



HAL
open science

2024 -Antibes Juan-Les-Pins Résonateur en anneau pour la détermination de la glycémie

Z Liermann, N Corrao, T Lacrevez, O Lavastre, E Rochefeuille, T.-P Vuong,
Pascal Xavier, V Liva

► To cite this version:

Z Liermann, N Corrao, T Lacrevez, O Lavastre, E Rochefeuille, et al.. 2024 -Antibes Juan-Les-Pins Résonateur en anneau pour la détermination de la glycémie. 23èmes Journées Nationales Microondes, Jun 2024, Antibes (06), France. hal-04769781

HAL Id: hal-04769781

<https://hal.univ-grenoble-alpes.fr/hal-04769781v1>

Submitted on 6 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Résonateur en anneau pour la détermination de la glycémie

Z. Liermann¹, N. Corrao¹, T. Lacrevez¹, O. Lavastre¹, E. Rochefeuille¹, T.-P. Vuong¹, P. Xavier¹, V. Liva²

¹ IMEP-LAHC, UMR CNRS 5130, Université Grenoble Alpes, Grenoble INP, Université Savoie Mont-Blanc,
3 Parvis Louis Néel, CS 50257 - 38016 Grenoble Cedex 1

² EuramNET LLC, 954 Leonello Avenue - 94024 Los Altos (CA), USA
pascal.xavier1@grenoble-inp.fr

Résumé – Le diabète, caractérisé par un taux de sucre anormalement élevé dans le sang, nécessite de nombreuses injections quotidiennes d'insuline. Les traitements actuels de cette maladie, touchant 10% de la population mondiale, sont douloureux, pénibles et contraignants. Dans cet article, est exposée une étude de faisabilité sur la détermination non-invasive de la concentration en glucose avec un capteur micro-onde pour une surveillance de la glycémie. Les expériences ont été réalisées avec des solutions aqueuses imitant le sang. La teneur en glucose des solutions rend les mesures délicates mais l'utilisation d'un résonateur en anneau permet d'obtenir des résultats encourageants, avec une sensibilité d'environ 0,15% par mg/dL de glucose.

1. Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui touche 10 % de la population mondiale et se caractérise par une glycémie anormalement élevée due à un dysfonctionnement du pancréas.

Les traitements actuels nécessitent de multiples piqûres dans la journée pour connaître le taux de glucose et des injections d'insuline pour réguler artificiellement la glycémie en fonction de la teneur en glucides des repas. Le caractère très invasif des traitements a un impact majeur sur la vie quotidienne des personnes atteintes de diabète, car il s'agit d'une procédure douloureuse et très contraignante.

L'utilisation des micro-ondes pour des applications biomédicales a permis le développement de capteurs non invasifs, faciles à utiliser et peu coûteux.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude a été de tester la faisabilité de la détermination du niveau de glucose d'une manière non invasive en utilisant des dispositifs à micro-ondes existants.

Différentes méthodes de mesure par micro-ondes basées sur des techniques de transmission, de réflexion et de résonance ont été testées et comparées, en espérant rivaliser avec la fiabilité de la surveillance enzymatique de la glycémie actuellement présente sur le marché. Cette étude a permis de constater que les capteurs de glycémie non invasifs utilisant des résonateurs en anneau sont les plus performants.

Ce résumé montre les résultats obtenus pour le résonateur en anneau que nous avons mis au point et dresse quelques perspectives.

2. Etat de l'art

Le taux de glucose sanguin est strictement régulé dans l'organisme par le processus d'homéostasie afin de le maintenir entre 80 et 100 mg/dL. Cette fourchette correspond aux valeurs normo-glycémiques. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'hyperglycémie se caractérise par un taux de glucose anormalement élevé correspondant à un niveau supérieur à 120 mg/dL. Elle est considérée comme l'état le plus dangereux pour les patients diabétiques car elle entraîne de graves complications, telles que des lésions nerveuses, des maladies cardiovasculaires, des problèmes de pieds et des maladies oculaires.

