

Capteurs Électrochimiques Actuels Portables et Ingérables. Vers des Systèmes Intégrés pour un Diagnostic Rapide

Cecilia Cristea
Discipline de Chimie Analytique
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
ccristea@umfcluj.ro

Mihaela Tertis
Discipline de Chimie Analytique
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
mihaela.tertis@umfcluj.ro

Andreea Cernat
Discipline de Chimie Analytique
line 3: Université de Médecine et
Pharmacie «Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
ilioaia.andreea@umfcluj.ro

Bogdan Feier
Discipline de Chimie Analytique
Université de Médecine et Pharmacie
«Iuliu Hatieganu»
Cluj-Napoca, Roumanie
feier.george@umfcluj.ro

Résumé — Le développement de ces dernières années dans le domaine des circuits électroniques imprimés a permis le développement d'autres sous-domaines, comme celui des capteurs imprimés portables. En particulier, les capteurs électrochimiques imprimés portables ont connu un développement particulier, notamment en raison de multiples applications dans des domaines tels que: la médecine, le sport, l'alimentation, l'agriculture, l'énergie et la sécurité. Les progrès spectaculaires enregistrés ces dernières années s'appuient sur des innovations dans le domaine de l'ingénierie des matériaux, mais aussi sur de nouveaux types d'encre conductrices, différents polymères ou matériaux composites. Ainsi, de nouvelles générations de capteurs électrochimiques pourraient être imprimées sur des supports souples, légers et flexibles qui peuvent être façonnés pour s'adapter anatomiquement. Les développements récents dans le domaine des capteurs électrochimiques portables sont dus à la combinaison des techniques de sérigraphie avec des plateformes et supports non conventionnels, tels que des gants chirurgicaux, des patches médicaux, des dispositifs intra-oraux de type gouttière, mais aussi sur des matériaux textiles, étant ainsi plus faciles à mettre en œuvre et s'intégrer dans la vie des gens.

Mot-clés — capteurs imprimés portables, électrochimie, nanomatériaux, matériaux composites

I. INTRODUCTION

Les développements récents dans le domaine des capteurs électrochimiques portables sont dus à la combinaison des techniques de sérigraphie avec des plateformes et supports non conventionnels, tels que des gants chirurgicaux, des patches médicaux, des dispositifs intra-oraux de type gouttière, mais aussi sur des matériaux textiles, étant ainsi plus faciles à mettre en œuvre et s'intégrer dans la vie des gens [1].

Un biocapteur typique contient deux unités fonctionnelles de base: un « biorécepteur » (enzymes, anticorps ou séquences d'acides nucléiques: ADN ou ARN), responsable de la reconnaissance sélective de l'analyte cible et un transducteur (électrochimique, optique ou mécanique), capable de transformer l'événement de bioreconnaissance moléculaire dans un signal physique, mesurable et facile à interpréter. De tels appareils ont d'abord été développés pour des mesures in vitro dans des environnements contrôlés au niveau du laboratoire, puis ils ont fini par être testés sur le terrain (dans le cas des ambulances), dans des lieux de soins (hôpital, cabinet médical) ou encore à domicile (test bandelettes

jetables pour test de glycémie). Cela a ouvert la voie au développement de biocapteurs portables pour la biosurveillance non invasive comme alternative aux systèmes de surveillance invasifs basés sur le sang. Une aspiration importante dans le domaine des capteurs portables est d'atteindre des performances analytiques correspondant à l'application pratique prévue.

La combinaison des méthodes électrochimiques avec les techniques de sérigraphie a permis la miniaturisation des capteurs, permettant ainsi le développement d'outils analytiques performants pour un suivi efficace dans un système décentralisé et en temps réel de nombreux composés d'intérêt biomédical. Les performances analytiques de ces capteurs (ex: sensibilité et sélectivité) sont également améliorées, ce qui est particulièrement important dans le cas de tests d'analytes dont la détection est très difficile par les techniques classiques habituelles, telles que les techniques chromatographiques ou les méthodes spectrales. La détection de biomarqueurs pertinents dans le domaine biomédical (substances ou molécules présentes dans des fluides ou tissus biologiques et dont la présence ou un changement de concentration peut indiquer la présence/absence d'un état pathologique) a le plus bénéficié de l'émergence et du développement de biocapteurs portables, qui se sont révélés être utiles pour la surveillance des patients, notamment pour les maladies chroniques. Des tests et des diagnostics rapides sur les lieux de soins (dispositifs point-of-care, POC « au chevet du patient ») sont de plus en plus souvent souhaités, pour améliorer la qualité de vie des patients, et aussi pour diminuer du risque d'hospitalisation et de mortalité [2, 3]. Bien que les dispositifs POC ne remplaceront jamais les tests par les méthodes conventionnelles en laboratoire, ils présentent de nombreux avantages tels que la surveillance continue de l'état de santé des patients grâce à la détection de biomarqueurs, la réduction de la durée des tests, un diagnostic précoce, une manipulation facile et non invasive.

