

République algérienne démocratique et populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
Université Saad Dahleb Blida 1



كلية العلوم – دائرة الفيزياء  
Faculté des Sciences  
Département de Physique

Mémoire de fin d'étude  
Pour l'obtention du diplôme de Master en Physique

Option : Micro et nano physique

### THÈME

Etude et conception d'un biocapteur basé sur la voltamétrie  
cyclique pour la détection enzymatique : application à la  
détection du glucose

Présenté par : Boudjellal Asma

Abouriche Meriem

Soutenu le 03 / 10 / 2019 devant le jury composé de :

Dr. A. Younes	MRB / CRTI Alger	President
Mr. A. Benhaffaf	MAA Université Blida 1	Examineur
Dr. S. Aoudj	MCA Université Blida 1	Co-Promoteur
Dr. A.Hassein-Bey	MCB Université Blida 1	Promoteur

Blida, Octobre 2019

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## ملخص

أجهزة الاستشعار هي وسيلة متنامية للتحليل. كلاهما سريع، انتقائي، وقابل للتطبيق في مجالات متنوعة للغاية (الصحة، البيئة، الأعمال الزراعية...). في هذا النوع من الأدوات، يرتبط عنصر حساس من الطبيعة البيولوجية (الأجسام المضادة، والإنزيم، والكائنات الحية الدقيقة، والحمض النووي، وما إلى ذلك) بقدرة التعرف على مادة تحليلية أو مجموعة من التحليلات بمحول طاقة قد يكون من النوع الحراري، البصرية أو الكهروكيميائية. تم تطوير أجهزة استشعار كهروكيميائية مؤخرًا نظرًا لأدائها العالي مقارنة بأجهزة استشعار أخرى. في هذا العمل، تم تحقيق نموذج COMSOL الذي يصف خصائص جهاز استشعار الجلوكوز الكهروكيميائي بناءً على تقنية قياس الجهد الدوري.

## RESUME

Les biocapteurs sont des moyens d'analyse en plein essor. Ils sont à la fois rapides, sélectifs, et applicables à des domaines extrêmement variés (santé, environnement, agroalimentaire...). Dans ce type d'outil, un élément sensible de nature biologique (anticorps, enzyme, microorganisme, ADN...) doté d'un pouvoir de reconnaissance pour un analyte ou un groupe d'analytes est associé à un transducteur pouvant être de type thermique, optique ou électrochimique. Récemment, des capteurs électrochimiques ont été mis au point vu leurs hautes performances par rapport aux autres capteurs. Dans ce travail, un modèle COMSOL décrivant les caractéristiques d'un biocapteur électrochimique de glucose basé sur la technique de voltamétrie cyclique a été réalisé.

## **ABSTRACT**

Biosensors are fast-growing, cost-effective, and cost-effective analytical tools for a wide variety of fields (Health, environment, food industry, ...). In this type of tools, a sensitive element of biological nature (antibody, enzyme, microorganism, DNA, etc.) endowed with a recognition power for an analyte or a group of analytes is associated with a transducer that may be of optical, thermal or electrochemical type. Recently electrochemical sensors were implemented due their higher performances compared to other sensors. In this work, a COMSOL model describing the characteristics of an electrochemical biosensor for glucose detection based on cyclic voltametry was done.

## TABLE DES MATIERES

RESUME .....	2
LISTE DES FIGURES .....	7
Abréviations .....	9
Dédicace .....	10
Remerciement .....	12
INTRODUCTION GENERALE.....	13
CHAPITRE 1 : MEMS ET PROCEDE DE MICROFABRICATION .....	15
1.1. MEMS .....	15
1.1.1 Définition .....	15
1.1.2. Les objectifs de la miniaturisation .....	16
1.1.3 Les différents secteurs des MEMS.....	16
1.1.4 Les capteurs MEMS. ....	17
1.1.5. Les MEMS Optiques (MOEMS) .....	18
1.1.6 Les MEMS RF .....	18
1.1.7 Les BioMEMS .....	18
1.2. Les biocapteurs.....	19
1.2.1. L'historique .....	19
1.2.2. Introduction.....	19
1.2.3. Définition et conception .....	22
1.2.4. Classification des biocapteurs .....	22
1.2.5. Caractéristiques des biocapteurs .....	22
1.2.6 Le principe de biocapteurs.....	22
1.2.7. Les modes de transduction .....	23
1.2.8. Les méthodes d'immobilisation .....	26
1.3 La catalyse.....	29
1.4. Les enzymes.....	29
1.4.1. Biocapteurs enzymatiques.....	30
1.4.2. Avantages et inconvénients des électrodes enzymatiques de glucose .....	31
1.5. Conclusion.....	32
CHAPITRE 2 : LA VOLTAMETRIE CYCLIQUE ET LA GLYCEMIE .....	33
2.1. Matériels et techniques de caractérisation électrochimiques.....	33
2.1.1 Le montage électrochimique.....	33
2.2. La voltammétrie .....	34

2.2.1. Introduction.....	34
2.2.2. Principe de la voltammètiè.....	36
2.2.3 La voltampèromètrie inverse (redissolution).....	36
2.2.4. Voltampèromètrie à vagues carrées .....	37
2.3 La voltammètriè cyclique .....	38
2.3.1 La voltammètriè linèaire.....	38
2.3.3. La technique de voltammètriè cyclique .....	39
2.3.3. Composants et principes de la technique voltamètrique .....	40
2.4. Voltampèromètrie en régime de diffusion pure – voltampèromètrie cyclique.....	41
2.5 La chronoampèromètrie.....	42
2.6. La voltammètriè cyclique dans les biocapteurs .....	43
2.7. Le diabète.....	44
2.7.1. Définition .....	44
2.7.2. Les types de diabète.....	44
2.8. Mesure de la Glycémie .....	45
2.8.1 Aspect médical. ....	45
2.8.2.Analyse de la glycémie .....	46
Chapitre3 : Etude et simulation de capteur de glucose et la voltamètrie cyclique .....	51
3.1. Etude et simulation capteur de glucose .....	51
3.1.1. Introduction.....	51
3.2. COMSOL Multiphysics.....	52
3.2.1. Historique .....	52
3.2.2. Définition.....	52
3.3. Création du modèle de simulation .....	53
3.3.1. Définition du modèle .....	53
3.3.2. Domaine des équations .....	54
3.3.3. Équations aux limites :.....	55
3.4. Les étapes de simulation .....	56
3.4.1. Modèle assistant (model wizzard).....	56
3.4.2 Etude d'électroanalyse.....	56
3.4.3. Définition des paramètres globaux et création de la géométrie.....	59
3.4.4. Propriétés de transport .....	60
3.4.5. Variables .....	61
3.4.6. Maillage .....	61
3.4.7. Etude de simulation .....	62

3.5. Etude et simulation de voltamétrie cyclique.....	63
3.5.1. Introduction.....	63
3.6. Création du modèle de simulation .....	63
3.6.1. Définition du modèle .....	63
3.6.2. Domaine des équations .....	63
3.6.3. Équations aux limites .....	64
3.7. Les étapes de simulation .....	65
3.7.1. Modèle assistant (model wizzard).....	65
3.7.2 Etude d'électroanalyse.....	65
3.7.3. Définition des paramètres globaux et création de la géométrie .....	67
3.7.4. Propriétés de transport .....	68
3.7.5. Concentration .....	69
3.7.6. Etude de simulation .....	69
CHAPITRE 4 : RESULTATS DE LA SIMULATION.....	70
4.1 Résultats de la simulation de capteur de glucose .....	70
4.1.1 Discussion et traitement des résultats.....	71
4.1.2. Représentation graphique.....	72
4.2. Résultats e la simulation de voltamétrie cyclique.....	73
4.2.1. Résultat and Discussion .....	73
4.2.2. Electrode Potential.....	74
4.2.3. Densité de courant moyenne .....	76
4.2.4. Concentration .....	77
Conclusion .....	78
Références.....	79

## LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1. 1 . Visualisation de l'échelle d'un MEMS Image The Auto Channel .....	15
Figure 1. 2 . L'évolution principale des fonctions, au-delà de l'électronique .....	17
Figure 1. 3 . Images Geek Mom Projects.....	17
Figure 1. 4 . Composants MEMS RF réalisés par XLIM.....	18
Figure 1. 5 . Générateur de gradient.....	19
Figure 1. 6 . Représentation schématique du principe de fonctionnement d'un biocapteur ..	21
Figure 1. 7 . Représentation schématique d'un biocapteur. ....	23
Figure 1. 8 . Immobilisation des biomolécules par adsorption.....	27
Figure 1. 9 . Immobilisation des biomolécules par liaison covalente ...	28
Figure 1. 10 . Immobilisation des biomolécules par réticulation et co-réticulation .....	28
Figure 1. 11 . Immobilisation des biomolécules par piégeage.....	29
Figure 1. 12 . Résumé des mécanismes d'oxydation enzymatique du glucose .....	31
Figure 2. 1 . Illustration schématique du dispositif électrochimique utilisé.....	34
Figure 2. 2 . Allure générale d'une courbe voltampérométrique. ....	35
Figure 2. 3 . Représentation du balayage en potentiel effectué ainsi que du courant mesuré lors de l'utilisation de la voltampérométrie à vague carrée.....	37
Figure 2. 4 . Programmation du potentiel au cours du temps en voltampérométrie cyclique .	39
Figure 2. 5 . Représentation d'un voltammogramme. ....	40
Figure 2. 6 . Représentation schématique du circuit électronique d'un potentiostat. ....	41
Figure 2. 7 . Allure des voltammogrammes cycliques selon la réversibilité du système (Trémillon, 1993) .....	41
Figure 2. 8 . Allure générale d'une courbe courant-temps.....	43
Figure 2. 9 . Voltammétrie cyclique avec et sans la présence de glucose .....	44
Figure 2. 10 . Evolution des différentes stratégies de détection ampérométrique du glucose sur une électrode de platine. ....	48
Figure 2. 11 . Le glucomètre Accu-Check Avive de Roche Diagnostics.....	49
Figure 2. 12 . Composition d'une bandelette pour la détection du glucose sanguin .....	50
Figure 3. 1 . Profil de concentration et lignes de courant dans l'électrolyte à t = 180 s.....	53
Figure 3. 2 . Géométrie du modèle .....	54
Figure 3. 3 . L'analyse de l'interface .....	57
Figure 3. 4 . Représentation des concentrations.....	58
Figure 3. 5 . sélectionner le type d'étude désiré.....	58
Figure 3. 6 . Construction de la géométrie .....	59
Figure 3. 7 . Ajout de paramètres au modèle.....	60
Figure 3. 8 . Paramètres du modèle. ....	60
Figure 3. 9 . Définition des conditions aux limites. ....	60
Figure 3.10. Tableau des variables.....	61
Figure 3.11. Définition de taille de maillage .....	61
Figure 3.12. État du modèle en maillage .....	61
Figure 3.13. Variation de paramètre. ....	62
Figure 3.14. L'analyse de l'interface. ....	63
Figure 3.15. Représentation des concentrations de couple rédox .....	66
Figure 3.16 . Type d'étude désiré .....	66

Figure 3.17 . Paramètres au modèle. ....	67
Figure 3.18 . Surface de l'électrode représentée en géométrie 1D sous COMSOL.....	68
Figure 3.19 . Définition des conditions aux limites .....	68
Figure 3.20 . Définition de concentration .....	69
Figure 3.21 . Variation de paramètre $v$ .....	69
Figure 4 .1 . Concentration en ferrocyanure pour une concentration externe en glucose de 1 mol / m <sup>3</sup> . ....	71
Figure 4.2 . densité actuelle en fonction de la concentration en glucose .....	72
Figure 4.3 . voltamétrie cyclique enregistrée sur une microélectrode .....	73
Figure 4.4 . Potentiel de l'électrode de travail au cours d'un cycle voltamétrique. Le potentiel est cyclé entre les potentiels au sommet 0,4 V et -0,4 V.....	75
Figure 4.5 . l'influence de la densité de courant .....	76
Figure 4.6 . l'influence de concentration .....	77
Tableau 2.1. Les valeurs normales de la glycémie .....	46

## Abréviations

MEMS	: Micro-Electro-Mechanical Systems
MOEMS	: Micro-Opto-Electro-Mechanical Systems
BioMEMS	: Biologic Micro-Electro-Mechanical Systems
RF-MEMS	: Radio frequency Micro-Electro-Mechanical Systems
LOC	: laboratoire sur puce
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
HRP	: peroxydase de raifort
AFB1	: aflatoxine
$Z_w$	: Impédance
$R_{ct}$	: résistance de transfert de charge
$R_s$	: résistance de la solution
$R_p$	: résistance de polarisation
$C_{dc}$	: capacité de double couche
GOx	: enzyme Glucose Oxydase
FAD	: flavine adénine dinucléotide
HMDE	: électrode de mercure suspendue
$Q_c$	: courant capacitif
$Q_f$	: courant faradique
$c_{\text{glucose}}$	: Concentration de glucose
$c_{\text{ferro}}$	: Concentration de ferrocyanide
$c_{\text{ferri}}$	: Concentration de ferricyanide
$C_A$	: Concentration des espèces réduites
$C_B$	: Concentration des espèces oxydées
GA	: Glutaraldehyde
DID	: Diabète inslinodépendent
OTA	: Ochratoxine A

## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire*

*A mes chers parents ma mère Et mon père Pour leur patience, leur amour,  
leur soutien et leurs encouragements. J'implore de Dieu tout puissant de vous  
donne bonne santé et longue vie*

*A mes frères.*

*A toute ma famille*

*A mes amies et mes camarades.*

*à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce Projet soit possible.*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du  
primaire, du moyen, du secondaire ou de  
l'enseignement supérieur.*

Boudjellal

## *Dédicace*

*A ma très chère mère*

*Quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit ton affection me couvre ,ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés à toujours été ma source de force Pour affronter les différent obstacles*

*A mon très cher père*

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager*

*Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection*

*A mes très chers frères *Smail* et *Zakaria* et*

*ma sœur *Hiba**

*Puisse Dieu vous donne santé,bonheur ,courage et surtout*

*réussite*

Abouriche

## Remerciement

*Au terme de ce travail , nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre cher professeur et encadreur Dr. Abdelkader Hassein-Bey (Responsable du Master et groupe NanoPhysique) pour son suivi et ses conseils*

*Nous tenons à remercier également notre co-encadreur Dr. Salaheddine Aoudj pour le temps qu'il a consacré et pour les précieuses informations qui 'il nous a prodiguées avec intérêt et compréhension.*

*Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux membres de jury pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail*

*Enfin, nous adressons nous plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

## INTRODUCTION GENERALE

Le diabète est devenu depuis des décennies une véritable épidémie touchant quelque 422 millions de personnes dans le monde. Cette maladie, avec laquelle on apprend à vivre tout au long de sa vie, fait encore peur aujourd'hui. Pourtant, un diabétique pris en charge correctement peut réussir à vivre sereinement avec sa maladie. A cet égard, le suivi périodique de la glycémie revêt un intérêt capital pour le diabétique. D'énormes efforts ont été consacrés au développement des méthodes efficaces et fiables pour la détection du glucose [73].

L'évolution de la demande et de la nécessité dans des situations nombreuses, de donner une information en temps réel, pour faire face à un événement critique, a motivé la recherche de méthodes nouvelles de détection. Parmi ces méthodes et les dispositifs qui permettent de les mettre en application, les biocapteurs font partie des filières technologiques les plus prometteuses. En effet, les biocapteurs apparaissent aujourd'hui comme des outils très efficaces dans différents domaines : biotechnologies, technologies biomédicales, environnement, agroalimentaires... En particulier, des besoins réels existent pour la détermination de divers métabolites et/ou toxiques dans différents milieux complexes. Les caractéristiques et les performances de ces dispositifs biocapteurs sont très attrayantes : sensibilité, fiabilité, commodité, simplicité, rapidité (économie des réactifs) et prix de revient faible. L'apparition de plusieurs analyseurs commercialisés par plusieurs sociétés se basant sur différents systèmes de biocapteurs en est la preuve vivante [74].

Le principe de base des biocapteurs repose sur la combinaison d'un élément biologique (cellule, enzyme, anticorps...), d'un convertisseur de signal (transducteur) et d'un appareil électrique de mesure. L'élément biologique, par exemple l'enzyme glucose oxydase, plongé dans un milieu tel que le sang, se lie à une molécule pour laquelle il a de l'affinité, comme le glucose. La réaction qui s'ensuit s'accompagne de l'émission d'un signal qui est converti par l'appareil de mesure en une valeur de concentration. Cet exemple typique avait donné naissance au premier biocapteur et au premier analyseur de glucose utilisé par les diabétiques.

Comparées aux méthodes conventionnelles existantes pour la détection du glucose, les méthodes basées sur les capteurs électrochimiques montrent des avantages

uniques tels que la haute sélectivité, la haute sensibilité, facilité d'usage, rapidité de réponse et une détection continue en temps réel.

Les biocapteurs à base de transducteur électrochimique ont connu un essor important. Ces biocapteurs peuvent utiliser différentes techniques électrochimiques telles que la chronoampérométrie, la potentiométrie ou la voltamétrie. Dans le domaine des biocapteurs, la voltammétrie cyclique a souvent servi de méthode de caractérisation mais en complément à une autre méthode de détection telle que l'ampérométrie ou la spectroscopie d'impédance. Dans ce contexte, Wu et al, ont élaboré un biocapteur à base de glucose oxydase pour la détection du glucose [49]. Une réponse linéaire a été observée pour des concentrations de glucose allant de 50  $\mu\text{M}$  à 10 mM, avec une sensibilité élevée et une limite de détection basse de 1  $\mu\text{M}$ . Le biocapteur a également montré une haute sélectivité ainsi qu'une longue durée de vie.

Dans le présent mémoire, un modèle COMSOL décrivant les caractéristiques d'un biocapteur électrochimique de glucose basé sur la technique de voltamétrie cyclique a été réalisé.

Ce mémoire est réparti en quatre chapitres :

Le premier chapitre contient quelques généralités sur les MEMS et biocapteurs (principe de fonctionnement, méthodes d'immobilisation des biorécepteurs et modes de transduction).

Dans le deuxième chapitre intitulé " généralités sur la voltamétrie cyclique " nous décrivons tous les détails de la méthode de voltamétrie cyclique et des généralités sur la glycémie.

Une description des étapes de la simulation des éléments finis par le logiciel COMSOL est donnée dans le troisième chapitre.

Quant au quatrième chapitre, il est consacré aux résultats et discussion de la simulation.

On termine par une conclusion générale de nos résultats.

## CHAPITRE 1 : MEMS ET LES BIOCAPTEURS

### 1.1. MEMS

#### 1.1.1 Définition

Les MEMS acronyme de Micro Electro Mechanical Systems, sont des dispositifs miniaturisés combinant plusieurs principes physiques. Ils intègrent généralement des éléments mécaniques couplés à de l'électronique et sont réalisés par des procédés de fabrication issus de la microélectronique. Les MEMS exploitent, entre autres, des effets liés à l'électromagnétisme, la thermique et la fluïdique. Ils sont dans notre quotidien, au cœur de la téléphonie, de l'automobile, du médical, des chaînes de production ou des manettes de consoles de jeux. Leur taille est de l'ordre du millimètre carré (figure 1.1) ; les éléments de leurs structures (mécaniques) sont à l'échelle du micron ; à titre de comparaison, le diamètre moyen d'un cheveu est  $75\ \mu\text{m}$  et un globule rouge a une taille de  $7\ \mu\text{m}$ . Utilisé en tant que capteur, un MEMS possède une partie mobile sensible à la variation d'une grandeur physique (vitesse, pression, direction ...). Cette variation est alors traduite en une grandeur électrique, analysée ensuite par la partie électronique du MEMS. Il possède parfois un micro-actionneur intégré qui, à partir d'un signal électrique, va agir sur la partie mécanique.

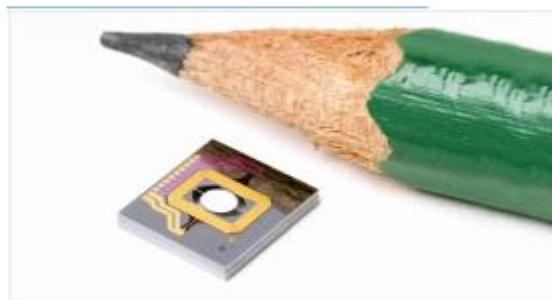


Figure 1.1 : Visualisation de l'échelle d'un MEMS Image The Auto Channel [1].

### 1.1.2 Les objectifs de la miniaturisation

L'utilisation de microsystèmes s'est développée du fait de leur faible encombrement parallèlement à une forte sensibilité et une grande précision liées à la miniaturisation. Les critères de poids, taille et volume ont permis leur généralisation dans des objets qui se devaient légers et/ou petits (automobile, avionique). Embarqués dans un véhicule, ils ne déprécient pas les efforts de poids et de consommation énergétique réalisés pour satisfaire les normes environnementales dans les domaines du transport. La miniaturisation des systèmes MEMS comme dans le domaine des capteurs s'est répercutée par l'ajout de fonctions qui n'auraient pas été possibles sans les critères d'encombrement, de coût de production et de consommation énergétique à l'usage.

La miniaturisation accompagne les progrès technologiques depuis l'invention du transistor (fin des années 1940) suivie par l'arrivée du circuit intégré une dizaine d'années plus tard. La diminution progressive du volume des composants a permis la mobilité des objets, leur portabilité en même temps que l'augmentation de leur capacité. Dans un volume d'encombrement donné et un poids raisonné, la miniaturisation permet aux fabricants une concentration de fonctions d'usage ; elle autorise aussi leurs combinaisons, leurs multiplications et donc la diversité d'utilisations d'un même objet. La miniaturisation a eu des conséquences sur les recherches et les applications devenues imaginables par les dimensions.

### 1.1.3 Les différents secteurs des MEMS

Les avancées autour de la micro-technologie de réalisations des MEMS (basées sur le principe de la photolithographie) ont engendré une explosion des applications et une segmentation du domaine. On trouve quatre familles associées à leurs cadres applicatifs (figure 1.2).

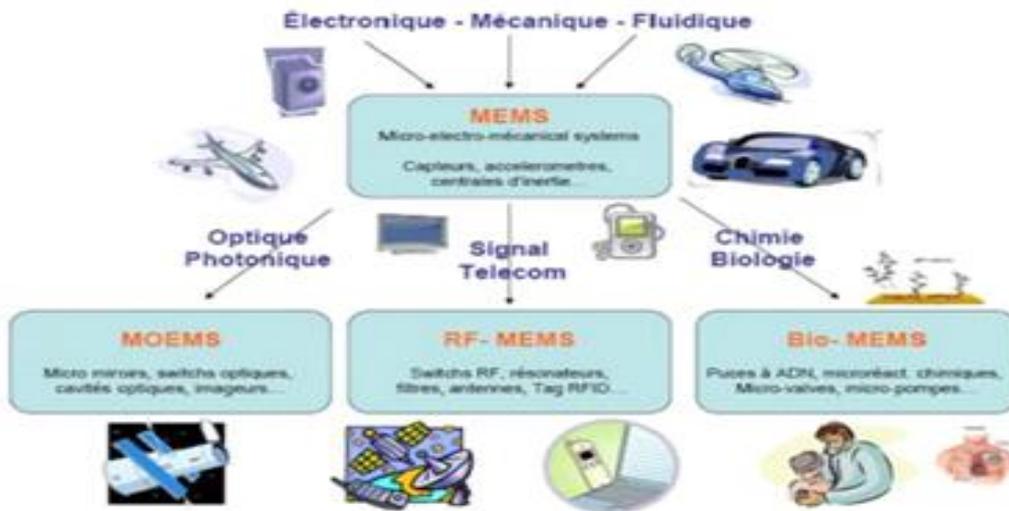


Figure 1.2 : L'évolution principale des fonctions, au-delà de l'électronique [2].