De nos jours, plusieurs techniques permettent de connaître le taux de glucose dans le sang. La plus classique et la plus utilisée dans les structures de santé est la prise de sang. Grâce aux recherches sur le diabète, il est apparu judicieux de développer des capteurs permettant d'effectuer plusieurs mesures par jour afin de pouvoir ajuster la quantité d'insuline nécessaire, en fonction du contenu des repas. Ainsi, le premier dispositif de mesure du glucose en continu approuvé pour l'homme date de la fin des années 1990 [1].

Parmi les dispositifs sur le marché, tous nécessitent une petite quantité (gouttelette) de prélèvement sanguin, entraînant douleur, inconfort et perte de sensibilité au bout des doigts en raison de la réalisation de glycémies capillaires répétées [2].

La fabrication d'un dispositif non invasif pose de nombreux défis puisqu'il est impossible d'être en contact direct avec le sang. Le sang est un milieu très complexe, constitué d'une multitude de composants dont les principaux sont les globules rouges, les globules blancs et le plasma. De plus, il a été prouvé qu'il existe une différence de teneur en glucose entre le sang et le liquide interstitiel [3]. Le pourcentage de glucose est un paramètre qui change continuellement et qui est réparti différemment selon l'épaisseur, la composition, l'élasticité et la tolérance des différentes couches de la peau d'une personne à l'autre, ce qui rend difficile la réalisation d'un contrôle universel.

Récemment, les capteurs à micro-ondes ont été considérés comme une technique prometteuse pour la surveillance de la glycémie en raison du temps de réponse rapide de la technologie, mais aussi de la miniaturisation du système électronique impliqué et du rapport coût-efficacité.

Le principe de fonctionnement de la plupart des capteurs est basé sur la détection de la variation des propriétés diélectriques pour différentes concentrations de glucose. Dans [4], Potelon et al. utilisent une sonde diélectrique pour caractériser une solution aqueuse contenant du glucose à différentes concentrations entre 100 MHz et 50 GHz et montrent que le taux de glucose a un effet sur la permittivité électrique relative des solutions et du sang humain. Ces observations ont également été faites par Salim et al. qui constatent des changements de propriétés diélectriques aux fréquence micro-ondes pour l'oxydoréduction glucose-glucose oxydase (GOD) [5]. Kim et al. observent une diminution du paramètre S11 lorsque la concentration en glucose augmente grâce à un résonateur diélectrique à entrefer cylindrique couplé à une ligne microruban à une fréquence de fonctionnement de 1,68GHz [6]. Selon la littérature, une augmentation de la concentration en glucose aurait un impact sur les propriétés diélectriques du milieu, comme observé dans [4] et [7]. Ainsi, comme l'indique la Figure 1, lorsque la concentration en glucose des solutions augmente, la partie réelle de la permittivité (ϵ') diminue fortement dans la gamme de 0 à 10 GHz et la partie imaginaire augmente. On notera cependant que les concentrations indiquées ici sont très grandes, en conséquence de quoi il faut s'attendre à ce que la variation de la permittivité reste faible pour des concentrations proches des valeurs normo-glycémiques.

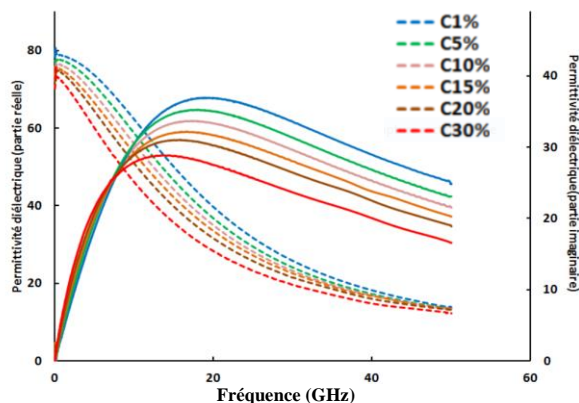


Figure 1. Variation de la permittivité complexe de solutions contenant C % de glucose dans de l'eau, partie réelle en tirets (d'après [7]).

Les dispositifs résonants à deux ports sont connus pour être plus sensibles que les dispositifs à large bande tels que les sondes coaxiales et les lignes de transmission. Cependant, ils ne permettent de caractériser un échantillon qu'à leur fréquence de résonance.