II. CAPTEURS ELECTROCHIMIQUES PORTABLES

Les capteurs électrochimiques les plus utilisées sont les capteurs qui peuvent être posés directement sur la peau (contact avec l'épiderme), il peut s'agir de capteurs transdermiques (contact avec le derme) ou encore il peut s'agir de capteurs sous-cutanés (montés dans le tissu sous-

cutané) [4]. De plus en plus, les électrodes portables sont développées pour enregistrer l'état de santé des patients mais aussi pour mesurer le niveau du stress ou d'hydratation des sportifs. Bien que plusieurs plates-formes de capteurs portables non invasives signalées dans la littérature soient en cours d'essais cliniques, malgré les efforts, la plupart d'entre elles n'ont pas été approuvées pour un dispositif commercial. Cela est principalement dû aux difficultés rencontrées pour corrélérer les niveaux de biomarqueurs dans les biofluides collectés de manière non invasive avec ceux du sang et aux problèmes qui surviennent lors de la validation des capteurs portables pour leur alignement avec les réglementations en vigueur. L'énorme succès commercial du glucomètre a conduit au développement de capteurs portables moins invasifs intégrés dans des systèmes de surveillance continue du glucose, qui ont déjà pénétré un marché dépassant le milliard de dollars par an. L'un de ces systèmes, GlucoTrack® (Integrity Applications, Israël) a été approuvé au niveau de la Communauté européenne en 2016 et utilise des méthodes de détection combinées ultrasoniques, électromagnétiques et thermiques pour estimer les niveaux de glycémie. Aux États-Unis, Dexcom G6 CGM® (Dexcom, Inc., États-Unis) et FreeStyle Libre® (Abbott, États-Unis) sont deux systèmes de capteurs électrochimiques transdermiques approuvés par la Food and Drug Administration pour surveiller les niveaux de glucose dans le liquide interstitiel. Relativement récemment, des systèmes de capteurs non invasifs intégrés aux lentilles de contact ont été développés par plusieurs équipes de recherche pour le suivi de la glycémie, avec transmission des données au smartphone [5]. Cependant, le prix de ces systèmes non invasifs reste assez élevé (environ 100 \$ US/utilisateur) et des études de validation à grande échelle sont nécessaires pour permettre une production de masse et ainsi réduire le prix de revient.

Quand même, dans la littérature nous trouverons un grand nombre des approches qui utilisent des électrodes sériographie pour la détection de glucose, acide lactique, des biomarqueurs tumoraux, des électrolytes etc [5].

Une autre direction de recherche qui a été développée dans la dernière décade vise à mettre au point des **pilules robotisées multifonctionnelles**.

Dans sa conférence de 1959, Richard Feynman a introduit le concept de « avaler le chirurgien » pour envisager un futur où de minuscules robots pourraient effectuer des procédures médicales dans le corps humain [6]. Cette idée révolutionnaire a inspiré le développement de systèmes robotiques opérant à l'échelle microscopique et nanométrique. Depuis le début des années 2000, les innovations dans la technologie microrobotique ont permis de nouvelles capacités [5, 6]. Par exemple, les moteurs à micro-échelle peuvent nager de manière autonome dans des environnements biologiques pour transporter et libérer des médicaments ainsi que effectuer tâches d'actionnement. Ils peuvent également être conçus pour remplir plusieurs fonctions et miniaturisé pour accéder à de petites régions du corps. Ces capacités ont permis la conception et la mise en œuvre de systèmes microrobotiques, des systèmes pour des applications biomédicales telles que l'administration active

de médicaments, détection intracellulaire, imagerie in vivo et microchirurgie [6]. Notamment, les micromoteurs ont été exploités pour réduire le dosage nécessaire, pour action thérapeutique optimale, en améliorant la rétention et la pénétration des molécules utiles thérapeutiques dans les tissus et en augmentant l'absorption de macromolécules. Les avantages de l'administration orale, tels que la facilité d'administration, la polyvalence, ainsi que sa nature indolore et non invasive ont fait la voie d'administration de médicaments la plus largement utilisée. Environ 60% des médicaments à petites molécules commercialisés sont les produits délivrés par voie orale. Cependant, l'administration orale de médicaments est limitée par l'environnement hostile dans le tractus gastro-intestinal et ses effets physico-chimiques associés et barrières biologiques, ainsi que par l'effet de premier passage et divers mécanismes d'efflux. Toutes ces contraintes peuvent entraîner une mauvaise absorption des médicaments et une biodisponibilité réduite ainsi que la dégradation du médicament.