#### 1.1.4. Les capteurs MEMS :

Ils mettent en lien direct une déformation mécanique avec une variation électrique. On trouve par exemple des capteurs de pression (de type résistif) pour la surveillance de pneumatiques ou encore des chauffe-eaux, des capteurs d'accélération (de type capacitif) dans les airbags, la téléphonie portable, ou les manettes de consoles de jeux.

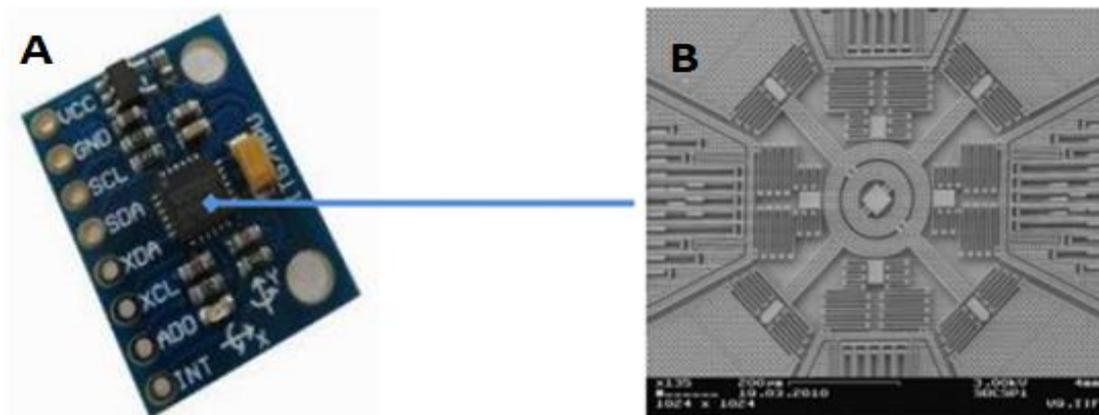


Figure A : Exemple d'un capteur gyroscopique Contenu dans la puce MPU-6050 au centre du circuit impriméGY-52.

Figure B : Vue intérieure du capteur gyroscopique MEMS. La structure mesure environ 800 µm.

Figure 1.3 : Images Geek Mom Projects [3].

### 1.1.5 Les MEMS Optiques (MOEMS)

Les MOEMS (Micro-Opto-Electro-Mechanical Systems) permettent la manipulation d'une information lumineuse ou électromagnétique. Les MOEMS sont désormais omniprésents dans les vidéoprojecteurs où des millions de miroirs (de quelques microns chacun) définissent chaque pixel de l'image (technologie DMD : Digital Micromirror Device ou encore DLP : Digital Light Processor).

### 1.1.6 Les MEMS RF

Ils trouvent leurs applications dans l'ensemble de la chaîne d'émission-réception d'un signal informatif. Les systèmes de communication sans fils utilisent des technologies MEMS RF, dispositifs micro-ondes avec une compacité importante, à consommation faible pour des performances RF sur une bande large.

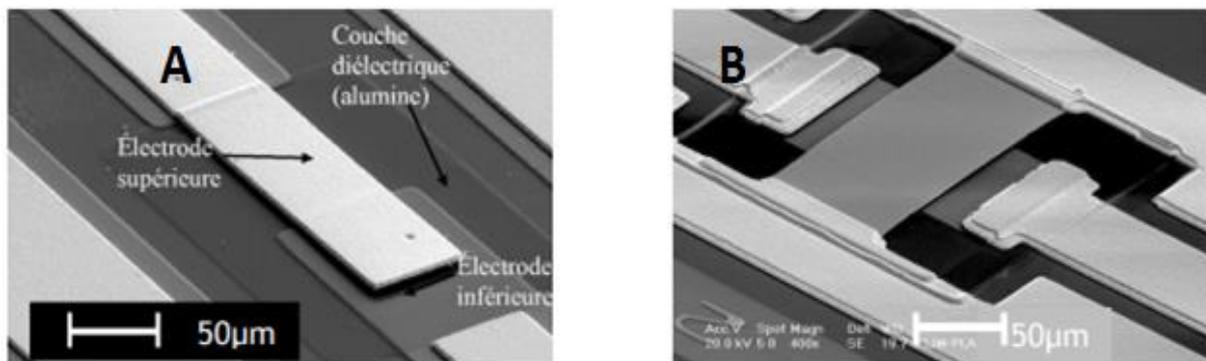


Figure 1.4 : Composants MEMS RF réalisés par XLIM : commutateurs de type cantilever (A) et de type pont (B) [4].

### 1.1.7 Les BioMEMS

Associés au laboratoire sur puce (LOC : Lab On Chip) ils permettent de développer des applications permettant d'interagir avec le vivant que ce soit à l'échelle des protéines (quelques nanomètres) à l'échelle cellulaire (quelques dizaines de microns) ou encore à l'échelle d'un tissu (quelques millimètres). Les BioMEMS intègrent des réseaux de micro-canaux où sont gérés les écoulements microfluidiques. Ils visent l'intégration de l'ensemble des étapes d'un protocole biologique sur un système miniaturisé de la taille typique d'une carte de paiement. On les retrouve sous l'application biopuces.

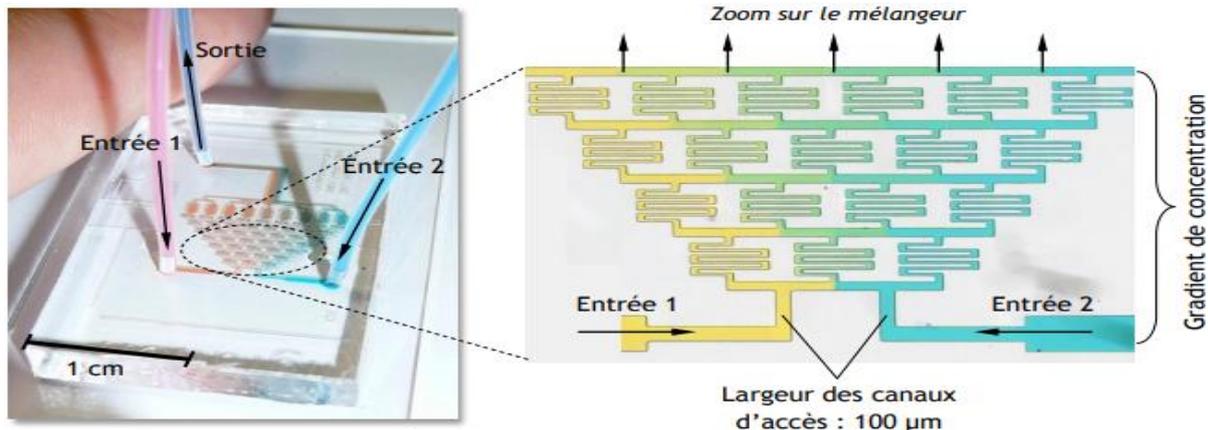


Figure 1.5 : Générateur de gradient [5].

## 1.2. Les biocapteurs

### 1.2.1 L'historique

L'histoire des biocapteurs a débuté dans les années 1950 grâce à l'élaboration par L. Clark de la première électrode capable de mesurer la concentration en oxygène dissous dans le sang. Le couplage de cette électrode à oxygène à une membrane enzymatique renfermant la glucose oxydase a par la suite permis la détermination de la teneur en glucose dans le sang [6] et dans différentes autres solutions biologiques [7]. A la fin des années 70, Guilbault a créé un dispositif pour doser l'urée dans le sang et l'urine [8]. Depuis ces premières ébauches, les biocapteurs ne cessent de susciter l'intérêt des chercheurs et le progrès accomplis dans ce domaine a permis le développement de dispositifs implantables chez des animaux de laboratoire et même chez des patients [9,10].

### 1.2.2 Introduction

Au cours des 20 dernières années, la recherche et le développement dans le domaine des biocapteurs ont augmenté de façon exponentielle que ce soit en terme d'investissements, de nombre de publications scientifiques (par exemple en effectuant une recherche sur le site Science direct avec le mot "biosensor" plus que 6000 articles traitant du sujet ressortent) ou de nombre de chercheurs travaillant sur la thématique dans le monde entier. Cet intérêt croissant pour les biocapteurs peut être attribué aux progrès technologiques importants dans le domaine de la microélectronique

(développements dans l'industrie des semi-conducteurs, transducteurs de plus en plus performants et miniaturisés...), des matériaux (matériaux nouveaux...), biologie moléculaire... De plus, les exigences de plus en plus poussées par rapport au contrôle de l'environnement (normes de plus en plus drastiques) ou de la qualité de vie ont fortement contribué à l'intérêt que suscitent les biocapteurs. En effet, le grand avantage des biocapteurs réside dans leur concept original autorisant la réalisation de systèmes de mesure intégrés, auto fonctionnels, miniaturisables, faciles à mettre en œuvre et ne nécessitant que peu ou pas de traitement de l'échantillon analyser. De plus, nécessitant des connaissances pluridisciplinaires, entre autres en biologie et en microélectronique, les biocapteurs ouvrent des perspectives considérables dans le diagnostic et l'industrie pharmaceutique et dans un grand nombre d'autres domaines. En effet, au niveau de l'environnement et de l'agriculture, les biocapteurs pourraient jouer un rôle fondamental : contrôle de l'eau, détection des polluants, pollution des sols... En termes de sécurité, la détection immédiate des polluants utilisés comme armes chimiques est également primordiale, et certains pays comme les Etats-Unis mènent des programmes de recherche et développement spécifiques. Les biocapteurs pourraient aussi avoir des applications dans l'industrie alimentaire, au niveau du contrôle des procédés et de la prévention des risques.

### 1.2.3. Définition et conception

D'après l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), un biocapteur est un dispositif intégré capable de fournir des informations spécifiques quantitatives ou semi-quantitatives grâce à un élément de reconnaissance d'origine biologique en contact direct avec un élément de transduction. Le terme biocapteur regroupe ainsi tout dispositif de mesure défini par un couple de ligand biologique connecté à un dispositif de transduction conçu pour transformer un phénomène biochimique en un signal mesurable.

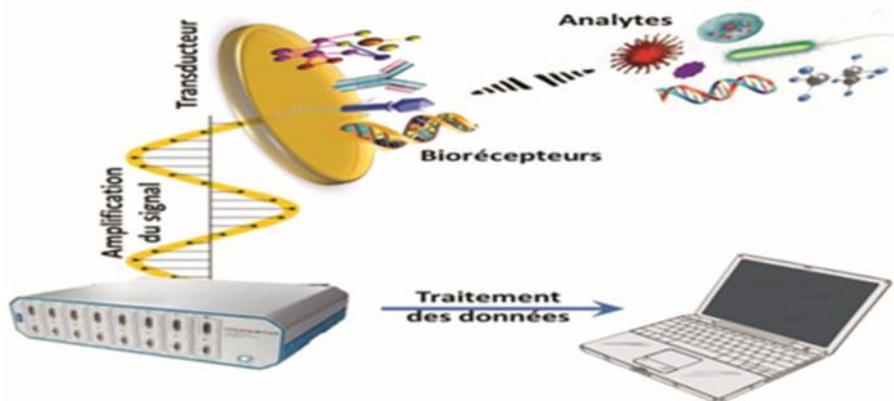


Figure 1.6 : Représentation schématique du principe de fonctionnement d'un biocapteur.

La Figure 1.6 présente le principe de fonctionnement d'un biocapteur qui consiste à obtenir à partir de l'espèce à détecter toute information utile à son évaluation. Cette donnée va ensuite être traitée, enregistrée et stockée. Le biorécepteur (enzymes, anticorps, ADN, cellules, organites cellulaires, tissus...) catalyse des réactions biochimiques ou interagit avec des structures complémentaires conduisant à des changements de propriétés physiques ou chimiques convertis en signaux électriques mesurables grâce au transducteur. Ces signaux seront ensuite amplifiés et traités.

Les performances des biocapteurs sont généralement évaluées expérimentalement par leur sensibilité, leur limite de détection, leur gamme linéaire, leur reproductibilité et leur sélectivité. D'autres paramètres incluant le temps de réponse, la stabilité opérationnelle et la stabilité de stockage du capteur s'avèrent aussi indispensables. Idéalement, la surface de détection est régénérée pour que le transducteur soit recyclable. Dans certains cas, notamment dans le domaine de l'analyse clinique, l'usage unique peut toutefois être plus adapté.

Un grand nombre de travaux ont été dédiés ces dernières décennies au développement de biocapteurs pour des applications très variées dans le domaine de la santé [11,12], l'environnement [13], l'industrie agroalimentaire [14,15], l'espace [16] ou encore le bioterrorisme [17].

### 1.2.4 Classification des biocapteurs

Les biocapteurs peuvent être classés suivant différents types de critères :

- Par type de biorécepteur : biocapteurs enzymatiques, immunologiques, à cellules entières...
- Par type de transducteur : biocapteurs optiques, électrochimiques, thermiques...
- Par type de réaction suivie : biocapteurs à affinité, à catalyse, à hybridation, à empreinte moléculaire...

### 1.2.5 Caractéristiques des biocapteurs

- ✓ La sélectivité : l'aptitude à détecter l'espèce cible à l'exclusion de toute autre. Ce paramètre dépend principalement du biorécepteur, bien que le choix du transducteur puisse contribuer à une bonne sélectivité.
- ✓ La sensibilité : le rapport entre la réponse du capteur et la variation correspondante de la grandeur à mesurer.
- ✓ La reproductibilité : la capacité du biocapteur à donner des réponses très voisines pour des mesures répétées de la même quantité d'analyte à mesurer.
- ✓ La limite de détection : la plus petite valeur de la grandeur à mesurer pouvant être détectée de façon significative.
- ✓ L'exactitude : c'est l'accord entre le résultat de la mesure et la valeur vraie de la grandeur mesurée ; l'écart est appelé erreur absolue.
- ✓ La durée de vie : période pendant laquelle les caractéristiques du capteur permettent son utilisation avec un degré de précision suffisant.

### 1.2.6 Le principe de biocapteurs

Les biocapteurs sont constitués de systèmes de bio-reconnaissance, généralement des enzymes ou des protéines de liaison, tel que des anticorps, immobilisés sur la surface de capteurs physico-chimiques. Ils sont composés de trois parties, principales. Le premier est le biorécepteur, le premier maillon du biocapteur, il permet l'identification de l'espèce à détecter grâce à son site particulièrement sélectif en assurant la reconnaissance moléculaire, en utilisant par exemple des protéines de liaisons telles des enzymes ou des anticorps. La deuxième est le transducteur, un dispositif permettant la mise en évidence de la réaction assurée par le biorécepteur,

où celui-ci sera immobilisé. Son choix dépendra des substances libérées ou consommées par la réaction ainsi que de l'application qui sera faite par le capteur. Le but étant d'avoir une compatibilité maximale pour obtenir un signal sensible avec un minimum de bruit de fond. Finalement, il y a des éléments électroniques ou des microprocesseurs de signaux qui sont principalement responsables de l'affichage des résultats d'une manière conviviale et facilement quantifiable.

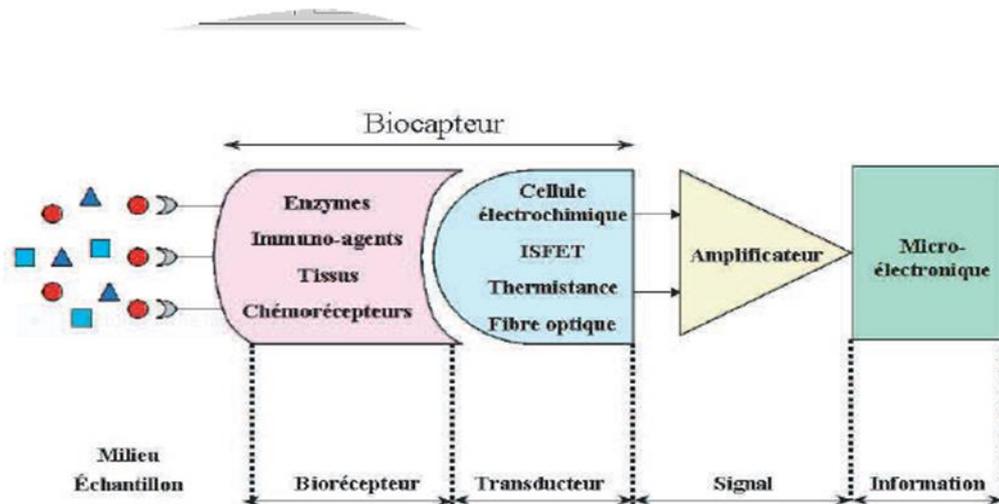


Figure 1.7 : Représentation schématique d'un biocapteur.

### 1.2.7. Les modes de transduction

L'information donnée par le transducteur doit, tout comme le biorécepteur, être spécifique et ne doit correspondre qu'à la reconnaissance biologique. Idéalement, le choix du transducteur doit être établi de façon à éviter toute modification du complexe formé et à assurer un suivi en temps réel. Il existe différents types de transducteurs. Parmi les plus utilisés, on distingue les transducteurs de type optique, mécanique, thermique et électrochimique.

#### 1.2.7.1. Transduction optique

Ce type de transduction consiste à transformer l'évènement de reconnaissance biologique sous forme d'une grandeur optique (variation d'indice de réfraction, d'absorbance, de fluorescence, de luminescence...). Les principaux atouts de ces transducteurs sont généralement leur caractère non destructif qui autorise des

mesures *in situ* et en temps réel, leur insensibilité aux interférences électromagnétiques et leur bonne sensibilité de détection. Cependant, la limitation principale de cette technique réside dans la difficulté de son intégration complète sur une puce miniaturisée. La transduction optique reste donc l'archétype d'une méthode de détection excellente, toutefois elle nécessite un appareillage externe non intégrable [18–19].

#### 1.2.7.2. Transduction mécanique

Ce type de transduction est principalement basé sur la génération et la détection d'ondes mécaniques ou acoustiques. Ces ondes se propagent à travers ou à la surface d'un matériau provoquant un changement de vitesse et/ou d'amplitude au niveau de la zone de passage de l'onde propagée [20]. L'augmentation ou la diminution de masse induite par ces variations peut être typiquement suivie par la mesure de spectres en fréquence et corrélées à l'information correspondant à la reconnaissance biologique recherchée. De bonnes performances peuvent être obtenues, mais cette technique s'avère être dépendante de plusieurs facteurs influençant la fiabilité des résultats, tels que la variation de la température, l'atténuation des ondes, le dépôt non-spécifique des molécules, de poussières ou d'autres contaminants sur les cristaux.

#### 1.2.7.3. Transduction thermique

La transduction thermique consiste à mesurer l'énergie produite ou absorbée au cours d'une réaction biochimique. Les transducteurs thermiques sont généralement des thermocouples ou des thermorésistances [21]. Les biocapteurs thermiques les plus utilisés sont enzymatiques mais il existe des biocapteurs thermiques immunochimiques. Ce type de transduction, adapté aux mesures en continu, présente de nombreux avantages tels que la rapidité de réponse, la reproductibilité et l'absence d'interférence électrochimique ou optique. Elle est cependant très peu utilisée à cause du coût élevé de l'instrumentation et des contraintes technologiques liées à la nécessité de compenser les variations parasites de température.

#### 1.2.7.4. Transduction électrochimique

La méthode de détection électrochimique est, avec la transduction optique, la plus répandue dans le domaine des biocapteurs et c'est celle que nous avons choisie d'exploiter dans notre travail. Son principe repose sur la détection de changements électrochimiques lors de l'événement de bio-reconnaissance [22].

La transduction électrochimique possède plusieurs avantages à savoir sa sensibilité, sa simplicité, son faible coût, et éventuellement sa miniaturisation et son intégration dans des dispositifs automatisés. Les biocapteurs électrochimiques s'avèrent, alors, très prometteurs et font actuellement l'objet d'intenses recherches [23]. Il existe différents types de biocapteurs électrochimiques qui sont classés selon leur mode de détection [24] :

- La potentiométrie mesure le changement de potentiel de charge à une électrode de travail par rapport à une électrode de référence dont le potentiel reste constant. La potentiométrie fournit donc des informations sur l'activité des ions mis en jeu lors d'une réaction électrochimique.
- L'ampérométrie et la voltammétrie sont basées sur la mesure du courant électrique produit lorsqu'un potentiel est appliqué entre une électrode de référence et une électrode de travail. Le courant mesuré est le résultat du processus de réduction ou d'oxydation électrochimique d'une espèce électroactive produite lors d'une réaction biochimique ayant lieu à l'électrode de travail. On parle d'ampérométrie lorsque le courant est mesuré à un potentiel constant et de voltammétrie lorsque la mesure est réalisée lors d'une variation contrôlée de potentiel.
- La conductimétrie Le principe de ce mode de détection repose sur la mesure de la variation de conductivité d'une solution induite par la production d'espèces chargées. Les transducteurs conductimétriques ont été utilisés pour la mise au point de biocapteurs étant donné le nombre d'avantages qu'ils offrent : ils sont sensibles, simples d'utilisation, ne nécessitent pas d'électrode de référence et sont faciles à miniaturiser. La détection de la conductance de la solution n'est cependant pas assez spécifique, c'est pourquoi les transducteurs conductimétriques sont souvent associés à des biorécepteurs catalytiques tels que les enzymes [25].

Néanmoins, d'autres éléments de reconnaissance ont été utilisés pour le développement de biocapteurs conductimétriques comme les algues pour la détection des métaux lourds [26], les bactéries [27], l'ADN pour la détection des virus [28] et les anticorps pour la détection des bactéries [29].

- L'impédance-métrie La spectroscopie d'impédance électrochimique est une technique non destructive adaptée à l'étude des propriétés électriques interfaciales. Elle permet de différencier les divers phénomènes susceptibles de se produire dans la cellule électrochimique en fonction de la fréquence. Le transfert de charge qui a lieu entre l'interface et l'électrode est défini comme un phénomène rapide qui se produit à hautes fréquences, tandis que le transport de matière qui a lieu entre l'interface et l'électrolyte, est défini comme un phénomène plutôt lent qui se déroule à basses fréquences. La mesure de l'impédance s'effectue dans une cellule classique à trois électrodes.