Pour un résonateur microruban en anneau de diamètre d , la permittivité relative effective $\epsilon_{r\text{ eff}}$ mesurée va changer en plaçant un échantillon sur l'anneau. Cette variation de permittivité est directement liée à la variation de la fréquence de résonance f_{res} selon la relation suivante (1) où n est le nombre d'harmoniques et c_0 la vitesse de la lumière :

$$\epsilon_{r\text{ eff}} = \left(1 + \frac{n \cdot c_0}{\pi d f_{res}}\right)^2 \quad (1)$$

Le décalage de fréquence peut donc être détecté en mesurant les paramètres S avec un analyseur de réseau vectoriel comme dans l'étude [8] (cf. Figure 2). Cependant, comme dans cette étude, le milieu liquide simulant le sang était de l'eau distillée chargée en glucose, les pertes diélectriques apportées par les sels minéraux habituels du sang étaient inexistantes, ce qui limite la validité des résultats.

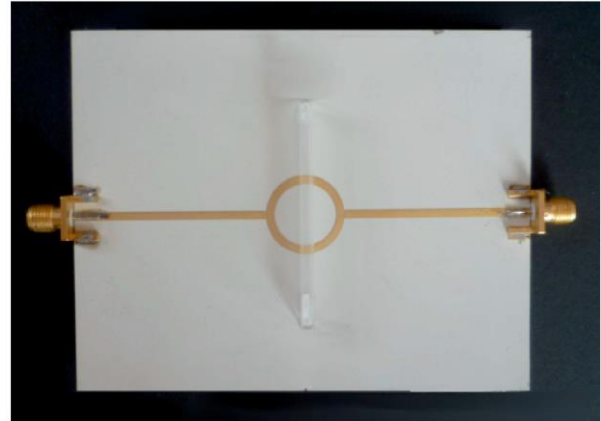


Figure 2. Résonateur en anneau caractérisé dans [8], avec le petit dispositif contenant le liquide placé au-dessus de l'anneau

3. Véhicule de test et méthode

Pour des raisons éthiques, réglementaires et pratiques, le sang humain a été simulé grâce à du D(+)-glucose dilué dans du sérum physiologique à différentes concentrations pour couvrir une gamme physiologique et non physiologique de niveaux de glucose (de 0 mg/dL à 250 mg/dL). Le sérum physiologique concentré à 0,9% de chlorure de sodium (NaCl) a une forte permittivité alors que le D(+)-glucose a une faible permittivité.

Le résonateur diélectrique utilisé dans ce travail est un résonateur annulaire microruban sur substrat RO4003 d'épaisseur 0,813mm, composé d'un anneau central en cuivre couplé par des gaps à des lignes d'accès microruban (cf. Figure 3).

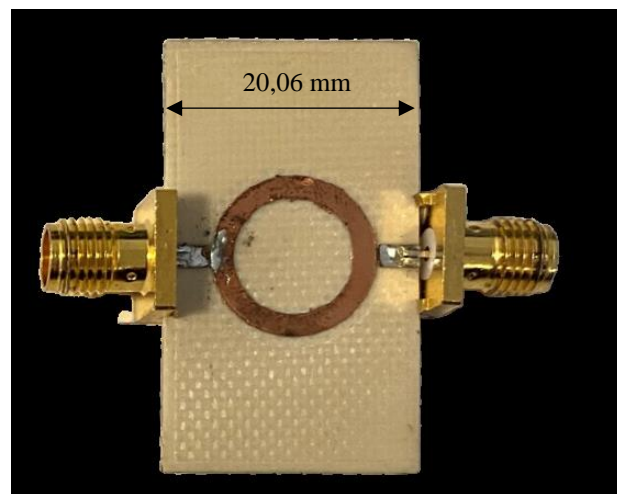


Figure 3. Résonateur en anneau réalisé sur RO4003, anneau de diamètre intérieur 9 mm et de diamètre extérieur 13 mm.

Pour garantir la reproductibilité des mesures (volume de l'échantillon et positionnement du dispositif), un support a été réalisé en PLA via impression 3D (cf. Figure 4). Il est composé de 2 parties : une base et un tube. Le diamètre du tube est calculé pour que ses parois soient à l'extérieur de l'anneau et sa partie inférieure ne fait que 0,2 mm d'épaisseur, ceci afin de minimiser l'influence de la constante diélectrique et du volume du PLA sur la mesure. La fréquence centrale avec le support à vide est de 4,69 GHz. Cette fréquence a été choisie pour que la mesure se situe dans la zone où la permittivité varie le plus fortement en fonction de la concentration en glucose dans l'eau [7].