De plus, la majorité des produits biologiques et les médicaments macromoléculaires sont susceptibles d'être dégradés par enzymes dans le tractus gastro-intestinal et par son environnement acide. Le développement rapide et la miniaturisation croissante des micromoteurs au cours des deux dernières décennies a conduit à leur intégration dans capsules administrables par voie orale. Les capsules fournissent des moyens efficaces de maintenir l'intégrité structurelle des microrobots jusqu'à ils sont libérés. Cela a facilité la traduction clinique de la technologie microrobotique et a résolu les limitations de livraison passive de formulations médicamenteuses orales traditionnelles. L'injection physique a également été utilisé comme mécanisme de prestation. Des exemples notables sont les capsules déployant une micro-aiguille adhésive omnidirectionnelle dynamique, microaiguilles robotiques, gastro-intestinale, magnéto-sensibles, capsules injectables auto-orientées et pilules auto-injecteurs orales [9]. Les divers systèmes microrobotiques qui ont été intégrés dans les pilules sont présentés dans la Fig. 1. Ces systèmes ont contribué à améliorer la biodisponibilité des produits thérapeutiques chargés utiles en prolongeant leur rétention dans le tractus gastro-intestinal, faciliter leur transport actif au sein du tractus gastro-intestinal, favorisant la diffusion traversante à travers les barrières muqueuses et améliorant l'observance du patient.

Comme les micromoteurs sont des dispositifs à micro-échelle qui convertissent l'énergie en énergie propulsive dans des environnements fluides, les applications biomédicale sont nombreux. Une des applications particulièrement attractives est la livraison de médicaments. Les micromoteurs utilisent les conditions de l'environnement local (y compris la présence de carburants chimiques et gradients de concentration) pour propulser eux-mêmes à travers des solutions aqueuses. Par exemple, les approches basées sur le magnésium ou le zinc réagissent dans des environnements acides pour générer des bulles de gaz qui fournissent la force de propulsion [8].