La spectroscopie d'impédance électrochimique a été développée notamment pour caractériser la fabrication des biocapteurs et pour contrôler les réactions enzymatiques ou les phénomènes de reconnaissance moléculaire de fixation de protéines spécifiques, de récepteurs, d'acides nucléiques, de cellules entières ou d'anticorps. Ce mode de transduction s'applique avantageusement aux réactions d'affinité (antigène-anticorps, chémorécepteurs membranaires.) car elles induisent de faibles variations de conductance et de capacitance au niveau de l'interface électrode-biorécepteur immobilisé.

#### 1.2.8. Les méthodes d'immobilisation

La conception d'un biocapteur nécessite l'immobilisation de l'élément de reconnaissance sur le transducteur. Le choix de la technique d'immobilisation dépend du type de matériel biologique fixé, du substrat à analyser ainsi que de la configuration du transducteur. Quelle que soit la technique utilisée, celle-ci doit conserver la conformation du matériel biologique, garantir l'accès de l'analyte et permettre la transmission du signal à travers la couche sensible immobilisée sur le transducteur.

Parmi les différentes méthodes d'immobilisation [30], on distingue :

### 1.2.8.1. Adsorption

L'adsorption physique est la méthode la plus simple qui permet l'immobilisation de l'élément biologique sur le transducteur (Fig 1.8). Elle met en jeu des interactions faibles de type Van der Waals, des liaisons hydrogènes, des transferts de charges ou encore des interactions homophiles entre les groupements fonctionnels de la biomolécule active et la surface du support. Dans tous les cas, il suffit de laisser en contact le biorécepteur à un pH, une force ionique et une température convenables. Il s'agit d'une technique non dénaturante qui préserve la structure de la molécule adsorbée et qui permet la régénération du biocapteur. L'inconvénient majeur de cette technique est la faible résistance de l'assemblage. Les phénomènes de désorption sont régulièrement observés suite à des variations de conditions du milieu (pH, force ionique, température). La stabilité et la durée d'utilisation des biocapteurs ainsi obtenus se trouvent diminuées.

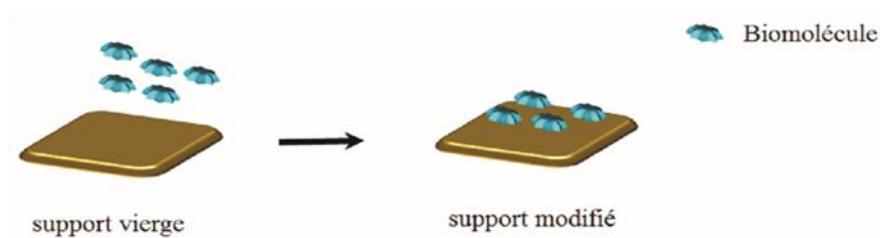


Figure 1.8 : Immobilisation des biomolécules par adsorption.

### 1.2.8.2. Liaison covalente

Il s'agit de créer des liaisons fortes et irréversibles entre les groupements fonctionnels du bioélément et les groupes réactifs du transducteur. Une fonctionnalisation et/ou une activation préalable, soit du biorécepteur, soit du support, est souvent nécessaire. Il est préférable de fonctionnaliser/activer le support afin de maintenir l'activité de la biomolécule [31].

Cette méthode est considérée comme une méthode simple, efficace et irréversible, toutefois elle doit faire l'objet de précautions car elle peut impliquer des changements drastiques des performances du biorécepteur en termes de sensibilité, de sélectivité et de stabilité, voire même le détruire [32].

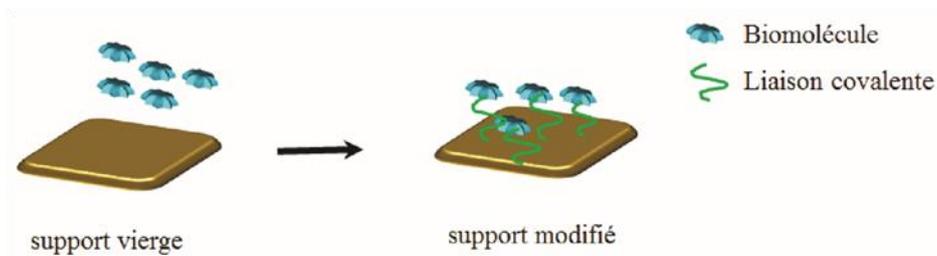


Figure 1.9 : Immobilisation des biomolécules par liaison covalente.

### 1.2.8.3. Réticulation et co-réticulation

Il s'agit dans ce cas d'immobiliser les éléments biologiques, essentiellement les enzymes, en utilisant un réticulant. Celui-ci est un agent bifonctionnel qui permet de lier les biomolécules entre elles par des liaisons chimiques, donnant ainsi des composés de hautes masses moléculaires insolubles dans l'eau. Parle de co-réticulation. L'utilisation de cette protéine permet, par une meilleure répartition des masses, une meilleure maîtrise de l'activité enzymatique sans altérer les propriétés mécaniques des membranes obtenues. L'agent de réticulation le plus utilisé est le glutaraldéhyde (GA) [33].

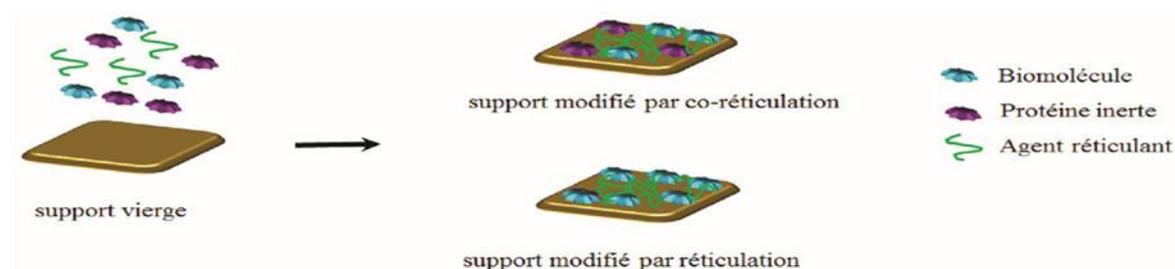


Figure 1.10 : Immobilisation des biomolécules par réticulation et co-réticulation.

### 1.2.8.4. Piégeage dans des matrices polymériques

Le piégeage consiste à incorporer le biorécepteur dans un réseau polymérique. La biomolécule, le plus souvent une enzyme, est mélangée à une solution de polymère, puis déposée à la surface du transducteur sous certaines conditions [32]. Elle se trouve piégée mécaniquement à l'intérieur de la matrice, qui doit permettre la diffusion du substrat vers le site actif et des produits de la réaction (ou des électrons générés) vers l'électrode. La sélectivité peut être maintenue grâce au contrôle de la porosité du matériau ainsi que de ses propriétés chimiques.

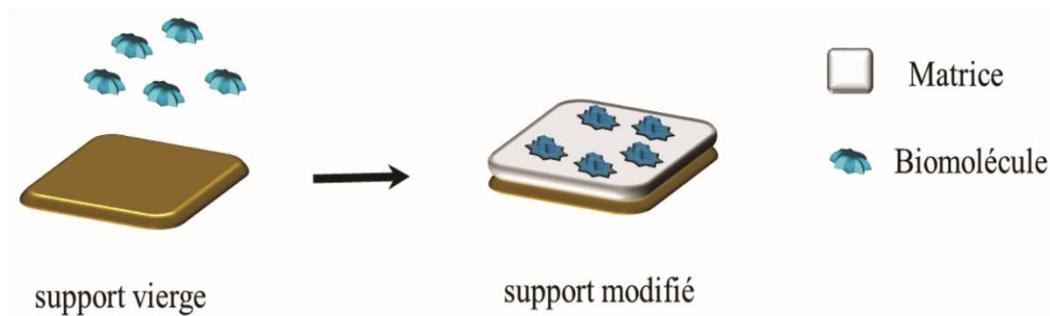


Figure 1.11 : Immobilisation des biomolécules par piégeage.

### 1.3 La catalyse

Un biorécepteur peut être un catalyseur ; les éléments les plus utilisés à cet effet sont les enzymes. A la place d'enzymes isolées et purifiées, qui nécessitent des étapes de purification et d'extraction coûteuses, ce sont parfois des coenzymes, des tissus animaux ou même des cellules entières qui sont utilisées. Ces dernières sont généralement plus stables et plus robustes que les enzymes isolées.

### 1.4 Les enzymes

Ce sont des protéines globulaires qui jouent le rôle de catalyseurs biologiques, c'est-à-dire qu'elles règlent et accélèrent la vitesse des réactions biochimiques sans toutefois être modifiées ou détruites au cours de ces réactions. Les enzymes accélèrent 10<sup>8</sup> à 10<sup>13</sup> fois la réaction correspondante qui se déroulerait avec un catalyseur non-biologique. En abaissant l'énergie d'activation de la réaction qu'elle catalyse, une enzyme abaisse le niveau énergétique de l'état de transition et accélère ainsi la réaction. Les enzymes ont une stéréospécificité tellement forte qu'elles effectuent des réactions leur permettant de choisir parmi différents énantiomères ou de discriminer d'autres groupes pratiquement identiques entre eux.

La vitesse des réactions enzymatiques est fonction de paramètres physico-chimiques comme le pH, la température, la salinité ou encore la présence d'ions activateurs ou inhibiteurs. C'est sur cette dernière propriété que la majorité des biocapteurs sont basés. Plusieurs familles d'enzymes ont été utilisées pour la conception de biocapteurs mais les plus représentées sont :

- Les oxydoréductases : oxydases, réductases, hydrogénases...
- Les hydrolases : phosphatases alcalines, estérases, lipases...
- Les transférases : Kinases, transaminases, mutases

Les enzymes pures restent à ce jour les biorécepteurs les plus largement utilisés pour la mise au point de biocapteurs. Néanmoins elles sont relativement coûteuses et pour la plupart, souffrent d'un manque de stabilité au cours du temps.

#### 1.4.1 Biocapteurs enzymatiques

Les capteurs enzymatiques de glucose dominent l'industrie des biocapteurs, ceci a été accentué par le développement sans cesse croissant de l'autotest et de surveillance de la glycémie.

Les premiers capteurs de glucose ont été introduits, comme on l'a indiqué précédemment, par Clark et Lyons en 1962 ; ce capteur est basé sur l'oxydation catalytique du glucose en présence d'oxygène, c'est cette variation d'oxygène qui est alors mesurée [33]. Le premier capteur ampérométrique enzymatique de glucose a été développé en 1973 [34] ; dans ce détecteur, la production anodique de peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  a été analysée au lieu du courant due à la réduction d'oxygène. Depuis, les capteurs de glucose ont considérablement progressé grâce à une technologie électrochimique de plus en plus innovante, efficace et performante [36]. Depuis le début et jusqu'à maintenant, l'enzyme Glucose Oxydase ( $GO_x$  ou GOD) est le composant catalytique principal utilisé dans des biocapteurs enzymatiques.

Elle a été décrite comme une enzyme « idéale » pour l'oxydation du glucose [37,38], en raison de sa sélectivité relativement élevée, de sa sensibilité et de sa stabilité, comparée à d'autres matériaux enzymatiques. L'élément clé de cette grande molécule de protéine est le centre redox, qui est la FAD (la flavine adénine dinucléotide). Le groupe de flavine est réduit par interaction avec le glucose, en produisant comme sous-produit d'oxydoréduction la glucolactone ( $C_6H_{10}O_6$ ), conformément à l'équation [38] :



Comme le centre actif FAD est profondément enfoui dans l'enzyme, son oxydoréduction est un facteur limitant majeur. Trois approches ont été adoptées afin d'oxyder le centre réduit  $FADH_2$  et ainsi régénérer la FAD : Soit catalytiquement par la réduction naturelle de l'oxygène présent (première génération de biocapteurs

enzymatique de glucose), soit en le faisant réagir avec un médiateur (seconde génération), soit enfin en l'oxydant directement via l'électrode (troisième génération). Les capteurs de glucose enzymatiques sont ainsi distingués en fonction du mécanisme de régénération du centre actif ; ceci est résumé dans (la figure 1.12) [35].

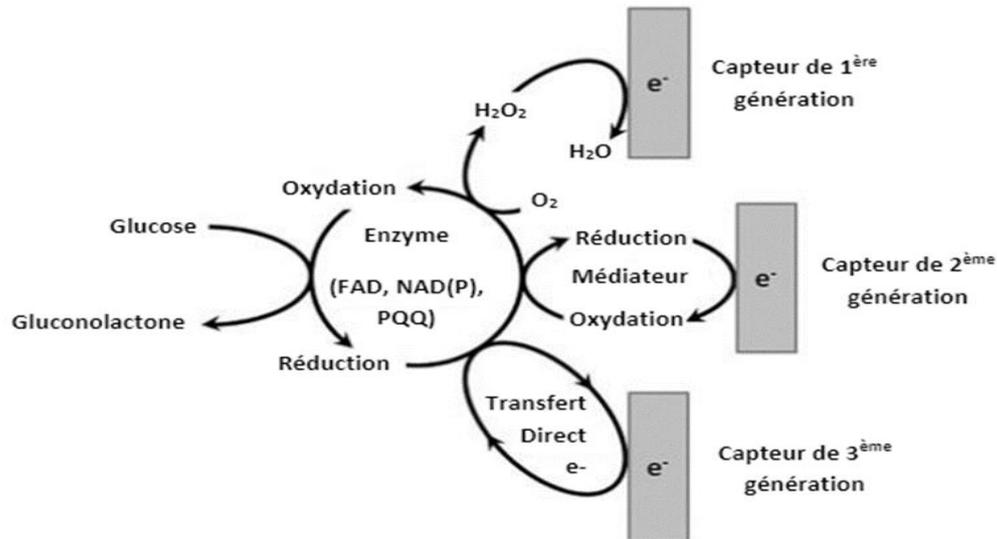


Figure 1.12 : Résumé des mécanismes d'oxydation enzymatique du glucose [35].

#### 1.4.2. Avantages et inconvénients des électrodes enzymatiques de glucose :

Malgré une domination de l'industrie des capteurs de glucose par les systèmes enzymatiques, ces derniers ont un certain nombre de failles. Les capteurs de première génération souffrent d'une dépendance élevée à l'oxygène, et sont donc inadaptés pour des analyses pratiques et fiables. De plus, leur capacité de détection est fortement influencée par la présence d'autres interférents électro actifs toujours courants dans les échantillons sanguins réels. Pour y remédier, une deuxième génération de capteurs a utilisé des médiateurs synthétiques permettant de se passer d'oxygène, ainsi que des potentiels ampérométriques inférieurs pour éviter les interférences électroactives [37].

Les électrodes de ces capteurs deviennent de plus en plus élaborées, mais la production d'un capteur reproductible reste complexe et difficile. Enfin, est apparue la troisième génération de capteur qui est encore à ses débuts mais qui montre déjà beaucoup de promesses, basée sur les surfaces d'électrodes nanostructurées [37-38]. Le problème de stabilité qui caractérise les systèmes enzymatiques entrave fortement leur développement et leur plus large application. Assurer la stabilité de

l'enzyme et du médiateur d'électrodes immobilisées nécessite une attention considérable ; des procédés de fabrication complexes (électropolymérisation, réticulation covalente, piégeage par sol-gel, piégeage par des chaînes de polymères, etc.) ont été étudiés dans le but d'aboutir à un procédé applicable à grande échelle tout en alliant coût raisonnable et fiabilité. En dépit de ces problèmes, les capteurs enzymatiques de glucose gardent commercialement le monopole [36]. Cela est compréhensible étant donné la forte sélectivité de l'enzyme envers le glucose.

### 1.5 Conclusion :

La technologie des biocapteurs est devenue un outil essentiel pour les applications médicales et permet à travers une approche pluridisciplinaire de développer des dispositifs portables pour le diagnostic et le pronostic médical. Les outils de détection existants et utilisés en routine étant encombrants, onéreux à l'achat et surtout avec des temps d'analyse longs, les biocapteurs proposent des solutions rapides, sensibles, simples à mettre en œuvre, de faible coût et faciles à produire en masse en vue d'une commercialisation. Ils constituent ainsi un outil essentiel dans la réussite du traitement et la guérison des patients en permettant un diagnostic précis en temps réel des maladies.

Bien que la croissance du marché ne reflète pas l'augmentation exponentielle du nombre de publications dans ce domaine, le marché des biocapteurs est stimulé par l'émergence de nouvelles technologies, comme la microtechnologie et la microfluidique, et par les activités de recherche et de développement des sciences des matériaux, de la biochimie, de la biologie moléculaire, de la génomique et des technologies liées aux transducteurs. La combinaison de ces avancées scientifiques devrait permettre le développement d'un biocapteur idéal tout intégré de type laboratoire sur puce, multiplexé ou versatile, c'est à dire avec des biorécepteurs interchangeables, précis, rapide, simple à utiliser et à un prix compétitif pour la détection précoce et en temps réel de pathologies.

## CHAPITRE 2 : LA VOLTAMETRIE CYCLIQUE ET LA GLYCEMIE

### 2.1. Matériels et techniques de caractérisation électrochimiques

L'analyse électrochimique regroupe l'ensemble des méthodes d'analyses quantitatives. Celles-ci font appel aux propriétés électriques d'une solution lorsque celle-ci fait partie d'une cellule électrochimique. Les méthodes électrochimiques sont basées sur la caractérisation des réactions d'oxydoréductions qui sont le siège d'un échange d'électrons entre l'oxydant et le réducteur. Elles sont capables d'atteindre des limites de détection très basses et de fournir de nombreuses informations concernant le système étudié. Pour ce faire, le suivi des paramètres potentiel (E), courant (I) et temps (t) est réalisé dans une cellule électrochimique à trois électrodes. L'électrode de travail et la contre électrode permettent de mesurer le courant du système étudié tandis que l'électrode de référence permet d'avoir accès au potentiel relatif de l'électrode de travail dans son milieu. L'application des techniques électrochimiques offrent plusieurs avantages. Elles permettent d'étudier différents phénomènes qui trouvent leurs applications en recherche (étude des interfaces) ou dans le milieu industriel (corrosion, batteries). Elles sont appliquées dans les dosages chimiques quantitatifs. Elles donnent la possibilité de travailler avec des espèces non électro-actives mais également avec des solutions de faibles concentrations. Enfin, il est important de noter que les méthodes électrochimiques fournissent des informations relatives aux activités des espèces chimiques plutôt qu'à leurs concentrations [39].

#### 2.1.1. Le montage électrochimique

Pour la détection de glucose et les mesures électrochimiques, nous avons utilisé une cellule à trois électrodes ces électrodes sont comme suit :

- une électrode de travail : stable et conductrice fabriquée à l'aide de métaux nobles tels que l'or, le diamant ou le carbone
- une électrode de référence désignée pour maintenir un potentiel de référence connu et stable
- une électrode auxiliaire qui sert au passage du courant à travers le système et non à travers l'électrode de référence.

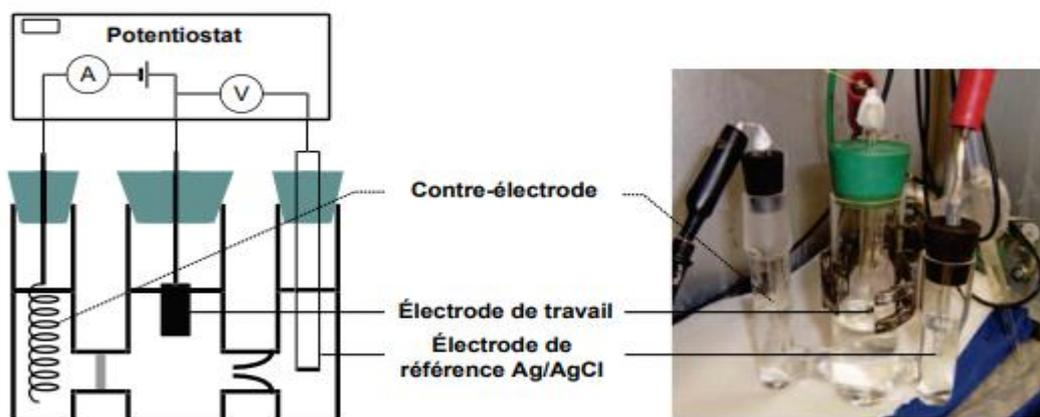


Figure 2.1 : Illustration schématique du dispositif électrochimique utilisé [40].

## 2.2. La voltamétrie

### 2.2.1. Introduction

La voltamétrie cyclique est l'une des méthodes analytiques qui permettent de préciser les conditions dans lesquelles une réaction d'oxydation et de réduction est réalisable par voie électrochimique et éventuellement d'en établir le mécanisme.

Le principe général de la voltampérométrie est donc l'obtention d'une réponse (le courant) du système étudié à l'excitation (le potentiel) responsable de la réaction électrochimique désirée.

Cette opération est réalisée en effectuant une exploration par imposition et variation progressive du potentiel d'électrode (balayage de potentiel).

Pour pouvoir imposer le potentiel d'électrode, le faire varier et produire ainsi des réactions électrochimiques, il faut opérer dans une cellule d'électrolyse comportant trois électrodes auxquelles un circuit extérieur se trouve connecté.

Le potentiel de l'électrode principale où doivent avoir lieu les réactions que l'on désire produire, électrode dite indicatrice (ou encore, électrode de travail) peut être contrôlé avec l'aide d'une électrode de référence. L'électrolyse se manifeste alors par la circulation d'un courant électrique, dont l'intensité peut être mesurée sur le circuit extérieur, à l'aide de la troisième électrode dite contre-électrode (le potentiel de la contre-électrode n'ayant en général pas besoin d'être lui-même contrôlé).

Celle des deux électrodes qui est traversée par le courant dans le sens correspondant à un processus de réduction est désignée par le terme de cathode.

L'autre électrode, traversée par le courant dans le sens qui correspond à un processus d'oxydation, est désignée par le terme d'anode. Une inversion du sens du courant dans le circuit (au cours de la variation du potentiel) intervertit les rôles des deux électrodes. Pour imposer à l'électrode indicatrice un potentiel bien contrôlé, on utilise un appareil électronique d'asservissement appelé potentiostat, aux bornes duquel les trois électrodes sont connectées. Cet appareil fournit automatiquement la tension électrique entre l'électrode indicatrice et la contre-électrode, nécessaire pour que la tension entre l'électrode indicatrice et l'électrode de référence soit maintenue égale à une valeur de consigne affichée à l'appareil. Pour obtenir un voltampérogramme, on effectue alors un balayage de potentiel en modifiant progressivement la tension de consigne contrôlée par le potentiostat, au moyen d'un système de pilotage automatique. La mesure automatique du courant peut aussi être effectuée et portée en fonction du potentiel, point par point. L'automatisation complète du tracé permet l'enregistrement du voltampérogramme.

Pour une même réaction, la forme de la réponse voltampérométrique dépend d'un facteur essentiel qui est le régime de transport diffusionnel des espèces électroactives en solution. Il y a ainsi plusieurs méthodes voltampérométriques qui se distinguent entre elles par des modalités différentes sur le plan instrumental.