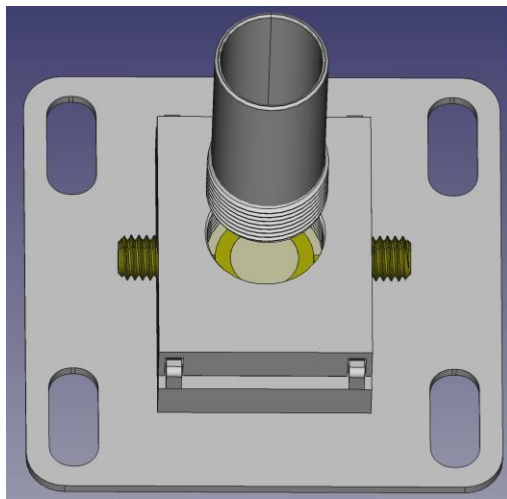


Figure 4. Support permettant le bon positionnement du tube de hauteur 35 mm pouvant contenir 4 mL de solution simulant le sang.

Pour effectuer la mesure, les solutions sont placées dans le tube, puis le tube est vissé pour être en contact avec le résonateur annulaire. Une fois la mesure effectuée, le tube est légèrement dévissé puis revissé en butée avant d'effectuer une seconde mesure. Cette opération est effectuée 5 fois avant de retirer complètement le tube du pas de vis, de le vider et de le remplir d'une nouvelle solution. Cette procédure permet de tester la reproductibilité des mesures. L'incertitude liée à la reproductibilité a été estimée à environ 4%.

Les 4 paramètres S ont été mesurés entre 30kHz et 6,5GHz avec un analyseur de réseau vectoriel N9914 Fieldfox de Keysight.

4. Résultats

La comparaison de la courbe moyenne obtenue (cf. Figure 5), montre une évolution cohérente du paramètre S21 du résonateur en fonction de la concentration en glucose des solutions. Plus la concentration en glucose augmente, plus le module du paramètre S21 est élevé, même si l'on observe une dégradation très forte du facteur de qualité de la résonance en comparaison avec la mesure à vide. Ceci s'explique facilement avec les pertes diélectriques apportées par le sérum physiologique qui est de l'eau chargée en sel.

On observe un très faible décalage du maximum du paramètre S21, en accord avec le fait que la permittivité varie peu pour des concentrations proches des valeurs normo-glycémiques. Ainsi, sur la base uniquement de l'analyse de la valeur du maximum du module du paramètre S21 en notation linéaire, le résonateur atteint une sensibilité $\Delta S_{21}/S_{21}$ d'environ 0,15% par mg/dL dans la gamme physiologique de concentration en glucose (cf. Figure 6).

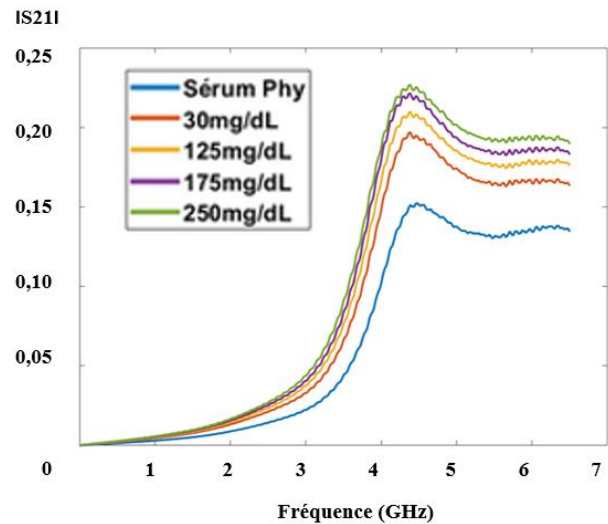


Figure 5. Variation du module du coefficient S21 en fonction de la concentration en glucose.

