Eases Key Signs of Post Traumatic Arthritis, *Biomaterials*, 2026, Under review.
3. Pei, S; Dhondt, S; Babity, S; Brambilla, D*, Rational Design of a New Class of Versatile Enzyme-Based Biosensors. *Anal. Chem.* 2025, 97,6638–6650. DOI: 10.1021/acs.analchem.4c06519
4. Babity, S+; Pei, S+; Caron, J; Brambilla, D*, A Microwave-Assisted Method for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Cyanine Dyes. *J. Org. Chem.* 2025, 90,4759–4763. DOI: 10.1021/acs.joc.4c02539
5. Dhondt, S+, Delbreil, P+; Pei, S; Nadeau, C; Kadi, I; Masseau, I; Moawad, F; Banquy, X; Brambilla, D*, Metabolic microenvironment-forming porous hydrogels for the protection of phenylalanine ammonia-lyase in the intestine, *Biomaterials*, 2025, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123942.
6. Pei, S; Babity, S; Cordeiro, A; Brambilla, D*, Integrating microneedles and sensing strategies for diagnostic and monitoring applications: The state of the art. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 210 (2024) 115341, DOI: 10.1016/j.addr.2024.115341
7. Babity, S; Pei, S; Galimi, J; Lapointe, V; Brambilla, D; Couture, F*; In Situ Non-Invasive Imaging of Neutrophil Myeloperoxidase and Skin Reactive Oxygen Species in Experimental Murine Atopic Dermatitis. *Adv. Sens. Res.* 2023, 2300015, DOI: 10.1002/adsr.202300015