Les courbes voltampérométriques peuvent aussi être utilisées pour déduire des paramètres de cinétique : soit de cinétique électrochimique, soit de cinétique chimique lorsqu'une réaction chimique se trouve couplée à une réaction électrochimique. De même, les conditions dans lesquelles doit s'effectuer une coulométrie ou un dosage coulométrique peuvent se déterminer à l'aide du tracé des voltampérogrammes.

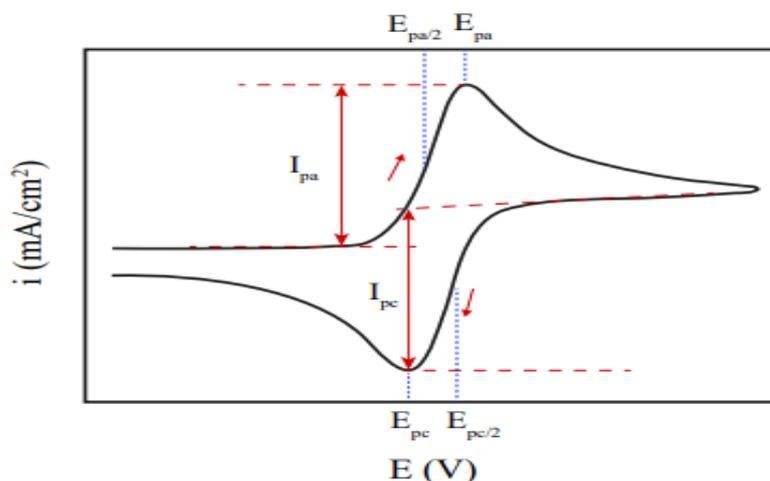


Figure 2.2 : Allure générale d'une courbe voltampérométrique.

### 2.2.2. Principe de la voltamétrie

La connaissance des caractéristiques fondamentales des réactions électrochimiques est obtenue sur le plan expérimental, au moyen de la détermination de figures qui expriment la relation entre le courant et le potentiel d'électrode. Ces figures sont appelées voltampérogrammes ; leur détermination est l'objet de la voltammétrie.

Le principe général de la voltammétrie est l'obtention d'une « réponse » (le courant) du système étudié à la sollicitation « contrainte » responsable de la production de réaction(s) électrochimique(s), en effectuant une exploration par imposition et variation progressive du potentiel d'électrode E (balayage de potentiel). L'analyse de la figure obtenue (réponse I en fonction de E) renseigne sur les propriétés qui déterminent sa forme. Par ailleurs, elle permet ultérieurement le choix de conditions appropriées à la réalisation des applications [41].

### 2.2.3. La voltampérométrie inverse (redissolution)

C'est une technique d'analyse ultrasensible [42]. Elle consiste à utiliser une électrode de travail, qui peut être une électrode à goutte de mercure pendante (HMDE) ou encore une électrode solide. Cette méthode d'analyse est principalement utilisée pour la détermination quantitative des traces de cations dont le métal peut former un amalgame avec le mercure (dans le cas où l'électrode de travail est une électrode à goutte de mercure pendante). Parmi ces cations, nous pouvons citer le Pb, Cd, Zn, Cu, Sn, Ti, Mn, Bi, et le Ga [43].

La voltampérométrie à redissolution se fait en deux étapes : accumulation et redissolution. Avant l'étape d'accumulation sur la goutte, un barbotage d'azote est effectué pour chasser l'oxygène présent dans la solution qui est susceptible d'interagir avec la goutte de mercure et donc d'interférer dans la mesure [44].

#### Première étape d'accumulation (ou pré-électrolyse)

Cette phase d'électrodéposition s'effectue en solution agitée avec un potentiel suffisamment élevé pour qu'il y ait réduction et ou oxydation des espèces présentes en solution. La surface de l'électrode étant petite, la durée d'accumulation est inférieure à celle que nécessiterait une électrolyse complète, et le courant conserve, durant cette phase, une intensité sensiblement constante. A la surface du mercure, il se produit alors une réaction qui forme un amalgame.



## 2.3 La voltammétrie cyclique

### 2.3.1. La voltammétrie linéaire

Les vitesses de balayage des potentiels, utilisées en voltammétrie sur électrodes tournantes, sont suffisamment faibles (de 0.1 à 0.5 V/mn) pour qu'à chaque instant s'établisse un état stationnaire dans la couche de diffusion.

Mais l'allure de la courbe de polarisation est modifiée si l'exploration des potentiels est réalisée à grande vitesse (de 0.1 à 100V/s). On opère alors sur une électrode fixe (disque métallique) dont on fait varier linéairement le potentiel :

$$E = E_0 \pm v(t) \quad (\text{Eq .2.1})$$

v : vitesse de balayage des potentiels.

Le potentiel de départ  $E_0$  est choisi de telle façon qu'aucune substance ne soit électroactive.

La courbe de polarisation, appelée voltammogramme présente alors un pic de courant. L'existence de ce pic est lié au fait que le régime de diffusion stationnaire ne s'établit pas dans la partie montante de la vague. Quand le potentiel atteint une valeur suffisante pour que la réaction électrochimique se produise, du fait de la vitesse de balayage élevée, la substance électroactive disparaît rapidement au voisinage de l'électrode ; le gradient de concentration adopte une valeur initiale élevée, puis l'épaisseur de la couche de diffusion augmente.

Les deux caractéristiques d'un voltammogramme sont le courant de pic ( $i_p$ ) et le potentiel de pic ( $E_p$ ). Le courant de pic est donné par l'équation de Sevcik-Randles [47, 48] :

$$i_p = K A n^{3/2} D^{1/2} v^{1/2} C \quad (\text{Eq .2.2})$$

A : surface de l'électrode

v : vitesse de balayage des potentiels

K : coefficient numérique

C : concentration du substrat.

n : le nombre d'électrons mis en jeu

D : coefficient de diffusion

### 2.3.2. La technique de voltammétrie cyclique

La voltampérométrie cyclique est basée sur la mesure du courant résultant d'un balayage linéaire en potentiel entre les limites  $E_{inf}$  et  $E_{sup}$  choisies par l'expérimentateur. La programmation en potentiel est dite triangulaire (figure 2.3) et est caractérisée par la vitesse de balayage.

$$V = dE/dt \quad (\text{Eq .2.3})$$

Plusieurs cycles consécutifs peuvent être exécutés, chacun étant représenté par un tracé du courant enregistré en fonction du potentiel appliqué, appelé voltampérogramme.

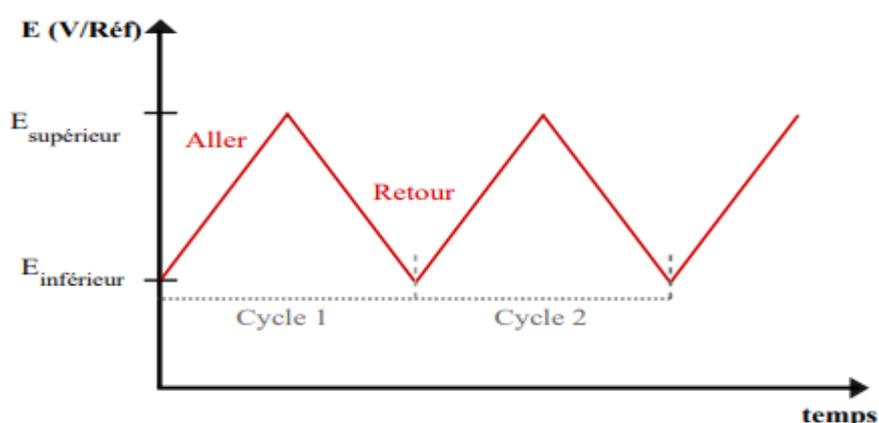


Figure 2.4 : Programmation du potentiel au cours du temps en voltampérométrie cyclique.

Le courant mesuré est la somme de deux contributions à l'interface électrode-solution : le courant capacitif lié à l'existence de la double couche électrique, et le courant faradique associé aux processus d'oxydo-réduction, Soit :

$$i = i_c + i_f = \frac{dQ_c}{dt} + \frac{dQ_f}{dt} \quad (\text{Eq .2.4})$$

Avec  $i$  le courant total,  $i_c$  et  $i_f$  les courants capacitif et faradique,  $Q_c$  et  $Q_f$  les charges capacitive et faradique et  $t$  le temps. Le courant faradique revêt différentes expressions plus ou moins complexes selon le système considéré. En fonction de la forme de sa dépendance en la vitesse de balayage, il est possible d'en déduire certaines caractéristiques de la réaction, comme sa réversibilité ou l'intervention d'espèces adsorbées. Le courant faradique varie également avec la concentration en l'espèce électroactive et l'aire de l'électrode [49].

Pour éliminer l'influence de ce dernier facteur, le courant est usuellement normalisé par rapport à la surface de l'électrode et présenté sous la forme d'une densité de courant :

$$i = \frac{I}{S} \quad (\text{Eq .2.5}).$$

### 2.3.3. Composants et principes de la technique voltamétrique

Après avoir balayé vers les potentiels anodique et réaliser une oxydation, on inverse le sens de variation du potentiel pour effectuer une exploitation vers les potentiel cathodiques. Si le balayage est suffisamment rapide le produit aussi formé à l'aller et encore présent au balayage retour et peut se réduire, on enregistre donc sur le voltamogramme les courbes de polarisations anodique et cathodique (dites Voltamogrammes cycliques). La rapidité de vitesse de balayage donne une bonne résolution et reproductibilité des résultats car l'aller et le retour nettoient la surface de l'électrode de travail.

La Figure 2.5 représente une courbe typique de processus réversible (système. rapide), observés par voltamétricyclique ainsi la rampe linéaire en de potentiel imposé.

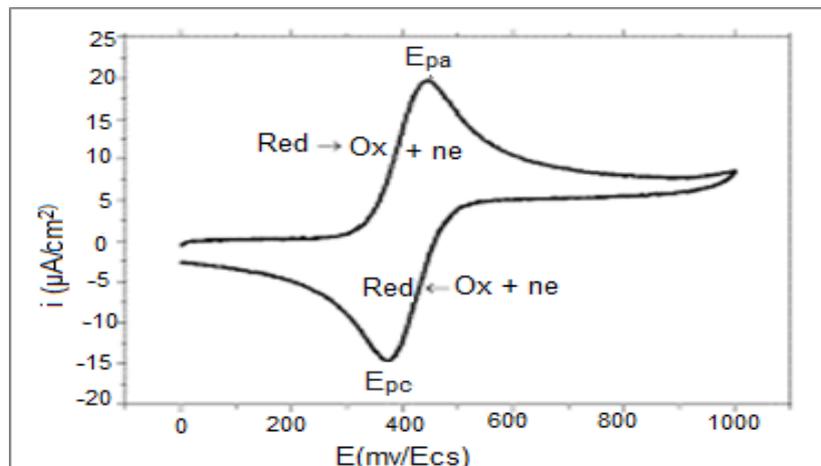


Figure 2.5 : Représentation d'un voltamogramme.

Avant d'effectuer une mesure voltammétrique, la solution à étudier est purgée au moyen d'un gaz inerte (N<sub>2</sub>, Ar) afin d'éliminer l'oxygène dissous. Ceci est nécessaire car l'oxygène, qui est présent en concentration relativement grande (environ 3x10<sup>-4</sup> M en solution saturée avec l'air), est également électroactif. L'électro-réduction de l'oxygène donne deux vagues de réduction successives aux électrodes d'Hg.

Les unités de base d'un analyseur voltamétrique sont (Fig.2.6) :

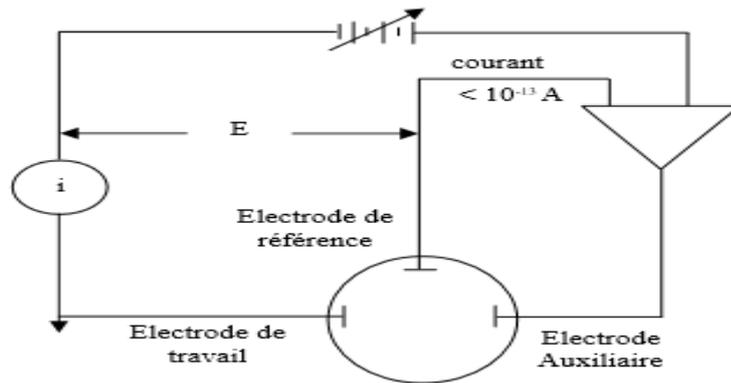


Figure 2.6 : Représentation schématique du circuit électronique d'un potentiostat.

#### 2.4. Voltampérométrie en régime de diffusion pure – voltampérométrie cyclique

Il y a trois cas : Cas d'un système réversible (rapide), Cas d'un système lent et cas d'un système Quasi-réversible :

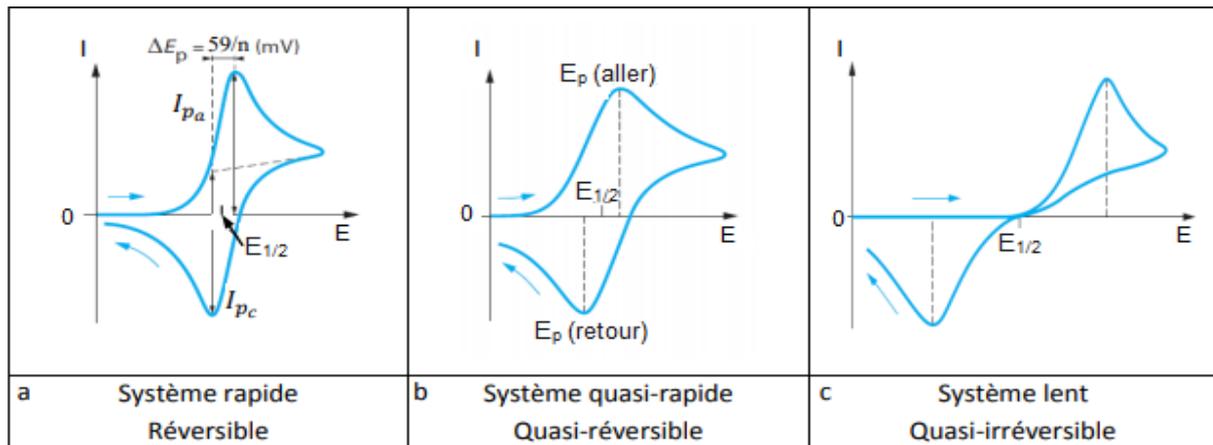


Figure 2.7 : Allure des voltammogrammes cycliques selon la réversibilité du système (Trémillon, 1993) [50].

##### a) Cas d'un système réversible (rapide)

Un système rapide est défini comme étant un système dans lequel le processus de transfert de charge entre l'électrode et les espèces électroactives est beaucoup plus rapide que le processus de transport des espèces du sein de la solution vers la surface de l'électrode.

La relation de Randles-Sevcik s'exprime pour un système réversible par :

$$I_p = - (2.69 \cdot 10^5) n^{3/2} A D^{1/2} v^{1/2} C \quad (\text{Eq .2.6})$$

b) Cas d'un système quasi-réversible

Dans le cas de systèmes quasi-réversibles (Figure 2.7 b), la loi de Nernst ne s'applique plus aux concentrations interfaciales. Ces concentrations obéissent à l'équation de Butler-Volmer. La différence de potentiel des pics varie avec la vitesse de balayage. Enfin, le courant n'est plus proportionnel à la racine carrée de la vitesse de balayage.

c) Cas d'un système lent (irréversible)

Lorsque la vitesse de transfert de charge devient plus rapide comparée à la vitesse de transfert de matière, le système est dit irréversible.

La relation de Delahay s'exprime pour un système irréversible par :

$$I_P = - (2.69 \cdot 10^5) \alpha^{1/2} n^{3/2} A D^{1/2} v^{1/2} C \quad (\text{Eq.2.7})$$

$\alpha$  : Coefficient de transfert.

## 2.5. La chronoampérométrie

La chronoampérométrie consiste à imposer un saut de potentiel à partir du potentiel d'équilibre (courant nul) jusqu'à une valeur fixe, à laquelle s'effectue la réaction à l'électrode, et à mesurer le courant en fonction du temps. Sous ces conditions, le système a fait une transition d'aucune réaction à la réaction d'état stable, contrôlé par le taux de transfert de masse d'espèces électroactives vers la surface de l'électrode. Une telle transition est toujours suivie par la variation de courant jusqu'à ce que l'état stable soit accompli, comme décrit par l'équation de Cottrell.

$$i = \frac{nFD^{1/2}C}{\pi^{1/2}t^{1/2}} \quad (\text{Eq.2.8})$$

Où :

F: la constante de Faraday 96500 (C As),

C: la concentration (mole.cm<sup>-3</sup>)

t: temps(s).

Le courant est fonction linéaire de  $t^{-1/2}$ , cette linéarité permet de déduire le coefficient de diffusion D de la pente de la droite. Dans le cas des systèmes hétérogènes sous contrôle de la diffusion, les valeurs élevées du courant initial est due à l'augmentation des germes sur la surface toute fois que la nucléation est impliqué. La forme d'une courbe courant-temps est présentée sur la figure 2.8.

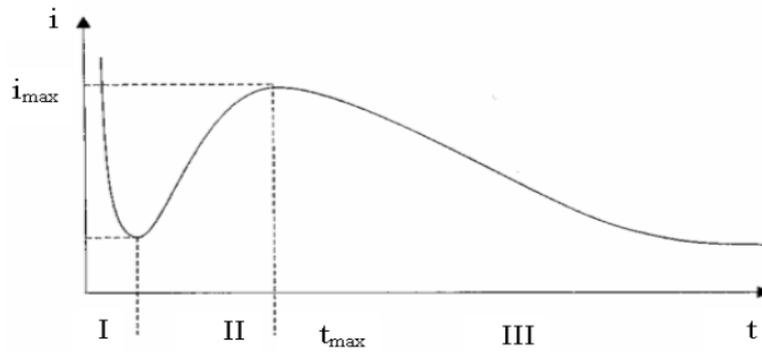


Figure 2.8 : Allure générale d'une courbe courant-temps.

### 2.7. La voltammétrie cyclique dans les biocapteurs

Dans le domaine des biocapteurs, la voltammétrie cyclique a souvent servi de méthode de caractérisation en complément à une autre méthode de détection, le plus souvent l'ampérométrie. C'est le cas par exemple de la détermination de l'aflatoxine M1 dans des échantillons de lait. Avec l'utilisation de cette approche, la limite de détection a été estimée à  $8 \text{ ng L}^{-1}$ , avec un domaine linéaire de  $10\text{-}100 \text{ ng L}^{-1}$  [51]. La voltammétrie cyclique suivie par des mesures de spectroscopie d'impédance a été utilisée pour développer un biocapteur à OTA. Le dispositif montre un domaine linéaire de  $1\text{-}20 \text{ ng/mL}$  avec une limite de détection de  $0.5 \text{ ng/mL}$  [52]. Néanmoins, cette technique est quelque fois utilisée comme méthode de détection. Dans ce contexte, Wu et al, ont élaboré un biocapteur à base de glucose oxydase pour la détection du glucose [53]. Une réponse linéaire a été observée pour des concentrations de glucose allant de  $50 \text{ }\mu\text{M}$  à  $10 \text{ mM}$ , avec une sensibilité élevée et une limite de détection basse de  $1 \text{ }\mu\text{M}$ . Le biocapteur a également montré une haute sélectivité ainsi qu'une longue durée de vie.

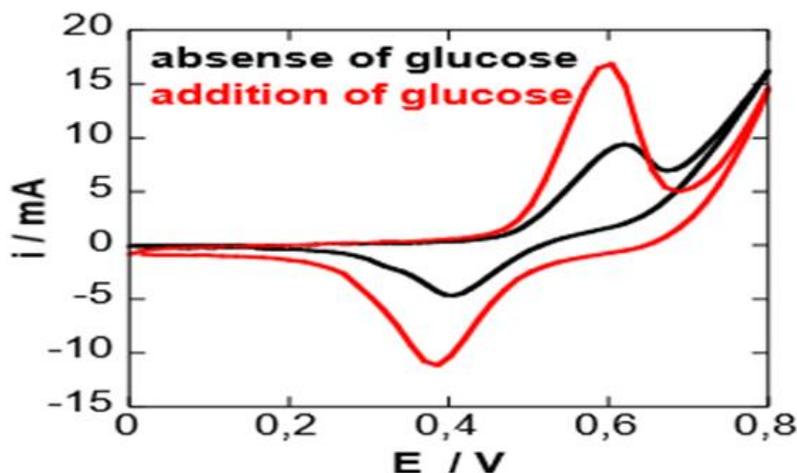


Figure 2.9 : Voltammétrie cyclique avec et sans la présence de glucose

## 2.8. Le diabète

### 2. 8.1 Définition

Le diabète est une maladie chronique jusque-ici incurable, causée par une carence ou un défaut d'utilisation de l'insuline, entraînant un excès de sucre dans le sang. Produite par le pancréas, plus précisément par les cellules Bêta des îlots Langerhans, l'insuline est une hormone qui permet au glucose (sucre), contenu dans les aliments, d'être utilisé par les cellules du corps humain. Les cellules disposent de toute cette énergie dont elles ont besoin pour fonctionner [54]. Si l'insuline est insuffisante ou si elle ne remplit pas son rôle adéquatement, comme c'est le cas dans le diabète, le glucose ne peut pas servir de carburant aux cellules. Il s'accumule alors dans le sang et est ensuite déversé dans l'urine. À la longue, l'hyperglycémie provoquée par la présence excessive de glucose dans le sang entraîne certaines complications, notamment au niveau des yeux, des reins, des nerfs, du cœur et des vaisseaux sanguins.

À ce jour, la cause réelle du diabète demeure inconnue. Nous savons toutefois, que certains facteurs peuvent influencer l'apparition du diabète : hérédité, obésité, grossesse, certains virus ou certains médicaments [55].

### 2.8.3. Les types de diabète

On distingue deux principaux types de diabète le type 1 et le type 2 [56, 57].

#### 1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1, appelé autrefois diabète insulino-dépendant (DID), touche environ 6% des diabétiques, est habituellement découvert chez les personnes jeunes : enfants, adolescents ou jeune adultes.

Ce diabète résulte de la disparition de la cellule bêta du pancréas entraînant une carence totale en insuline. L'organisme ne reconnaît plus ces cellules bêta et les détruit (les cellules bêta sont détruites par des anticorps et des cellules de l'immunité, les lymphocytes, fabriquées par l'organisme) : on dit que le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. Le glucose ne pouvant entrer dans les cellules retourne dans le sang. Le taux de glucose dans le sang s'élève alors.

#### 2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 se manifeste beaucoup plus tard dans la vie, généralement après l'âge de 40 ans. La très grande majorité des personnes atteintes de diabète présentent ce type de diabète (90 % des cas). Depuis quelques années, on remarque que ce diabète apparaît plus tôt. Une prédisposition génétique, l'obésité et le manque d'activité physique contribuent à l'apparition d'un diabète de type 2. Cependant, certaines études tendent à démontrer qu'une alimentation en trop grande quantité et riche en gras pourrait aussi être un facteur de risque. En apportant des corrections importantes à nos habitudes de vie, il est possible de retarder l'apparition de la maladie et d'en diminuer l'impact.