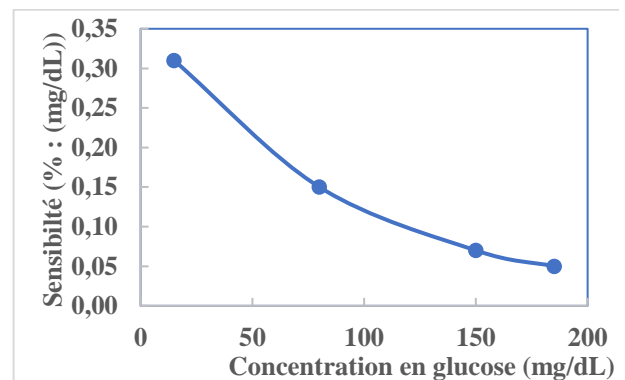


Figure 6. Variation de la sensibilité du capteur en fonction de la concentration en glucose.

5. Conclusion et perspectives

Les résultats obtenus avec ce résonateur en anneau planaire sont très encourageants dans la perspective de développer un capteur micro-onde non invasif de la glycémie du sang. Contrairement à de nombreuses études [9-10] qui utilisent de l'eau distillée chargée en glucose comme base, nous avons choisi d'effectuer les mesures avec du sérum physiologique additionné de différentes quantités de glucose dilué afin de mieux imiter le sang. La composante imaginaire de la permittivité apporte des pertes non négligeables et se traduit par une dégradation notable du facteur de qualité. Néanmoins, on observe une évolution reproductible, cohérente et monotone du module du paramètre S21 en fonction de la concentration en glucose des solutions imitant le sang.

Les analyses devraient s'avérer encore plus probantes si nous exploitons conjointement le module et la phase des deux paramètres S_{21} et S_{11} .

Il reste encore de nombreuses étapes à franchir avant d'obtenir un capteur fiable et robuste. L'une des clés est de réaliser une étude clinique comme cela a été fait récemment par les auteurs de l'étude [11].

Références

- [1] Gastaldi, G. "Systèmes de mesure continue du glucose et pratique clinique", Rev Med Suisse, Vol. 4, No. 609, (2018) : 1146–1150.
- [2] Site internet de Diabète 66, Perpignan (2020) : <https://www.diabete66.fr/glycemie-capillaire-et-bonnes-pratiques/>
- [3] Cengiz, E. et al. "A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring", Diabetes technology & therapeutics Vol. 11, Suppl. 1 (2009) : S-11. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0002>
- [4] Potelon, B. et al. "Electromagnetic signature of glucose in aqueous solutions and human blood", Proc. MEMSWAVE Conf. (2014).
- [5] Salim, N. S. et al. "Microwave-Based Biosensor for Glucose Detection", AIP Conference Proceedings, Vol. 1250, No. 1, (2010).
- [6] Kim, J. et al. "Microwave dielectric resonator biosensor for aqueous glucose solution" , Review of Scientific Instruments, Vol. 79, No. 8, (2008). <https://doi.org/10.1063/1.2968115>
- [7] Srour, M. "Étude et réalisation de capteurs hyperfréquences: application à la détermination de la concentration en glucose", Thèse Université de Bretagne occidentale, (2017).
- [8] Schwerthoeffter, U. et al. "A highly sensitive glucose biosensor based on a microstrip ring resonator", IEEE MTT-S International Microwave Workshop Series on RF and Wireless Technologies for Biomedical and Healthcare Applications (IMWS-BIO), IEEE, (2013).
- [9] Hannachi, C. et al. "Assessment of Finger Fat Pad Effect on CSRR-Based Sensor Scattering Parameters for Non-Invasive Blood Glucose Level Detection", Sensors, Vol. 23, (2023) : 473. <https://doi.org/10.3390/s23010473>
- [10] Juan C. G. et al. « Capteur de glucose biocompatible en technologie microruban inversée basé sur le facteur de qualité à vide Q_u », XXII^{èmes} Journées nationales Microondes (2022).
- [11] Consuelo, H. et al. "Noninvasive Continuous Glucose Monitoring with a Novel Wearable Dial Resonating Sensor: A Clinical Proof-of-Concept Study", Journal of Diabetes Science and Technology (2023): 1-8. <https://doi.org/10.1177/19322968231170242>