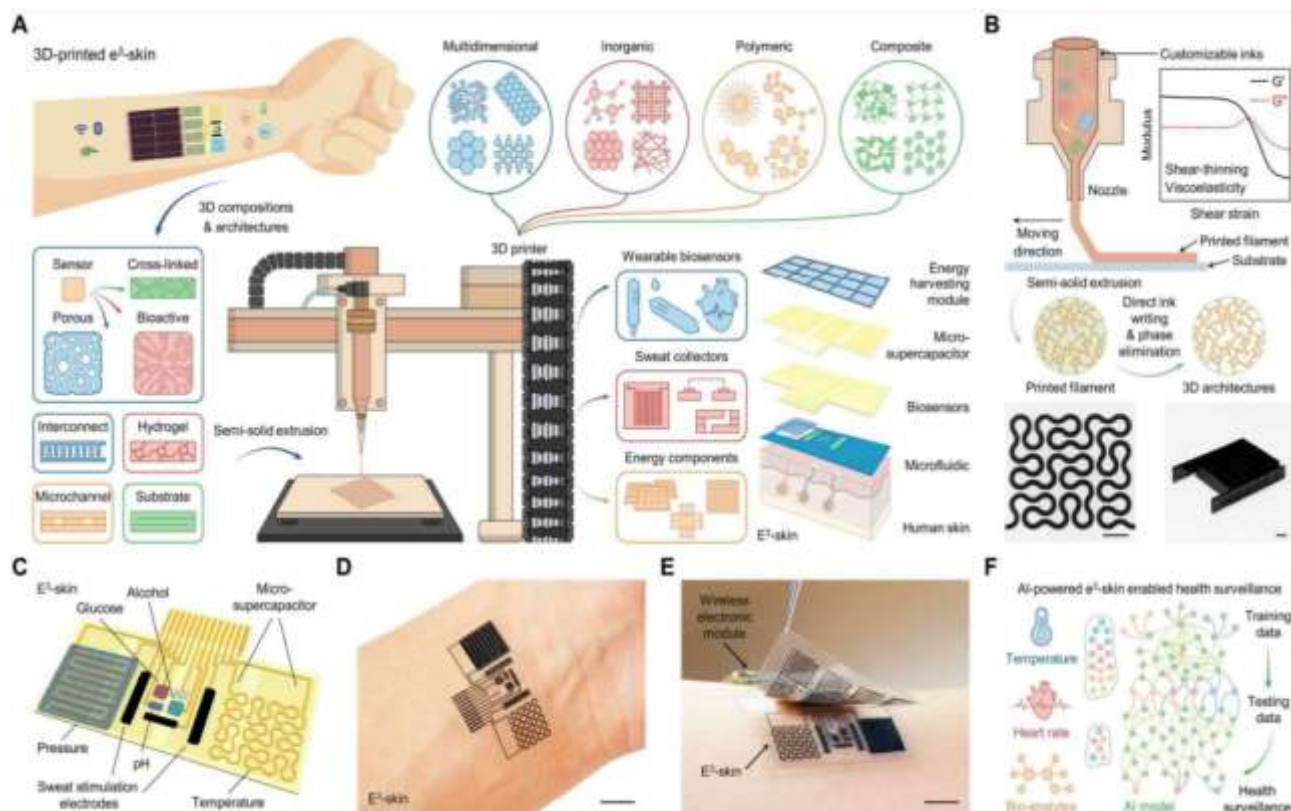


Fig. 1. E3-skin imprimé 3D à base de SSE. (A) Illustration schématique de l'impression 3D à base de SSE, basées sur des matériaux polyvalents pour construire tous les principaux composants du système portable e3-skin, avec des capacités de détection multimodale et de gestion de l'énergie. (B) Illustration schématique des procédures d'impression SSE pour préparer des architectures 2D et 3D. Encadré en haut à droite, propriétés rhéologiques typiques des encres imprimables; en bas, images optiques des architectures MXene imprimé en 2D et 3D. G0, mode de stockage; G00, mode perte. Barres d'échelle, 2 mm. (C) Illustration schématique de la peau e3 imprimée en 3D comprenant la biophysique multiplexée et des capteurs biochimiques pour surveiller la forme d'onde du pouls, la température et les biomarqueurs de la sueur, un module ionophorétique microfluidique pour l'induction automatisée et localisée de la sueur, et échantillonnage et MSC pour le stockage d'énergie. (D et E) Images optiques d'un e3-skin (D) et d'un système sans fil e3-skin entièrement assemblé (E) portés sur un sujet humain. Barres d'échelle, 1cm. (F) E3-skin multimodale alimentée par l'apprentissage automatique pour une surveillance personnalisée de la santé. IA, intelligence artificielle

Autres types de micromoteurs peut être actionné par des champs magnétiques, des champs acoustiques ou d'autres forces pour générer du mouvement. Un avantage principal des micromoteurs dans ce domaine est leur capacité à faciliter l'administration active, c'est-à-dire l'administration thérapeutique. Plusieurs études ont montré des différents avantages de tels micromoteurs actifs in vivo: propulsion efficace dans milieux biologiques, forte capacité de remorquage de marchandises, rétention améliorée et la possibilité d'accéder à des endroits difficiles d'accès. Ces propriétés peuvent aider à booster l'activité de différentes charges utiles, par exemple pour corriger carences nutritionnelles et d'améliorer la vaccination antibactérienne [8].

Pour relever ces défis, des micromoteurs synthétiques ont été incorporé dans des formulations de pilules ou de capsules pour administration orale. Les pilules et les capsules ont été fabriquées avec des excipients pharmaceutiques courants, tels que le lactose et le maltose, ainsi qu'avec d'autres matériaux tels que la gélatine porcine, le carbopol, la polycaprolactone, l'hydroxyméthylcellulose, poly(éthylène) glycol et photopolymères utilisés dans la capsule fabrication par impression tridimensionnelle. Enrobages entériques à base de poly(acide méthacrylique-co-acrylate d'éthyle) (Eudragit) et l'amidon estérifié peut

protéger les pilules contre l'acidité du liquide gastrique tout en contrôlant la libération de petites molécules et macromolécules dans l'intestin. La première démonstration d'une formulation de pilule micromotrice ingérable, a été publié en 2018, utilisait des moteurs à microsphères Janus à base de magnésium pour l'administration active de médicaments [8, 9]. Les micromoteurs étaient constitués d'un noyau sphérique en magnésium avec une coque asymétrique en dioxyde de titane, laisser une petite zone du noyau de magnésium exposée; la surface l'exposée a réagi avec une solution acide pour générer des bulles d'hydrogène pour la propulsion directionnelle. Les micromoteurs Janus ont été incorporés dans une matrice commune de pilules maltose-lactose. Des expériences in vitro ont illustré que les micromoteurs maintenaient une propulsion efficace après la libération, ce qui a confirmé que les excipients et la fabrication des pilules ont eu un effet négligeable sur les performances des pilules.