### 2.9. Mesure de la Glycémie

#### 2.9.1 Aspect médical

La glycémie est la concentration plasmatique du glucose. Au cours de la journée, sa valeur varie en fonction des apports et des besoins énergétiques de l'individu. La glycémie est ajustée par l'action d'hormones sécrétées par des cellules du pancréas. Ce système de régulation permet de maintenir le même taux alors même que les cellules des organes ont des besoins différents en fonction de leur activité.

Pour les périodes de mesure de la glycémie, nous avons :

➤ Glycémie à jeun

Pour la glycémie à jeun, la prise de sang a lieu sans apport calorique pendant huit heures au moins.

➤ Glycémie postprandiale

La glycémie est vérifiée 1 h <sup>1</sup>/<sub>2</sub> à 2 h après le début du repas.

➤ Analyse de la glycémie

La mesure de la glycémie permet de savoir s'il y a une bonne régulation du taux de sucre dans le sang. Cet examen est prescrit lorsque l'on soupçonne une hyperglycémie, qui est symptomatique, entre autre, du diabète. Mais il est aussi prescrit pour détecter une hypoglycémie, c'est-à-dire un taux de sucre insuffisant dans le sang.

➤ Valeurs normales de la glycémie

Le tableau suivant donne les valeurs normales de la glycémie [58] :

Valeurs normales ou cibles chez les personnes	non diabétiques
A jeun	Entre 70 et 99 mg/dL
Après les repas	Entre 70 et 140 mg/dL
Valeurs normales ou cibles chez les personnes	diabétiques
A jeun	Entre 70 et 130mg/dL
1 à 2 heures après le début du repas	Au-dessous de 180 mg/dL

Tableau 2.1 : Les valeurs normales de la glycémie

A noter qu'il faut compter (+0,10 g/L) par décennie après 50 ans.

2.9.2. Analyse de la glycémie

La mesure de la glycémie permet de savoir s'il y a une bonne régulation du taux de sucre dans le sang. Cet examen est prescrit lorsque l'on soupçonne une hyperglycémie, qui est symptomatique, entre autre, du diabète. Mais il est aussi prescrit pour détecter une hypoglycémie, c'est-à-dire un taux de sucre insuffisant dans le sang.

• Aspect technologique

Les premiers dispositifs de détection du glucose, développés en 1957, sont des bandelettes colorimétriques urinaires, Clinistix [59]. La transformation du glucose par

l'enzyme, la  $GO_x$ , fixée sur la bandelette, est suivie, en présence de peroxyde d'hydrogène, d'une oxydation d'un chromagène, l'orthotolidine, catalysée par une autre enzyme, la peroxydase donnant lieu à un changement de couleur de la bandelette. Ces bandelettes, faciles d'utilisation, permettent de rechercher la présence de glucose et d'acétone dans les urines. La détection peut être semi-quantitative grâce à l'échelle colorimétrique de la bandelette réactive colorimétrique, allant du gris au bleu foncé. De nos jours, les bandelettes urinaires commercialisées sont utilisées comme outil de diagnostic de nombreuses maladies [60], telles que les infections urinaires, les insuffisances rénales, les tumeurs des reins ou de la vessie et les états pathologiques du canal intestinal. Cependant, ces bandelettes urinaires ont de nombreuses limitations. Elles détectent le glucose lorsque le seuil rénal est dépassé et la corrélation entre le glucose urinaire et plasmatique n'est pas reproductible. C'est pourquoi, le sang est devenu l'échantillon le plus adapté à une mesure du glucose en temps réel. Kohn [61] a montré qu'il est possible d'estimer la glycémie sanguine avec les bandelettes Clinistix. La première bandelette sanguine pour la détection du glucose, le Dextrostix, est commercialisée en 1965. Elle utilise les mêmes réactions enzymatiques que les bandelettes urinaires mais possède une membrane semi-perméable qui piège les globules rouges et laisse passer le glucose soluble. Une grosse goutte de sang est déposée sur la zone réactive de la bandelette, puis rincée délicatement après une minute pour visualiser le changement de couleur de la zone réactive. Le glucose sanguin est détecté de façon semi-quantitative grâce à une échelle colorimétrique. Cependant, la détermination des couleurs étant dépendantes des conditions d'éclairage ambiant et de l'acuité visuelle, il est difficile d'obtenir des lectures précises et exactes. Cette limitation a conduit au développement d'un lecteur de bandelettes automatique et électronique pour améliorer la précision de la détection du glucose.

En 1970, Bayer a lancé le premier lecteur de glycémie portable du monde, appelé Réflectomètre Ames. Cet appareil mesure la lumière réfléchiée par la surface de la bandelette colorée par une cellule photoélectrique qui produit un signal affiché par le mouvement d'un pointeur. Le dispositif exige une quantité de sang relativement grande pour déterminer la glycémie et pèse plus d'un kilogramme, à cause de son boîtier et de batteries au plomb rechargeables.

Dans une quête de miniaturisation et d'amélioration des performances de détection, de nombreux glucomètres utilisant la photométrie ont été développés dans les années 80. Parallèlement, d'autres modes de transduction comme l'électrochimie ont été étudiés.

En effet, en 1962, Clark & Lyons [62] développent la première électrode enzymatique pour la détection électrochimique du glucose dans le sang. Le principe de détection ampérométrique du glucose repose sur l'oxydation de  $H_2O_2$  après transformation du glucose par la  $GO_x$ , immobilisée à la surface d'une électrode de travail. Les électrons générés lors la réaction d'oxydation sont mesurés par l'électrode de travail sous la forme d'un courant électrique, dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Cependant, la présence de substances facilement oxydables, telles que l'acide ascorbique, au potentiel du peroxyde d'hydrogène cause des interférences qui influencent la qualité de la détection du biocapteur. De plus, l'utilisation de l' $O_2$ , dont la concentration dans le sang est variable, pour réoxyder la  $GO_x$ , limite la gamme de détection du biocapteur. C'est pourquoi d'autres stratégies de détection ampérométrique indépendantes de l'oxygène, ont été développées (Figure 2.9), telles que l'utilisation d'un médiateur redox. Le médiateur choisi doit être capable de réagir très rapidement avec les co-facteurs de l'enzyme à des potentiels redox faibles pour garantir la spécificité et la sensibilité du biocapteur.

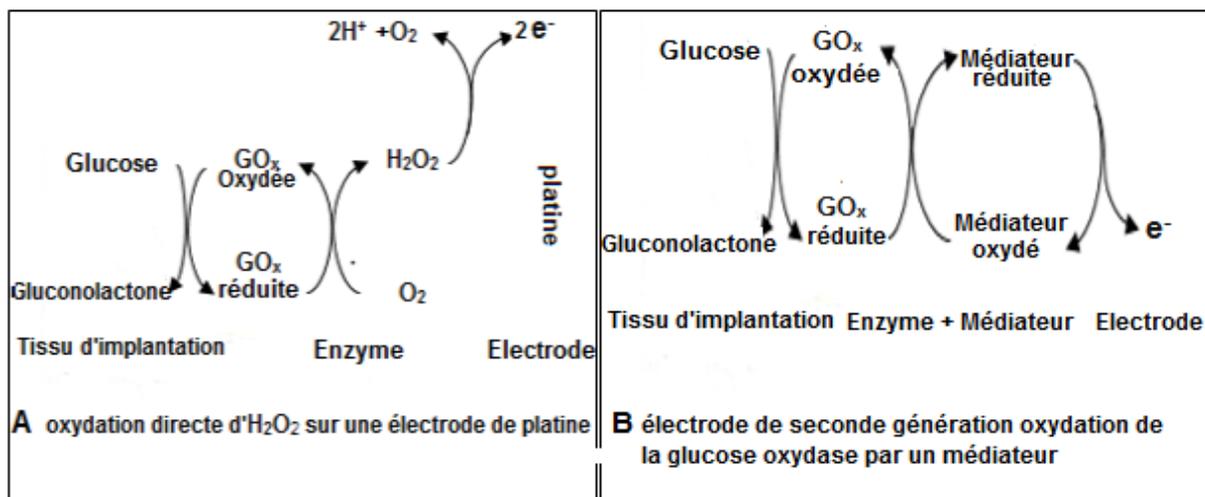


Figure 2.10 : Evolution des différentes stratégies de détection ampérométrique du glucose sur une électrode de platine [63].

La plupart des biocapteurs électrochimiques commerciaux utilise cette deuxième stratégie de détection avec un médiateur redox, le plus souvent le ferrocyanure ou un dérivé du ferrocène, et permet de détecter le glucose de façon quantitative. Les biocapteurs électrochimiques sont les dispositifs de référence pour la surveillance du traitement à domicile.

De nombreux glucomètres sont commercialisés et sont maintenant de petits dispositifs qui permettent à partir d'une goutte de sang du doigt, obtenue à l'aide d'un stylo auto-piqueur, de connaître la concentration de glucose en quelques secondes. La mesure de la glycémie se fait en une seule étape de manière fiable et rapide.



Figure 2.11 : Le glucomètre Accu-Check Aviva de Roche Diagnostics [64].

Al 'image du glucomètre (Figure 2.11), La majorité de ces glucomètres est composé d'une bandelette sanguine d'électrodes réactives à usage unique et d'un boîtier de lecture. Chaque bandelette est constituée d'un système d'électrodes, une de travail, une de référence, et parfois une contre électrode, et d'une membrane hydrophobique (Figure 2.12). La distance entre l'électrode de travail et celle de référence est minimisée de manière à diminuer le volume de sang nécessaire à la mesure. L'électrode de travail est recouverte par une couche sensible, contenant les enzymes, les médiateurs redox, un stabilisateur d'enzyme, et d'une membrane semi-perméable. La membrane permet la séparation des globules rouges et un recouvrement uniforme de l'électrode, tout en limitant l'excès de glucose et les substances interférentes. Cette configuration permet de mesurer le potentiel de l'électrode de travail par rapport à l'électrode de référence sans compromettre la stabilité de l'électrode de référence. Généralement, l'électrode de référence est une électrode Ag/AgCl. Le sang diffuse dans la chambre capillaire à travers la membrane poreuse jusqu'à l'électrode de travail, où le glucose est oxydé ou réduit, en présence de ferrocyanure, générant ainsi un courant converti par le lecteur de glycémie.

## 1) Les lecteurs de glycémie à bandelettes colorimétriques

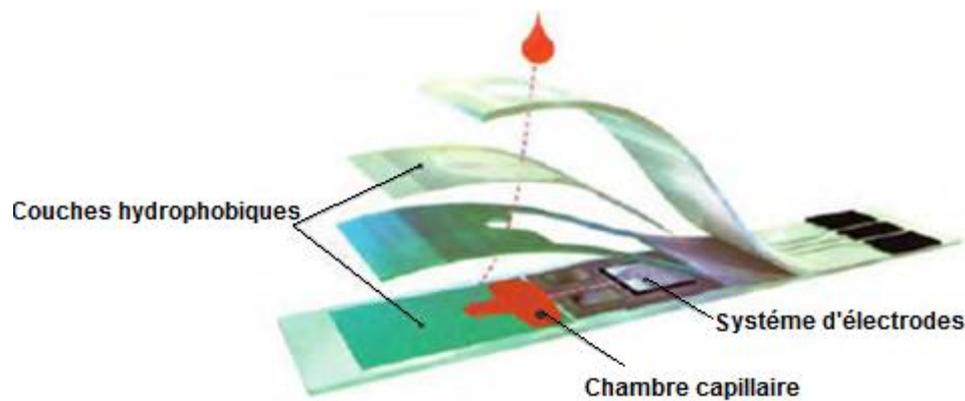


Figure 2.12 : Composition d'une bandelette pour la détection du glucose sanguin [64].

Le sang déposé sur une bandelette déclenche une réaction d'oxydation du glucose sanguin par la glucose-oxydase, contenue dans la partie réactive de la bandelette. Les électrons libérés par l'oxydation du glucose, sous l'effet de l'enzyme, agissent sur un composé colorimétrique, chose qui entraîne un changement de couleur de cette bandelette proportionnel à la valeur de la glycémie. Une fois la bandelette introduite dans le lecteur, cette couleur est interprétée et l'appareil affiche ainsi le taux de glucose du patient. Ce procédé de mesure est relativement lent en raison des étapes successives du processus d'analyse [65].

## 2) Les lecteurs de glycémie à électrodes

Le sang est déposé sur une électrode qui est introduite dans le lecteur et qui déclenche une réaction électrochimique (génération de micro-courants interprétés par le lecteur). L'électrode permet une mesure plus rapide et plus précise, et nécessite moins de sang que la bandelette colorimétrique [66].

## CHAPITRE 3 : ETUDE ET SIMULATION DE CAPTEUR DE GLUCOSE ET LA VOLTAMETRIE CYCLIQUE

### 3.1. Etude et simulation capteur de glucose

#### 3.1.1. Introduction

Dans un capteur de glucose électrochimique, la concentration de glucose dans l'échantillon est mesuré en ampérométrie. Une tension appliquée provoque l'oxydation du glucose et le courant dû à cette oxydation est mesurée à l'électrode [67]. Dans un capteur de glucose bien conçu, il existe une relation linéaire entre la concentration de glucose et le courant, permettant une mesure calibrée. La réaction est accomplie par une oxydante chimique et accéléré par une enzyme biologique telle que le glucose oxydase ( $GO_x$ ), qui rend le capteur spécifique au glucose et indépendante de la concentration d'autres espèces oxydables qui peut être présent dans la solution d'analyte. La forme réduite de l'oxydant, après sa réaction avec le glucose, peut être réoxydée directement à l'électrode. Un oxydant inorganique avec une cinétique d'électrode rapide, telle que l'hexacyanoferrate (III) anion (communément appelé «ferricyanure»), convient à une utilisation dans un capteur de glucose, car le courant mesuré est indépendant de la concentration en oxygène et n'est pas limité par la lenteur cinétique des électrodes. Cet exemple illustre une analyse en régime permanent du courant consommé dans une cellule unitaire de solution au-dessus d'une électrode interdigitée, où la contre-électrode fait réagir du ferricyanure au ferrocyanure [67].

## 3.2. COMSOL Multiphysics

### 3.2.1 Historique

Le logiciel COMSOL et la société correspondante ont été créés en 1986 par des étudiants de Germund Dahlquist, dans la suite de son cours consacré à la simulation numérique à l'Institut royal de technologie (KTH) à Stockholm en Suède. La première version de COMSOL Multiphysics est sortie en 1998. La version initiale (avant 2005) de COMSOL Multiphysics s'appelait FEMLAB [68].

### 3.2.2. Définition

COMSOL Multiphysics est un logiciel de simulation numérique basé sur la méthode des éléments finis. Ce logiciel permet de simuler de nombreuses physiques et applications en ingénierie, et tout particulièrement les phénomènes couplés ou simulation multi-physiques.

#### a. Principe d'utilisation

L'utilisateur définit ses couplages ou sélectionne les interfaces prédéfinies. Les différentes étapes du processus de modélisation - définir la géométrie, les propriétés matériaux, le maillage, choisir la ou les physiques, résoudre et afficher les résultats - sont intégrées dans une seule interface. Des modules d'applications optionnels offrent des interfaces spécialisées notamment en mécanique linéaire et non linéaire, acoustique, écoulement, transfert de chaleur, génie chimique, géophysique, électromagnétisme basse et haute fréquence, corrosion, plasma, suivi de particules, optimisation, MEMS, ainsi qu'avec les logiciels de CAO et Matlab. Ce logiciel est multiplateforme (Windows, Mac, Linux). En plus des physiques précitées, COMSOL Multiphysics autorise l'utilisateur à définir ses propres systèmes d'équations aux dérivées partielles (EDP), soit sous forme différentielle, soit sous formulation faible. Les couplages avec des équations aux dérivées ordinaires (EDO) et des équations algèbro-différentiels (EAD) sont également possibles [68].

b. Exemple d'application:

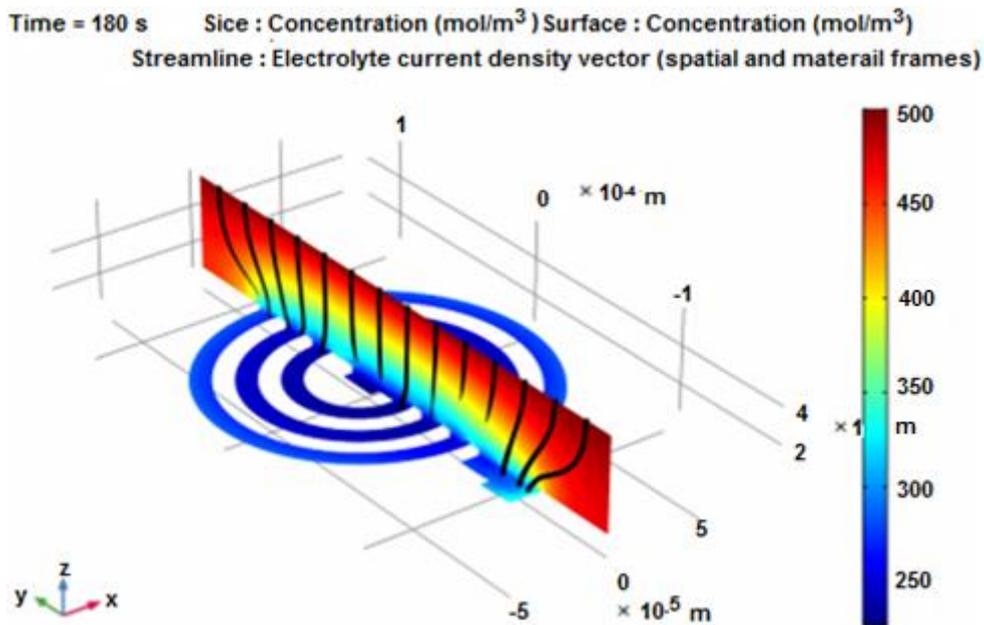


Figure 3.1 : Profil de concentration et lignes de courant dans l'électrolyte à

t = 180 s [69].

3.3. Création du modèle de simulation

3.3.1. Définition du modèle

Le modèle contient un seul domaine 2D représentant une unité élémentaire de solution de 100  $\mu\text{m}$  de largeur au-dessus d'une électrode interdigitée (figure 3.2). La géométrie réelle est une répétition périodique de cette cellule unitaire dans la direction x. On suppose que la cellule et l'électrode s'étendent suffisamment hors du plan du modèle pour que l'approximation 2D convienne. Au sommet de la cellule unitaire se trouve une limite en vrac où les concentrations sont supposées égales à celles de la solution en vrac de l'analyte. Au bas de la cellule unitaire, l'axe y = 0 est divisé par quatre points en des limites séparées pour les électrodes et l'isolant. L'anode (électrode de travail) se situe au centre de la cellule dans la plage  $37,5 \mu\text{m} < x < 62,5 \mu\text{m}$ . La cellule unitaire contient la moitié de chacune des deux cathodes voisines (contre-électrodes) dans les plages  $x < 12,5 \mu\text{m}$  et  $x > 87,5 \mu\text{m}$ . Un matériau isolant solide est présent entre les surfaces d'anode et de cathode.

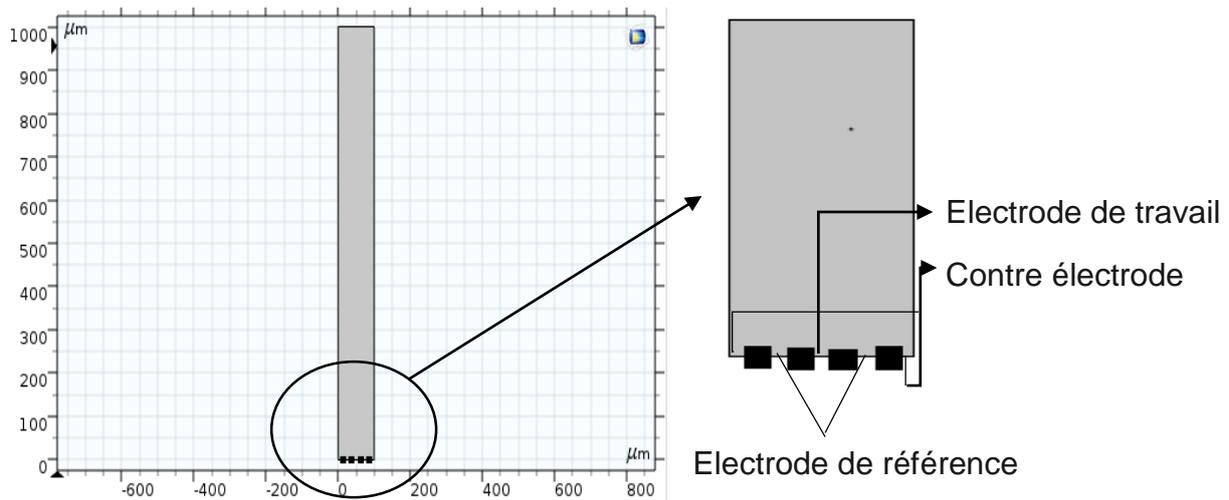


Figure 3.2 : Géométrie du modèle.

### 3.3.2. Domaine des équations

Une grande quantité d'électrolyte de soutien est présente. Ceci est un sel inerte ajouté dans expériences électroanalytiques pour augmenter la conductivité de l'électrolyte sans interférer autrement avec la chimie de réaction. Dans ces conditions, la résistance de la solution est suffisamment faible pour que le champ électrique soit négligeable, et on peut supposer un potentiel électrolytique constant :  $\phi = 0$ .

L'interface Electroanalysis implémente des équations de transport d'espèces chimiques pour décrire la diffusion des espèces chimiques. L'équation du domaine est l'équation de diffusion (également connue sous le nom de 2<sup>ème</sup> loi de Fick). À l'état d'équilibre, cela réduit à :

$$\nabla \cdot (D_i \nabla c_i) = 0 \quad (\text{Eq 3.1})$$

Pour chaque espèce  $i$ . Dans ce modèle, trois espèces sont modélisées : le couple redox actif (anions ferricyanure et ferrocyanure) ainsi que la concentration de l'espèce analyte de glucose. Nous ignorons les produits de l'oxydation du glucose car ils n'affectent pas le comportement du capteur.

La réaction du glucose à médiation enzymatique avec l'anion ferricyanure se produit dans la phase de solution au-dessus de l'électrode :



Le taux de cette réaction ( $\text{mol} / \text{m}^3$ ) est donné par une loi de Michaelis – Menten telle que [70] :

$$R = \frac{c_{\text{glucose}} V_{\text{max}}}{(1+K_m c_{\text{glucose}})} \quad (\text{Eq 3.3})$$

Ici, le paramètre  $V_{\text{max}}$  est la vitesse maximale de la réaction catalysée par l'enzyme, en fonction de la quantité d'enzyme disponible, et le paramètre  $K_m$  est un coefficient de Michaelis-Menten caractéristique. À forte concentration en glucose, le taux devient indépendant de la concentration en glucose et dépend uniquement de la cinétique de l'enzyme.

### 3.3.3. Équations aux limites

À la limite de la masse ( $y = 1 \text{ mm}$ ), nous supposons une concentration uniforme de chaque espèce chimique égale à sa concentration en masse. La concentration en glucose ici est équivalente à celle du mélange d'analyte à mesurer ; le rapport ferricyanure : ferrocyanure est ici de 50 000: 1, l'anion ferricyanure étant présent dans la masse à une concentration de 50 mM. Étant donné que le processus analytique s'oxyde par rapport à l'analyte de glucose, une quantité supplémentaire d'oxydant doit être fournie.

Sur les surfaces isolantes (inertes), les flux normaux de toutes les espèces sont égaux à zéro, car cette surface est imperméable et aucune espèce n'y réagit.

Aux limites des électrodes, le courant provient de l'interconversion du ferrocyanure et du ferricyanure. Par convention, les réactions électrochimiques sont écrites dans le sens réducteur :



Le coefficient stœchiométrique est  $-1$  pour le ferricyanure, le «réactif» dans le sens réducteur, et  $+1$  pour le ferrocyanure, le «produit» dans le sens réducteur. Cette formulation est cohérente à l'anode également, bien qu'ici la réaction se déroule favorablement dans la direction opposée, oxydante. Le nombre d'électrons transférés,  $n$ , est égal à un. La densité de courant pour cette réaction est donnée par l'équation électroanalytique de Butler – Volmer pour une oxydation :

$$i_{\text{loc}} = n F k_0 \left( C_{\text{ferro}} \exp\left(\frac{(n-\alpha_c)\eta F}{RT}\right) - C_{\text{ferri}} \exp\left(\frac{-\alpha_c \eta F}{RT}\right) \right) \quad (\text{Eq3.5})$$

Dans laquelle  $k_0$  est la constante de vitesse hétérogène de la réaction,  $\alpha$  est le coefficient de transfert cathodique et  $\eta$  est le surpotentiel au niveau de l'électrode de travail.

Selon les lois de Faraday sur l'électrolyse, les flux des espèces de réactifs et de produits sont proportionnels à la densité de courant établie :

$$-n \cdot N_i = \frac{v_i i_{loc}}{nF} \quad (\text{Eq 3.6})$$

Ceci est exprimé dans la condition limite de surface d'électrode.

Le courant total enregistré sur l'électrode peut être extrait en intégrant la densité de courant locale sur la surface de l'électrode. Il ne suffit pas de simplement multiplier par la surface de l'électrode, car la densité de courant peut ne pas être uniforme. Un couplage de composant d'intégration est utilisé pour définir une variable de courant d'électrode selon :

$$I_{el} = \int_S i_{loc} dA \quad (\text{Eq 3.7})$$

Où l'intégration est effectuée sur la zone de l'électrode de travail. L'électrode de travail (anode) est maintenue à +0,4 V par rapport au couple redox ferro / ferricyanure. La contre-électrode est contrainte de fournir un courant opposé à l'anode.

### 3.4. Les étapes de simulation

Le système modélisé représente une cellule électrochimique à trois électrodes comprenant une électrode de travail, une électrode de référence et une contre-électrode .

#### 3.4.1. Modèle assistant

Nous avons sélectionné le model assistant cette option nous guidera dans la configuration de la dimension d'espace, de la physique et du type d'étude en quelques étapes : Commencez par sélectionner la dimension d'espace de notre composant de modèle nous avons choisis un model 2D.

### 3.4.2 Etude d'électroanalyse

Nous choisissons ensuite le modèle physique approprié de classe électrochimique > électrolyse .L'interface Electroanalysis contient les équations, les conditions aux limites et les termes d'expression de la vitesse pour modéliser le transport de masse d'espèces diluées dans des électrolytes à l'aide de l'équation diffusion-convection, en résolvant la ou les concentrations d'espèces électroactives.

L'interface physique contient des fonctionnalités sur mesure pour la modélisation de la voltamétrie cyclique et de la spectroscopie d'impédance électrochimique. Utilisez cette interface physique pour modéliser des problèmes électroanalytiques avec des solutions d'électrolyte contenant une grande quantité d'électrolyte "de support" inerte. Les paramètres de cette interface physique peuvent être choisis de manière à simuler le transport d'espèces chimiques par diffusion (loi de Fick), migration (couplé à un flux de champ électrique-électrocinétique) et convection (couplé à un flux de fluide).

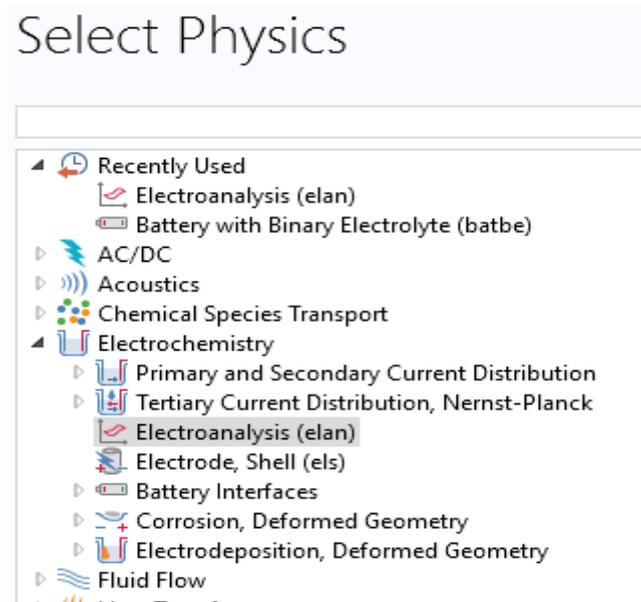


Figure 3.3 : L'analyse de l'interface.

Après avoir sélectionné le modèle, nous devons entrer le nombre des espèces ainsi les concentrations des espèces de glucose et ferro et ferri comme il est représentées dans la figure.3.3.

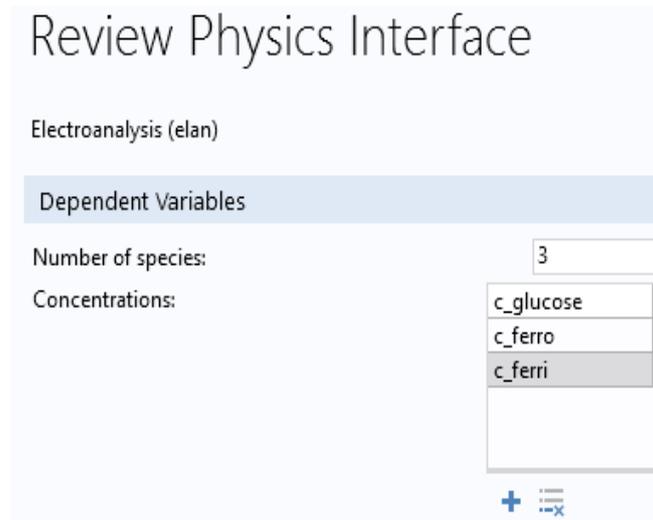


Figure.3.4 : Représentation des concentrations

Après avoir sélectionné le modèle, Nous devons sélectionner le type d'étude désiré. Sous Preset Studies, choisissons le cas d'étude en régime permanent (Stationary).L'étude stationnaire est utilisée lorsque les variables de champ ne changent pas dans le temps.

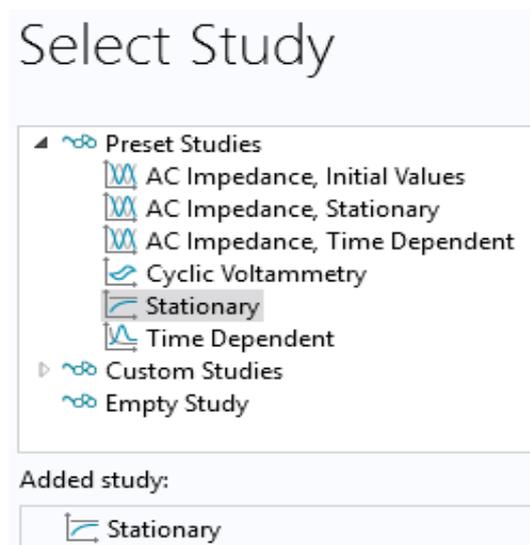


Figure 3.5 : sélectionner le type d'étude désiré.

### 3.4.3. Définition des paramètres globaux et création de la géométrie

Nous définissons la géométrie du problème et choisissons un rectangle. Dans l'onglet Taille et forme, saisissons la variable de largeur prédéfinie en largeur, et en hauteur, la variable associée à la hauteur du panneau. Au bas de la géométrie l'axe  $y = 0$ , il est divisé par quatre points en des limites séparées pour les électrodes et l'isolant.

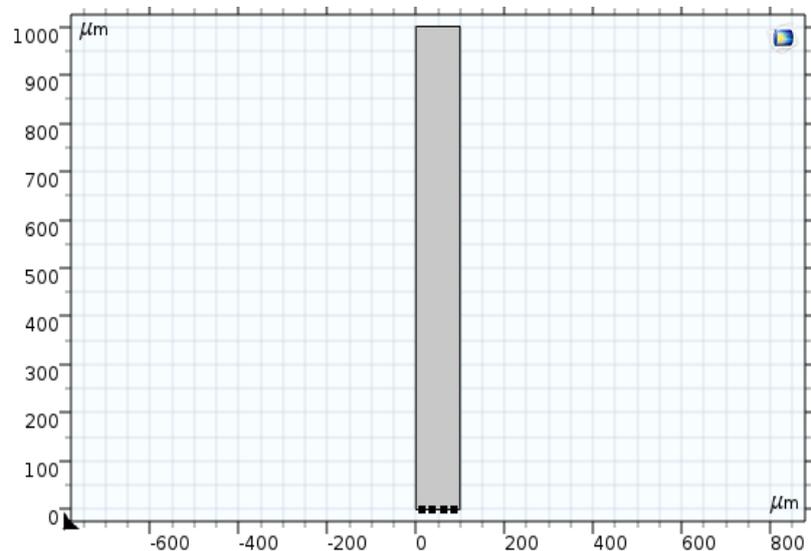


Figure3.6 : Construction de la géométrie.

Dans le Générateur de formulaires, nous avons configuré le menu contextuel pour les définitions globales et cliqué sur Paramètres (voir Figure3.7). Lorsque nous définissons une nouvelle variable. Nous devons mettre les unités entre crochets. Nous pouvons maintenant entrer les différentes variables liées au problème, les expressions des unités proposées sont enregistrées dans la (figure3.8).

Nous chargeons les paramètres du modèle à partir d'un exemple connu :

- ✓ Concentration externe en glucose ( $c_{\text{glucose}}$ ) 1.5 [ $\mu\text{mol/L}$ ]
- ✓ Concentration en ferrocyanure ( $c_{\text{ferro}}$ ) 50 [ $\mu\text{mol/L}$ ]
- ✓ Concentration en ferricyanure ( $c_{\text{ferri}}$ ) 60 [ $\text{mmol/L}$ ]
- ✓ Vitesse maximale de réaction ( $V_{\text{max}}$ )  $1.5e^{-2}$  [ $\text{mol/L/s}$ ]
- ✓ constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) 0.5 [ $\text{mmol/L}$ ]

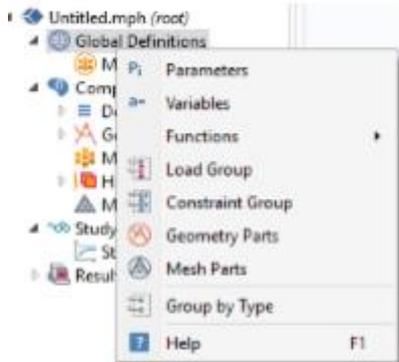


Figure 3.7 : Ajout de paramètres au modèle.

Parameters			
Name	Expression	Value	Description
c_glucose...	5[umol/L]	0.005 mol/m <sup>3</sup>	External glucose concent...
c_ferro_ext	1[umol/L]	0.001 mol/m <sup>3</sup>	Ferrocyanide concentrati...
c_ferri_ext	50[mmol/L]	50 mol/m <sup>3</sup>	Ferricyanide concentration
V_max	1.5e-5[mol/L/s]	0.015 mol/(m...	Maximum rate of reaction
Km	0.5[mmol/L]	0.5 mol/m <sup>3</sup>	Michaelis-Menten consta...

Figure 3.8 : Paramètres du modèle.

### 3.4.4. Propriétés de transport 1

Dans la fenêtre de Propriétés de transport, nous avons ajouté le coefficient de diffusion défini dans les paramètres sous l'onglet de Diffusion, nous configurons la physique commençant par les coefficients de diffusion pour c\_glucose et c\_ferro et c\_ferri.

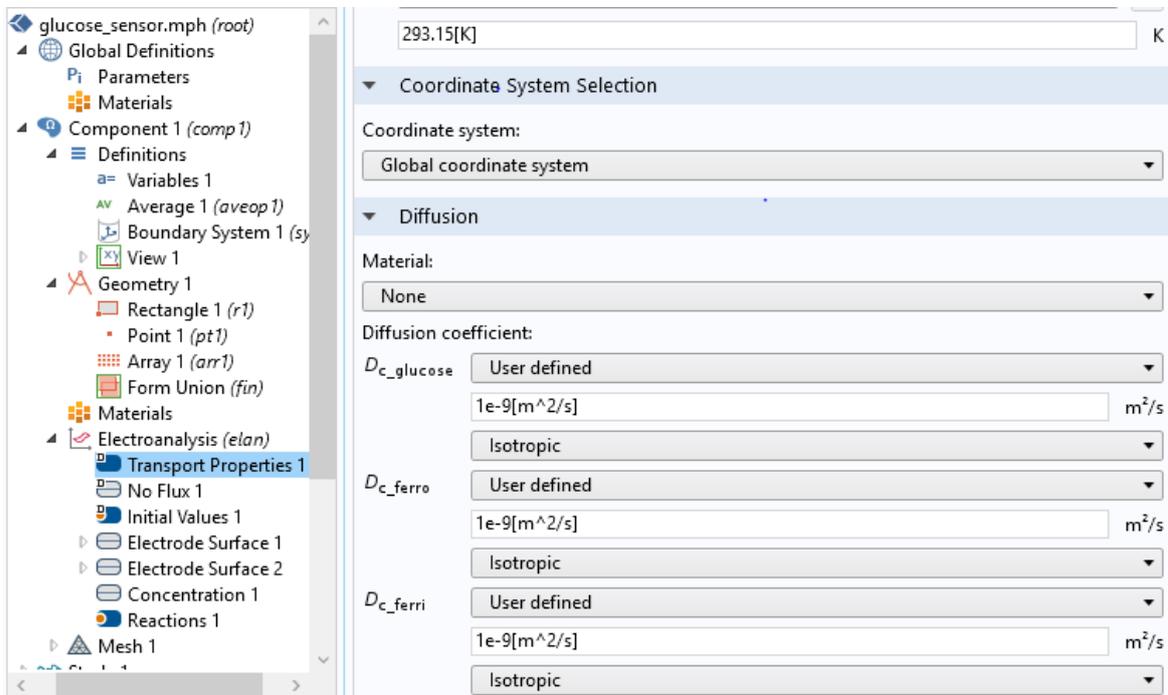


Figure 3.9 : Définition des conditions aux limites

### 3.4.5. Variables

Dans la fenêtre de variable, nous avons ajouté la vitesse de réaction du glucose et la densité de courant moyenne.

Variables			
Name	Expression	Unit	Description
R_MM	$V_{\max} \cdot c_{\text{glucose}} / (K_m + c_{\text{glucose}})$	mol/(m...	Reaction rate of glucose
i_avg	aveop1(elan.itot)	A/m <sup>2</sup>	Average current density

Figure 3.10. Tableau des variables.

### 3.4.6. Maillage

Dans cette étape nous avons choisir la taille de maillage et laissez le maillage défini en tant que (Physics-controlled mesh.) Il est maintenant possible de voir le maillage triangulaire (option par défaut). Il est possible de définir manuellement les paramètres de maillage.

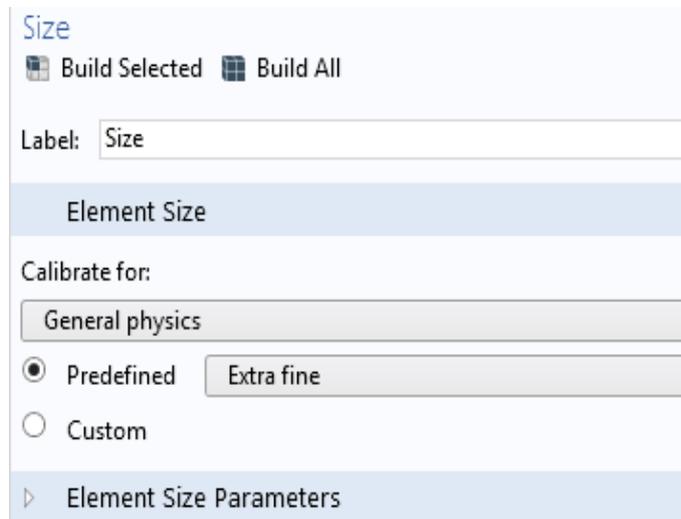


Figure 3.11 : Définition de taille de maillage.

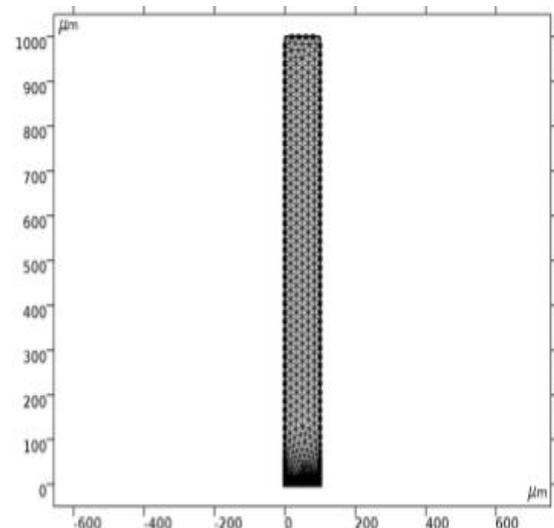


Figure 3.12 : État du modèle en maillage.

### 3.4.7 Etude de simulation (étude 1)

Le modèle est maintenant prêt à résoudre. On ajoute un balayage paramétrique pour étudier l'effet lors de la variation de la valeur du paramètre de concentration de glucose externe.

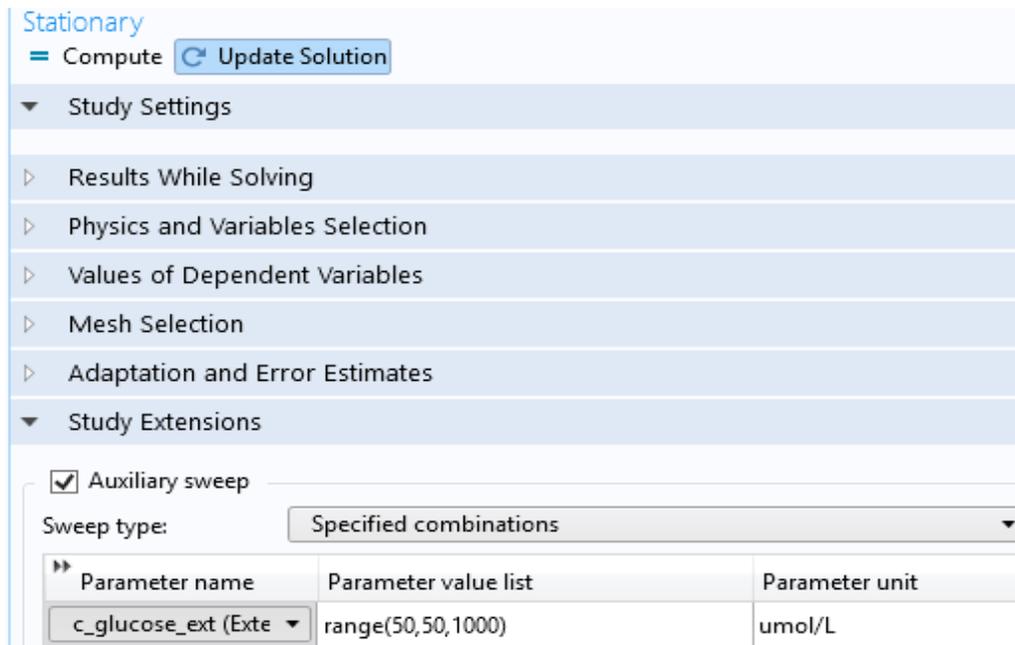


Figure 3.13 : Variation de paramètre.

### 3.5. Etude et simulation de voltamétrie cyclique

#### 3.5.1 Introduction

La voltamétrie est une technique intéressante car des informations relatives à la réactivité électrochimique et aux propriétés de transport d'un système peuvent être extraites simultanément. Pour une interprétation quantitative de la voltamétrie, nous devons toutefois utiliser des méthodes numériques pour résoudre les équations physiques décrivant la voltamétrie. Ensuite, des quantités physiques inconnues dans le système peuvent être déduites en "ajustant" aux données expérimentales. Cet exemple illustre l'utilisation d'une approximation commune dans laquelle une grande électrode (macroélectrode) est supposée avoir un comportement de transport uniforme sur toute sa surface, de sorte que seule la physique se produisant perpendiculairement à la surface doit être prise en compte. En simplifiant le modèle à 1D, une analyse efficace en fonction du temps est possible. Dans ce modèle, un balayage paramétrique est utilisé pour comparer la voltampérométrie enregistrée à différentes vitesses de balayage voltampérométrique.

### 3.6. Création du modèle de simulation

#### 3.6.1. Définition du modèle

Le modèle contient un seul domaine 1D de longueur  $L$ , qui correspond à l'étendue maximale de la couche de diffusion sur la durée de l'expérience de voltamétrie. Un réglage conservateur pour  $L$  devrait dépasser considérablement l'épaisseur moyenne de la couche de diffusion :

$$L = 6 \sqrt{Dt_{max}} \quad (\text{Eq 3.7})$$

Ici,  $D$  est le coefficient de diffusion du réactif et  $t_{max}$  est la durée du voltamogramme cyclique.