Avec l'avènement de la technologie portable, les pratiques de soins de santé traditionnelles ont changé rapidement de cap grâce à la mise en œuvre des programmes personnalisés de médecine et santé numérique. Des appareils portables à interface cutanée, des appareils qui fournissent des détails intimes relatifs à la santé des utilisateurs, le statut en temps réel sont considérés

comme des catalyseurs essentiels de cet effort [10]. Le suivi en temps réel des signes vitaux, tels que la fréquence cardiaque et la température corporelle de la peau, fournit des informations pertinentes sur l'état du corps humain.

III. CONCLUSIONS

En conclusion, les capteurs électrochimiques ont été conçus et développés pour être biocompatibles et adaptés aux surfaces mobiles non planes et aux propriétés mécaniques du corps humain. Dans l'architecture miniaturisée de certains capteurs électrochimiques portables, un micropotentio-stat, des systèmes d'alimentation électrique et la transmission à distance des résultats d'analyses expérimentales ont été intégrés. Les dispositifs épidermiques portables présentent des performances analytiques remarquables et offrent des perspectives prometteuses pour le ciblage de biomarqueurs à la fois à la surface de la peau et dans les liquides interstitiels des couches les plus profondes du derme, permettant à la fois un diagnostic précoce et une surveillance non invasive et relativement conviviale pour le patient de certaines pathologies cutanées et pas seulement. En outre, l'utilisation de systèmes thérapeutiques médicaux portables de type réservoir est de plus en plus encouragée, à la fois pour le traitement local d'affections cutanées ou de tissus mous adjacents, et pour une action systémique par libération topique contrôlée de la substance médicamenteuse stockée. A cette fin, il y a un besoin sans précédent de développer des appareils portables multimodaux, systèmes dotés à la fois de capacités de détection moléculaire et de suivi des signes vitaux pour des informations plus complètes sur nos réponses corporelles. De telles données multimodales, lorsqu'elles sont associées à des données modernes les

approches d'analyse (telles que l'apprentissage automatique), permettront de nombreuses surveillance pratique de la santé et applications cliniques.

REFERENCES

- [1.] Congres SSFR 2022
- [2.] Hubble, L. J.; Wang, J. Sensing at Your Fingertips: Glove-Based Wearable Chemical Sensors. *Electroanalysis* 2019, 31 (3), 428–436. <https://doi.org/10.1002/elan.201800743>.
- [3.] Tu, J.; Torrente-Rodríguez, R. M.; Wang, M.; Gao, W. The Era of Digital Health: A Review of Portable and Wearable Affinity Biosensors. *Adv. Funct. Mater.* 2020, 30 (29), 1–30. <https://doi.org/10.1002/adfm.201906713>.
- [4.] Cui, B.; Martin, A.; Mishra, R. K.; Brunetti, B.; Nakagawa, T.; Dawkins, T. J.; Lyu, M.; Cristea, C.; Săndulescu, R.; Wang, J. Wearable Wireless Tyrosinase Bandage and Microneedle Sensors: Toward Melanoma Screening. *Adv. Healthc. Mater.* 2018, 7 (7). <https://doi.org/10.1002/adhm.201701264>.
- [5.] Bandodkar, A. J.; Nuñez-Flores, R.; Jia, W.; Wang, J. All-Printed Stretchable Electrochemical Devices. *Adv. Mater.* 2015, 27 (19), 3060–3065. <https://doi.org/10.1002/adma.201500768>
- [6.] Wang, J. Nanomachines: Fundamentals and Applications (WileyVCH, 2013), Wang, H. & Pumera, M. Fabrication of micro/nanoscale motors. *Chem. Rev.* 115, 8704–8735 (2015). Soto, F. et al. Smart materials for microrobots. *Chem. Rev.* 122, 5365– 5403 (2022).
- [7.] Mundaca-Urbe, R. et al. A microstirring pill enhances bioavailability of orally administered drugs. *Adv. Sci.* 8, 2100389 (2021).
- [8.] Yu Song, Roland Yingjie Tay, Jiahong Li, Changhao Xu, Jihong Min, Ehsan Shirzaei Sani, Gwangmook Kim, Wenzheng, Heng, Inho Kim, and Wei Gao, 3D-printed epifluidic electronic skin for machine learning-powered multimodal health surveillance, *Sci. Adv.*, 9 (37), eadi6492 DOI: 10.1126/sciadv.adi6492
- [9.] Ingersoll, K. S. & Cohen, J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J. Behav. Med.* 31, 213–224 (2008).
- [10.] Li, J., Rozen, I. & Wang, J. Rocket science at the nanoscale. *ACS Nano* 10, 5619–5634 (2016).