#### 3.6.2. Domaine des équations

Nous supposons la présence d'une grande quantité d'électrolyte de soutien. Il s'agit d'un sel inerte ajouté lors d'expériences électroanalytiques pour augmenter la conductivité de l'électrolyte sans interférer autrement avec la chimie de la réaction. Dans ces conditions, la résistance de la solution est suffisamment faible pour que le champ électrique soit négligeable, et on peut supposer que  $\phi/l = 0$ . L'interface Electroanalysis implémente des équations de transport chimique pour les espèces de

réactif et de produit du couple redox soumis à cette hypothèse. L'équation du domaine est l'équation de diffusion (également appelée loi n ° 2 de Fick) pour décrire le transport chimique des espèces électroactives A et B :

$$\frac{\partial c_i}{\partial x} = \nabla \cdot (D_i \nabla c_i) \quad (\text{Eq 3.8})$$

### 3.6.3. Équations aux limites :

À la limite de la masse ( $x = L$ ), nous supposons une concentration uniforme égale à la concentration en masse du réactif. Le produit a une concentration nulle ici, comme en vrac. À la limite de l'électrode ( $x = 0$ ), l'espèce de réactif A s'oxyde (perd un électron) pour former le produit B. Par convention, les réactions électrochimiques sont écrites dans le sens réducteur:



Le coefficient stœchiométrique est  $-1$  pour B, le «réactif» dans le sens réducteur et  $+1$  pour A, le «produit» dans le sens réducteur. Cette formulation est cohérente même dans des exemples tels que ce modèle où, à certains potentiels appliqués, la réaction se passe favorablement pour convertir A en B. Le nombre d'électrons transférés,  $n$ , est égal à un. La densité de courant pour cette réaction est donnée par l'équation électroanalytique de Butler-Volmer pour une oxydation:

$$i_{loc} = nfk_0 \left( C_A \exp\left(\frac{(n-\alpha_c)\eta F}{RT}\right) - C_B \exp\left(\frac{-\alpha_c \eta F}{RT}\right) \right) \quad (\text{Eq 3.10})$$

dans laquelle  $k_0$  est la constante de vitesse hétérogène de la réaction,  $\alpha_c$  est le coefficient de transfert cathodique et  $\eta$  est le surpotentiel au niveau de l'électrode de travail. Ce surpotentiel est la différence entre le potentiel appliqué et le potentiel d'équilibre (potentiel de réduction formel) du couple redox des espèces A et B. Selon les lois de Faraday sur l'électrolyse, le flux des espèces de réactif et de produit est proportionnel à la densité de courant établie :

$$-n \cdot N_i = \frac{v_i i_{loc}}{nF} \quad (\text{Eq 3.11})$$

Ceci est exprimé dans la condition limite de surface d'électrode. la forme d'onde triangulaire appliquée pour l'étude de voltamétrie cyclique est spécifiée dans l'électrode. Condition aux limites de surface selon deux potentiels au sommet - formant une fenêtre de potentiel entre  $-0,4$  V et  $+0,4$  V, de part et d'autre du potentiel de

réduction à l'équilibre - et un taux de balayage voltampérométrique,  $v$  (unité SI: V / s), qui est la vitesse à laquelle le potentiel appliqué est modifié. Dans l'approximation 1D, le courant total est lié à la densité de courant simplement en multipliant par la surface de l'électrode A:

$$I_{el} = i_{loc} A \quad (\text{Eq 3.12})$$

### 3.7. Les étapes de simulation

Le système modélisé la voltamétrie cyclique à une électrode de dimensions en mm. Dans cette technique d'électrochimie analytique courante, le potentiel d'une électrode de travail est balayé et le courant est enregistré. La forme d'onde courant-tension (le voltamogramme) fournit des informations sur les propriétés de réactivité et de transport de masse de l'analyte.

#### 3.7.1. Modèle assistant

Cette option nous permet de définir pas à pas les modalités du problème. Ensuite, nous choisissons un modèle spatial 1D.

#### 3.7.2 Etude d'électroanalyse

Nous devons par la suite choisir le modèle physique approprié. Sélectionnons le modèle Electrochimie dans la catégorie Electroanalyse.

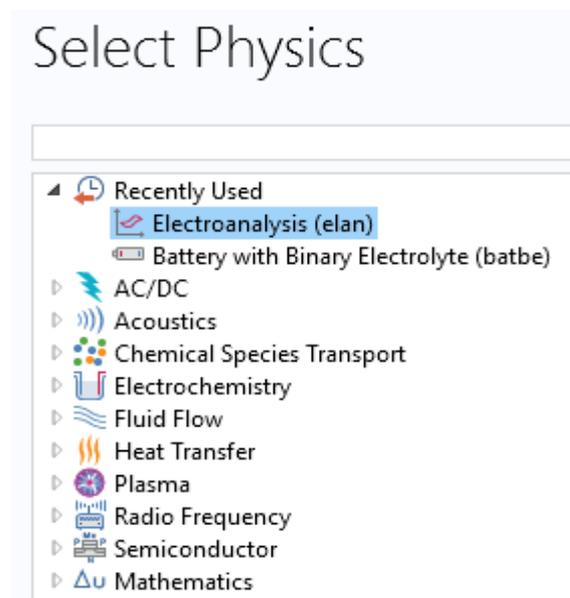


Figure 3.14 : L'analyse de l'interface.

Ce modèle résoudra les noms des variables de concentration par défaut en  $c_A$  et  $c_B$  pour les deux concentrations d'un couple redox.

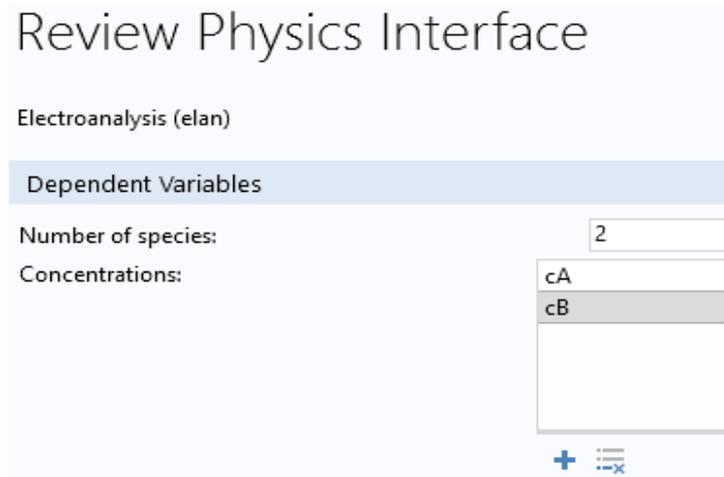


Figure.3.15: Représentation des concentrations de couple redox

Après avoir sélectionné le modèle et insérer la concentration, nous déterminons le type d'étude désiré. Sous Preset Studies, nous choisissons le cas d'étude en régime permanent (Voltamétrie cyclique).

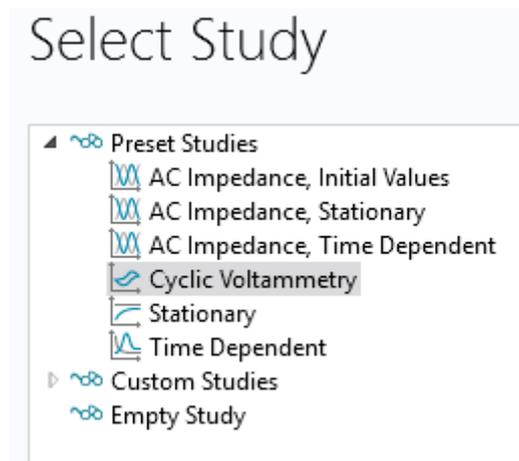


Figure 3.16 : type d'étude désiré.

### 3.7.3. Définition des paramètres globaux et création de la géométrie

Dans Global Définitions et choisissons sur Paramètres. Nous pouvons maintenant entrer les différentes variables relatives au problème, les expressions des unités suggérées sont retranscrites à la (Figure 3.17) :

Parameters			
Name	Expression	Value	Description
v	1[V/s]	1 V/s	Voltammetric scan rate
c_bulk	1[mmol/L]	1 mol/m <sup>3</sup>	Reactant bulk concentrat...
DA	1e-9[m <sup>2</sup> /s]	1E-9 m <sup>2</sup> /s	Reactant diffusion coeffi...
DB	1e-9[m <sup>2</sup> /s]	1E-9 m <sup>2</sup> /s	Product diffusion coeffici...
K0	1e10	1E10	Reaction rate (dimension...
re	10[mm]	0.01 m	Electrode radius
k0	K0*DA/re	1000 m/s	Reaction rate
Cdl	0.2[F/m <sup>2</sup> ]	0.2 F/m <sup>2</sup>	Double layer capacitance
T	298.15[K]	298.15 K	Temperature
E_vertex1	-0.4[V]	-0.4 V	Start potential
E_vertex2	0.4[V]	0.4 V	Switching potential
L	6*sqrt(DA*2*abs(E_vertex1-E_vertex...	2.4E-4 m	Outer bound on diffusio...
cB0	c_bulk/(1+exp(-E_vertex1*F_const/(...	1.7322E-7 mol...	Initial product concentrat...

Figure 3.17 : Paramètres du modèle.

Nous chargeons les paramètres du modèle à partir d'un exemple connu :

- Taux de balayage voltamétrique  $v$  2[V/s]
- Concentration en vrac du réactif  $c_{\text{bulk}}$  2.5 [mmol/L]
- Coefficient de diffusion du réactif  $D_A$   $1e^{-7}$  [m<sup>2</sup>/s]
- Coefficient de diffusion du produit  $D_B$   $1e^{-7}$  [m<sup>2</sup>/s]
- Taux de réaction (sans dimension)  $K_0$   $1e^{10}$
- Rayon de l'électrode  $r_e$  10[mm]
- Taux de réaction  $k_0$   $K_0 \cdot D_A / r_e$
- Capacité double couche  $C_{dl}$  0.4 [F/m<sup>2</sup>]
- Température  $T$  298.15 [K]
- Potentiel de démarrage  $E_{\text{vertex1}}$  -0.4 [V]
- Potentiel de commutation  $E_{\text{vertex2}}$  0.4 [V]
- Limite extérieure sur la couche de diffusion  $L$   $6 \cdot \sqrt{(D_A \cdot 2 \cdot \text{abs}(E_{\text{vertex1}} - E_{\text{vertex2}})) / v}$
- Concentration initiale du produit à l'électrode  $c_{B0}$   $c_{\text{bulk}} / (1 + \exp(-E_{\text{vertex1}} \cdot F_{\text{const}} / (R_{\text{const}} \cdot T)))$

Nous devons spécifier la géométrie du problème (Figure 3.18). Dans Geometry < le Model Builder On a créé un seul intervalle de longueur  $L_{el}$ . (Le paramètre  $L_{el}$  était Inclus dans la liste des paramètres qui ont été chargés à partir du fichier texte.)



Figure 3.18 : Surface de l'électrode représentée en géométrie 1D sous COMSOL.

### 3.7.4. Propriétés de transport

Dans la fenêtre de Propriétés de transport, nous avons ajouté le coefficient de diffusion défini dans les paramètres sous l'onglet de Diffusion, nous configurons la physique commençant par les coefficients de diffusion pour  $C_A$  et  $C_B$ .

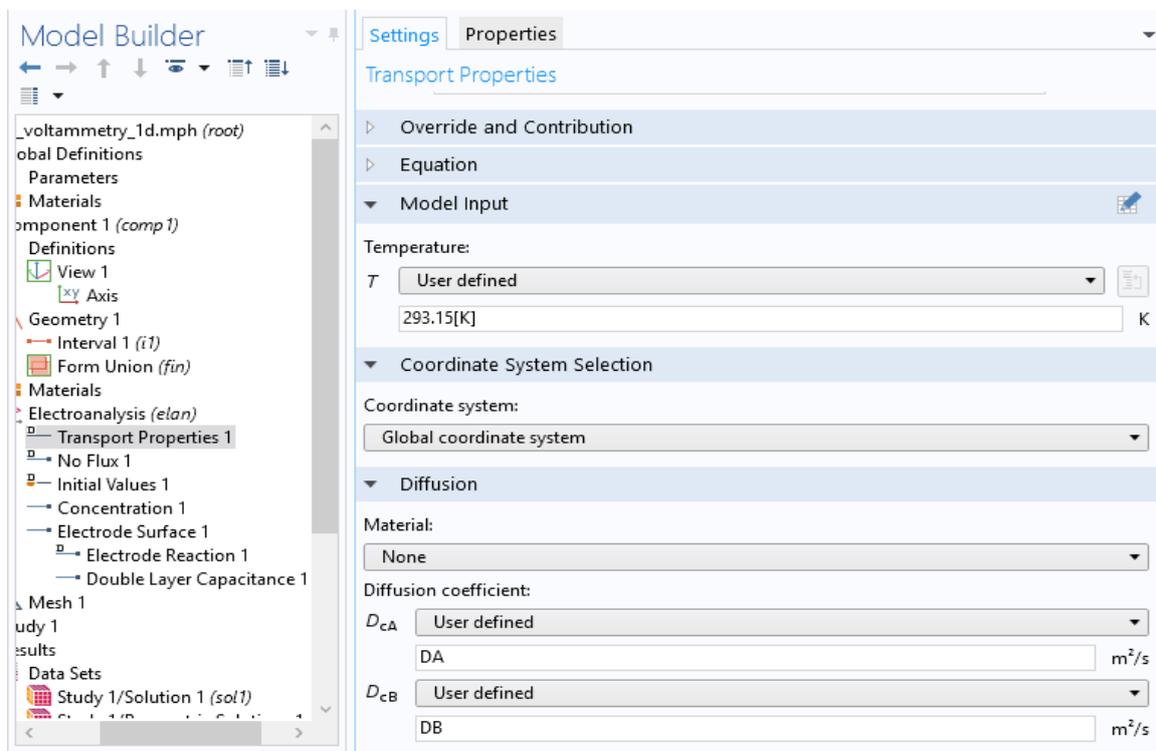


Figure 3.19 : Définition des conditions aux limites.

### 3.7.5. Concentration 1

Dans la fenêtre de concentration, nous avons ajouté la concentration de  $c_A$ ,  $c_B$

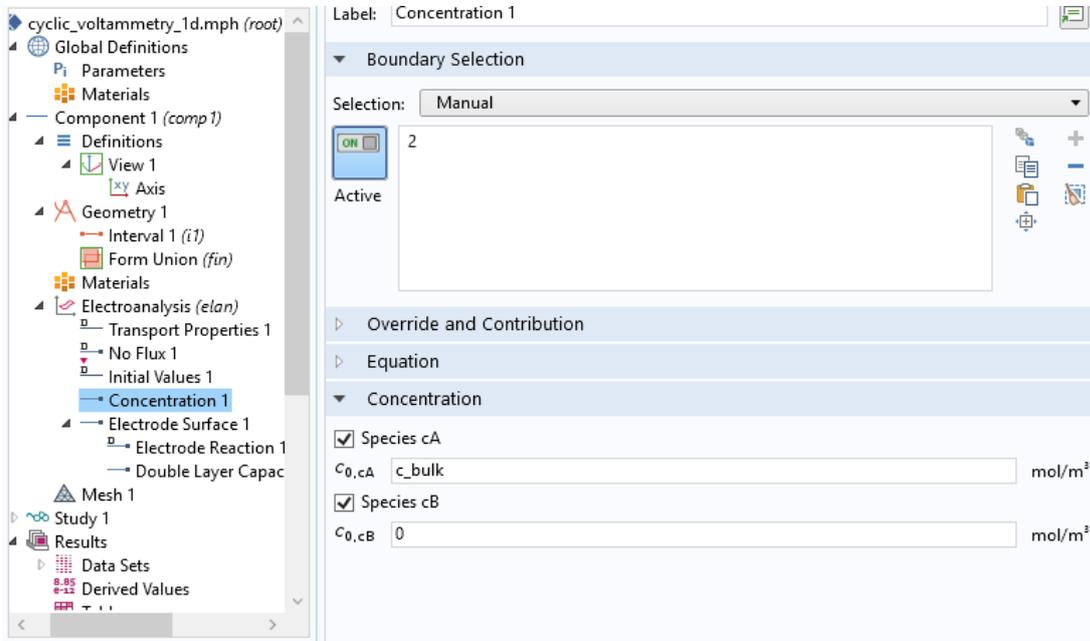


Figure 3.20 : Définition de concentration.

### 3.7.6. Etude de simulation (étude 1)

Le modèle est maintenant prêt à résoudre. On ajoute le taux de balayage voltamétrique  $v$ .

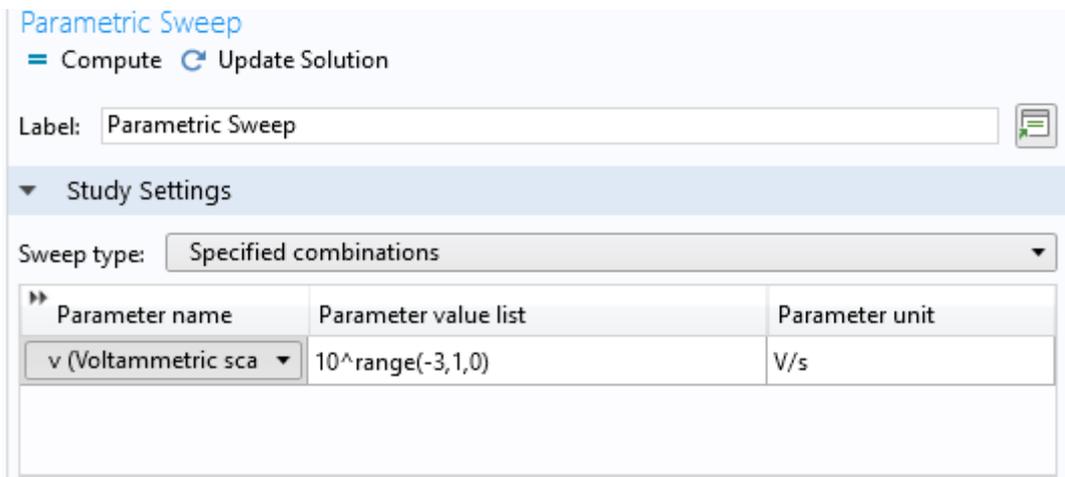


Figure 3.21 : Variation de paramètre  $v$ .

## CHAPITRE 4 : RESULTATS DE LA SIMULATION

### 4.1 Résultats de la simulation de capteur de glucose

#### Introduction

Étant donné que le capteur doit fonctionner dans une domaine de conditions, une conception intelligente est nécessaire pour garantir qu'un courant mesuré peut toujours être directement corrélé à la concentration de glucose dans l'échantillon. Les difficultés pratiques peuvent inclure la variation de la concentration en oxygène dans le sang, la présence d'autres espèces chimiques dans le sang qui réagissent de manière similaire au glucose et le changement de température du capteur en raison de l'alimentation du sang à la température corporelle. Tous ces facteurs peuvent influencer sur le courant électrique mesuré dans un capteur. COMSOL Multiphysics est un outil idéal pour résoudre des problèmes 2D et 3D réels en électroanalyse. Parce qu'il est facile de coupler l'électrochimie à des modèles d'autres effets physiques, tels que le transfert de chaleur et de masse. De plus, la possibilité d'ajouter des variables et des équations définies par l'utilisateur signifie qu'une description détaillée de phénomènes non standard ou complexes, tels que la cinétique enzymatique, peut être intégrée au modèle. Souvent, le modèle théorique est développé par corroboration expérimentale du comportement du système électrochimique. Par conséquent, la modélisation numérique doit rester flexible.

#### 4.1.1 Discussion et traitement des résultats

Ce modèle inclut le transport de masse des médiateurs du glucose et du rédox par diffusion et les flux de ces espèces dans et hors du système. De plus, la réaction catalysée par les enzymes entre les médiateurs d'oxydo-réduction et le glucose est incluse dans le modèle à l'aide d'une loi de la vitesse cinétique de Michaelis-Menten.

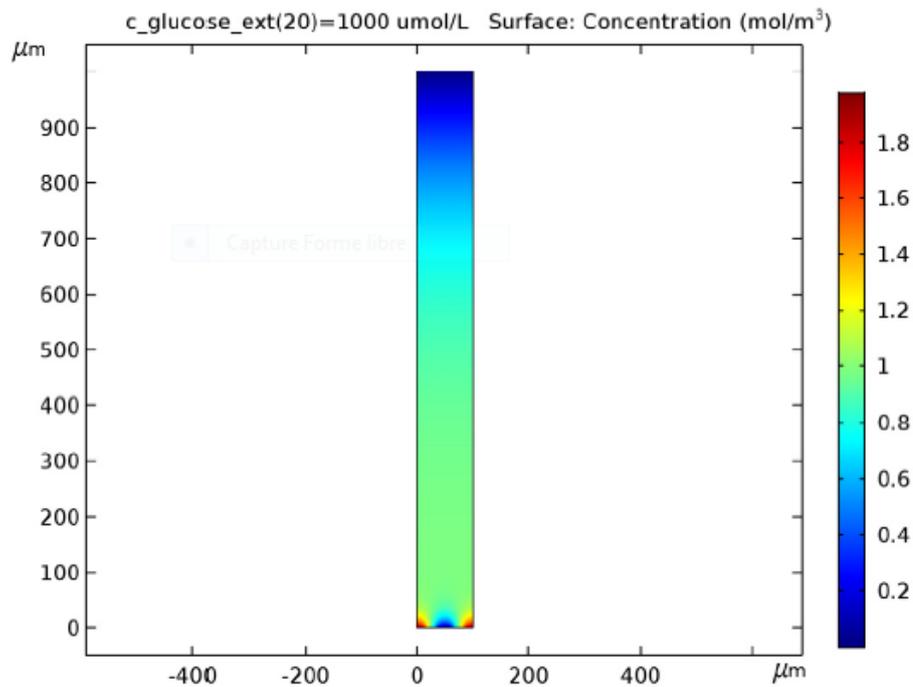


Figure 4.1 : Concentration en ferrocyanure pour une concentration externe en glucose de  $1 \text{ mol / m}^3$ .

La figure 4.1 montre un profil de concentration typique pour l'ion ferrocyanure dans la cellule unitaire. Le ferrocyanure est généré dans la solution entre les électrodes et en vrac par le catalyseur enzymatisé oxydation du glucose.

Au niveau de l'anode (électrode de travail) en bas au centre, cette espèce est oxydée pour réduire les autres espèces rédox, le ferricyanure, de sorte que la concentration est épuisée ici. Au niveau de la cathode (contre-électrode) aux coins inférieurs gauche et droit de la cellule unitaire, le ferrocyanure est régénéré et diffuse vers l'électrode de travail selon un «cycle redox» qui délivre des densités de courant élevées.

#### 4.1.2. Représentation graphique

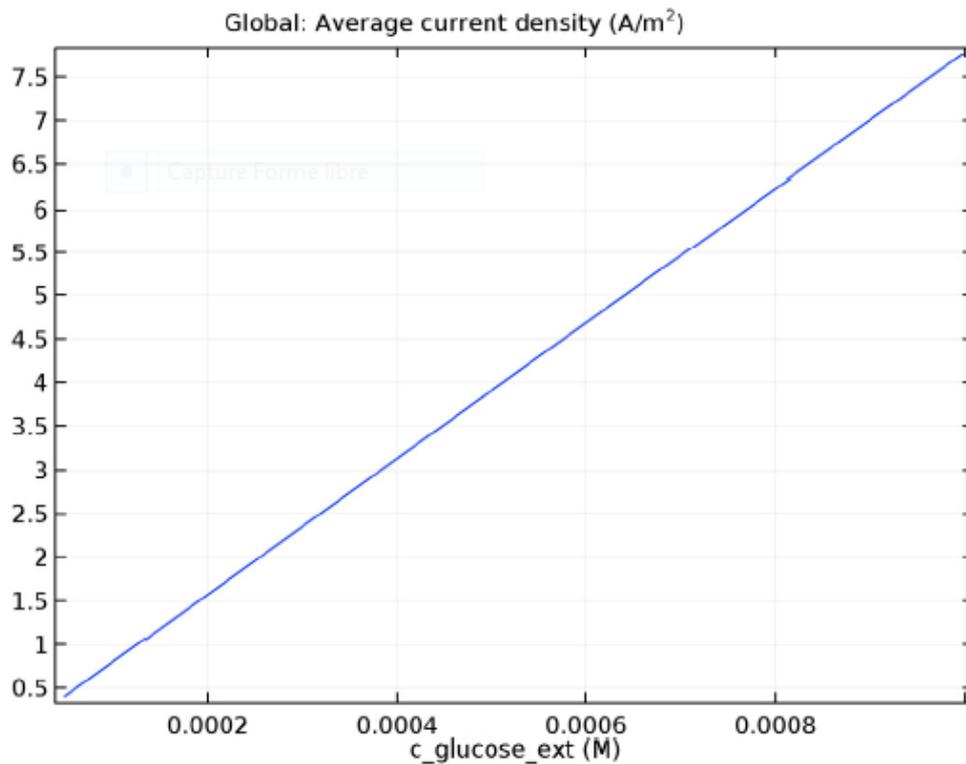


Figure 4.2 : densité de courant mesuré en fonction de la concentration en glucose.

Le courant par rapport à la concentration en glucose d'un capteur en fonctionnement, démontrant que la réponse du capteur idéalisé est linéaire dans la plage de concentrations de glucose étudiée. La diffusion du ferrocyanure du compteur à l'électrode de travail est un exemple de un «cycle rédox» dans lequel une seule réaction rédox est déclenchée dans des directions opposées au deux électrodes avec une petite séparation géométrique. Cet effet de cyclisme amplifie le courant et assure ainsi une réponse linéaire à une large gamme de concentrations de glucose, comme illustré dans la figure 4.2.

## 4.2. Résultats e la simulation de voltamétrie cyclique

### Introduction

L'exemple modélise la voltamétrie cyclique à une électrode de dimensions en mm. Dans cette technique d'électrochimie analytique courante, le potentiel d'une électrode de travail est balayé et le courant est enregistré. La forme d'onde courant-tension (le voltamogramme) fournit des informations sur les propriétés de réactivité et de transport de masse de l'analyte.

### 4.2.1. Résultat et discussion

La forme du voltamogramme cyclique (Figure 4.3) montre la relation entre la cinétique de réaction aux électrodes et transport des espèces chimiques (diffusion).

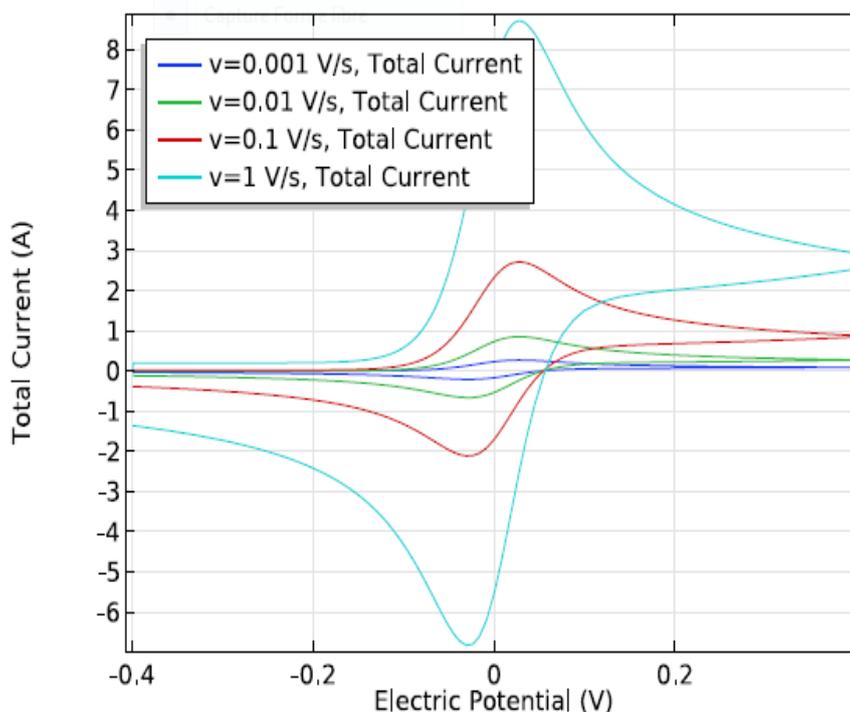


Figure 4.3 : Voltamétrie cyclique enregistrée sur une microélectrode.

Initialement, à des potentiels réducteurs, la réaction d'oxydation n'est pas entraînée et un courant négligeable est tiré. Au fur et à mesure que le potentiel se rapproche du potentiel de réduction du couple rédox, la réaction d'oxydation est accélérée et le courant augmente.

Une fois que la réaction d'oxydation a consommé le réactif à la surface de l'électrode, le courant devient limité par la vitesse de transport de A vers l'électrode de travail. Par conséquent, un courant de pointe est observé et, à des potentiels plus élevés, le courant voltampérométrique chute à un taux potentiel indépendant ; cette région est appelée "contrôlée par la diffusion" ou "contrôlée par le transport". En revenant vers des potentiels plus réducteurs, la reconversion du produit B en réactif d'origine A donne un courant négatif (cathodique, réducteur). L'épuisement de l'espèce B qui réagit provoque un courant de pointe négatif et la reconversion s'effectue ensuite à une vitesse contrôlée par la diffusion. La magnitude du courant sur le pic direct,  $I_{pf}$ , est une variable de diagnostic commune en voltampérométrie. Pour la cinétique d'électrode rapide et pour une macroélectrode sous l'approximation 1D, sa valeur est donnée théoriquement par l'équation de Randles – Ševčík (voir les références [71 ,72] pour une analyse détaillée et une dérivation) :

$$I_{pf} = 0.446 nFAc \sqrt{\frac{nF}{RT}} Dv \quad (\text{Eq 4.1})$$

Où :

A : surface de l'électrode.

c : concentration en vrac du réactif

D : coefficient de diffusion du réactif.

La relation racine-racine entre le courant de pointe et la vitesse de balayage est caractéristique de la voltamétrie cyclique de macroélectrodes dans les conditions ci-dessus.

#### 4.2.2. Potentiel d'électrode

Dans cette méthode, la différence de potentiel entre une électrode de travail et l'électrode de référence est balayée linéairement dans le temps d'un potentiel de départ à un potentiel de sommet, et à nouveau (la figure 4.4). Le courant résultant sur l'électrode de travail est enregistré et il est tracé en fonction du potentiel d'électrode appliqué dans un voltamogramme.

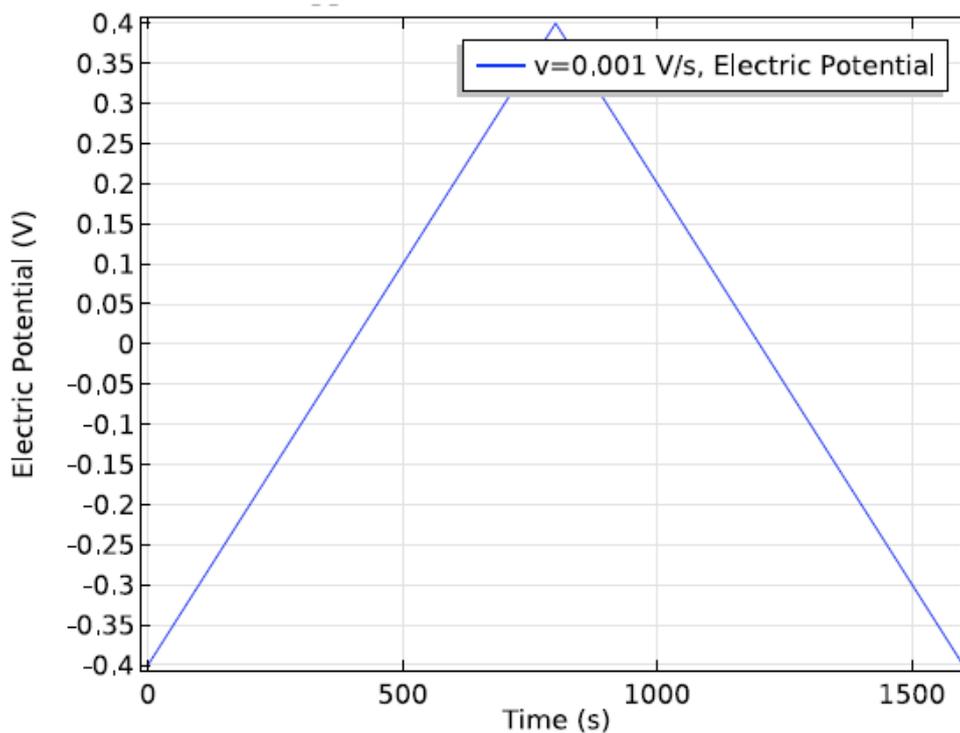


Figure 4.4 : Potentiel de l'électrode de travail au cours d'un cycle voltamétrique. Le potentiel est cyclé entre les potentiels au sommet 0,4 V et -0,4 V. e<sup>-</sup>

En voltampérométrie cyclique, le potentiel d'électrode suit un potentiel modifié linéairement avec le temps, comme montré ci-contre. Le potentiel est mesuré entre l'électrode de référence et l'électrode de travail et le courant est mesuré entre l'électrode de travail et la contre-électrode. Ces données sont ensuite tracées comme l'intensité ( $i$ ) fonction du potentiel ( $E$ ). Comme le montre la forme du potentiel, le balayage qui s'ensuit produit un pic de courant pour tous les analytes qui peuvent être réduits dans l'intervalle de potentiel du balayage. Le courant s'accroît lorsque le potentiel atteint le potentiel de réduction de l'analyte, puis chute lorsque la concentration en analyte près de la surface de l'électrode diminue.

### 4.2.3. Densité de courant moyenne

L'augmentation de la densité de courant avec la fréquence de balayage s'explique par le fait qu'un balayage plus rapide entraîne l'établissement de la couche de diffusion sur une distance plus courte. Comme la concentration varie de masse à zéro sur une longueur inférieure, le flux diffusif est plus important, de même que le courant. Le courant de crête devrait en fait évoluer avec la racine carrée du taux de balayage : la vérification de cette relation est une méthode de vérification courante pour les données expérimentales afin de vérifier que la mesure n'a pas été corrompue par des effets physiques autres que la diffusion. Pour la conception des capteurs, nous voulons toujours maximiser notre courant afin de maximiser la sensibilité. Cette analyse peut donc aider à la conception pratique de la cellule électrochimique et de l'environnement chimique. La comparaison des voltamogrammes prévus et mesurés permet de déterminer les propriétés du matériau et d'autres paramètres système inconnus, tels que les coefficients de diffusion et les vitesses de réaction.

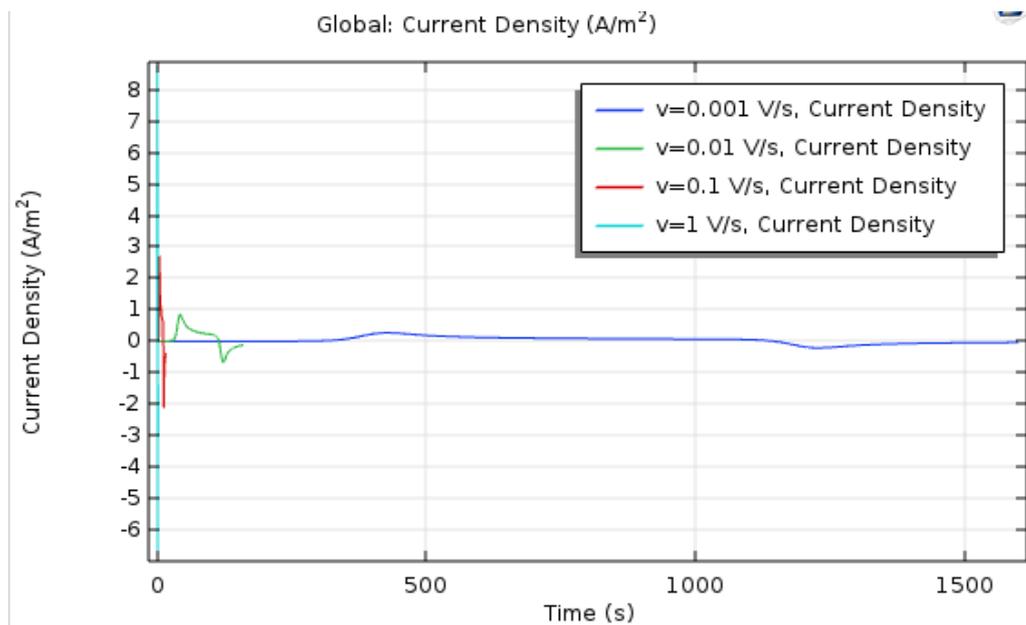


Figure 4.5 : l'influence de la densité de courant.

#### 4.2.4. Concentration

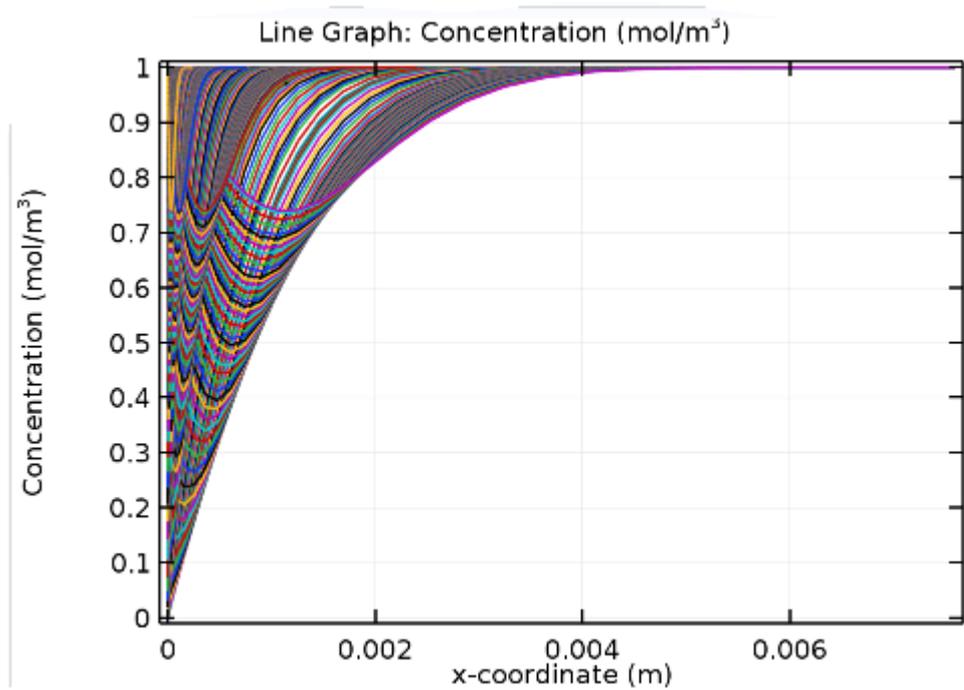


Figure 4.6 : L'influence de concentration.

On remarque que la concentration à la surface de l'électrode ( $x = 0$ ) est ramenée à zéro lorsque le courant augmente, puis, une fois la concentration à la surface est nulle, le gradient de concentration se relâche sous l'effet de la diffusion et le courant se relâche également.

## CONCLUSION

De nos jours, les besoins en biocapteurs visant des applications spécifiques sont réels c'est pour répondre à certains de ces besoins que dans ce travail nous nous sommes intéressés au développement de différents biocapteurs utilisant des transducteurs électrochimiques.

Les simulations COMSOL ont prédit la voltamétrie ou l'ampérométrie de l'électrode sérigraphie en question en tant que sonde de biocapteur éventuelle pour la surveillance du glucose. Les expériences simples ultérieures vérifient ces prévisions. Avec ceux-ci, nous pouvons confirmer que COMSOL est un outil très puissant dans la conception de capteurs électrochimiques pour la surveillance de la glycémie.

Les conclusions suivantes peuvent être tirées :

- Une proportionnalité directe entre le courant de pointe et la vitesse de balayage est caractéristique de la voltamétrie cyclique de macroélectrodes dans les conditions ci-dessus. (Analyse quantitative).
- Le courant s'accroît lorsque le potentiel atteint le potentiel de réduction de l'analyte, puis chute lorsque la concentration en analyte près de la surface de l'électrode diminue.
- Maximiser le courant peut maximiser la sensibilité.
- La concentration à la surface de l'électrode est réduite à zéro lorsque le courant augmente.

Enfin nous recommandons la poursuite de ce travail dans l'objectif de mettre au point des biocapteurs de glycémie miniaturisées basées sur cette technique forte qui est la voltamétrie cyclique.

## Références

- [1] <http://www.theautochannel.com/news/2009/10/06/480308.html>
- [2] <http://www.satie.ens-cachan.fr/>
- [3] <http://www.geekmomprojects.com/gyroscopes-and-accelerometers-on-a-chip/>
- [4] <http://www.unilim.fr/spcts/Depot-d-oxyde-d-aluminium-par.html>
- [6] Werts, M. H. V, Raimbault, V., Texier-Picard, R., Poizat, R., Français, O., Griscom, L., & Navarro, J. R. G. (2012). Quantitative full-colour transmitted light microscopy and dyes for concentration mapping and measurement of diffusion coefficients in microfluidic architectures. *Lab on a Chip*, 12(4), 808–20. doi : 10.1039/c2lc20889j.
- [7] L.C. Clark, C. Lyons, Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 102 (1962) 29–45.
- [8] S.J. Updike, G.P. Hicks, The enzyme electrode, *Nature*. 214 (1967) 986–988.
- [9] G.G. Guilbault, J.G. Montalvo, A urea-specific enzyme electrode, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 2164–2165.
- [10] Y.J. Heo, S. Takeuchi, Towards smart tattoos: implantable biosensors for continuous glucose monitoring, *Adv. Healthc. Mater.* 2 (2013) 43–56.
- [11] E.B. Bahadır, M.K. Sezgintürk, Applications of commercial biosensors in clinical, food, environmental, and bioterror/biowarfare analyses, *Anal. Biochem.* 478 (2015) 107–120.
- [12] M.L.Y. Sin, K.E. Mach, P.K. Wong, J.C. Liao, Advances and challenges in biosensorbased diagnosis of infectious diseases, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 14 (2014) 225–244.
- [13] S. Rodriguez-Mozaz, M.J.L. de Alda, D. Barceló, Biosensors as useful tools for environmental analysis and monitoring, *Anal. Bioanal. Chem.* 386 (2006) 1025–1041.

- [14] L. Barthelmebs, C. Calas-Blanchard, G. Istamboulie, J.-L. Marty, T. Noguer, Biosensors as analytical tools in food fermentation industry, *Adv. Exp. Med. Biol.* 698 (2010) 293–307.
- [15] N.A. Mungroo, S. Neethirajan, Biosensors for the detection of antibiotics in poultry industry-a review, *Biosensors.* 4 (2014) 472–493.
- [16] A.M. Skelley, J.R. Scherer, A.D. Aubrey, W.H. Grover, R.H.C. Ivester, P. Ehrenfreund, FJ Grunthaler, JL Bada, RA Mathies, Development and evaluation of a microdevice for amino acid biomarker detection and analysis on Mars, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102 (2005) 1041–1046.
- [17] T.B. Tims, D.V. Lim, Rapid detection of *Bacillus anthracis* spores directly from powders with an evanescent wave fiber-optic biosensor, *J. Microbiol. Methods.* 59 (2004) 127–130.
- [18] X.-D. Wang, O.S. Wolfbeis, Fiber-optic chemical sensors and biosensors (2008-2012), *Anal. Chem.* 85 (2013) 487–508.
- [19] X. Guo, Surface plasmon resonance based biosensor technique : à review, *J. Biophotonics.* 5 (2012) 483–501.
- [20] B. Becker, M.A. Cooper, A survey of the 2006-2009 quartz crystal microbalance biosensor literature, *J. Mol. Recognit. JMR.* 24 (2011) 754–787.
- [21] K. Mosbach, Thermal biosensors, *Biosens. Bioelectron.* 6 (1991) 179–182.
- [22] N.J. Ronkainen, H.B. Halsall, W.R. Heineman, Electrochemical biosensors, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 1747–1763.
- [23] J.C. Vidal, L. Bonel, A. Ezquerra, S. Hernández, J.R. Bertolín, C. Cubel, JR Castillo, Electrochemical affinity biosensors for detection of mycotoxins: A review, *Biosens. Bioelectron.* 49 (2013) 146–158.
- [24] D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Vörös, E. Reimhult, Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures, *Sensors.* 8 (2008) 1400–1458.
- [25] S.V. Dziadevych, O.P. Soldatkin, [A conductometric method of measuring enzymatic catalysis], *Ukr. Biokhimičeskiĭ Zhurnal* 1978. 66 (1994) 30–42.
- [26] C. Chouteau, S. Dziadevych, C. Durrieu, J.-M. Chovelon, A bi-enzymatic whole cell conductometric biosensor for heavy metal ions and pesticides detection in water samples, *Biosens. Bioelectron.* 21 (2005) 273–281.

- [27] N. Tekaya, O. Saiapina, H. Ben Ouada, F. Lagarde, H. Ben Ouada, N. JaffrezicRenault, Ultra-sensitive conductometric detection of pesticides based on inhibition of esterase activity in *Arthrospira platensis*, *Environ. Pollut. Barking Essex* 1987. 178 (2013) 182–188.
- [28] M.A.T. Phuong Dinh Tam, Facile preparation of a DNA sensor for rapid herpes virus detection, *Mater. Sci. Eng. C*. 30 (2010) 1145–1150.
- [29] M. Hnaïen, W.M. Hassen, A. Abdelghani, C. Fournier-Wirth, J. Coste, F. Bessueille, D. Leonard, N. Jaffrezic-Renault, A conductometric immunosensor based on functionalized magnetite nanoparticles for *E. coli* detection, *Electrochem. Commun.* 10 (2008) 1152–1154.
- [30] S.B. Nimse, K. Song, M.D. Sonawane, D.R. Sayyed, T. Kim, Immobilization Techniques for Microarray: Challenges and Applications, *Sensors*. 14 (2014) 22208– 22229.
- [31] S. Datta, L.R. Christena, Y.R.S. Rajaram, Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials, *3 Biotech*. 3 (2013) 1–9.
- [32] A. Sassolas, L.J. Blum, B.D. Leca-Bouvier, Immobilization strategies to develop enzymatic biosensors, *Biotechnol. Adv.* 30 (2012) 489–511.
- [33] L. C. Clark, C. Lyons, *Annals of the New York Academy of Sciences* 102 (1962) 29.
- [34] G. G. Guilbault and G. J. Lubrano, *Anal. Chim. Acta* 64 (1973) 439.
- [35] Chao Chen, Qingji Xie,\* Dawei Yang, Hualing Xiao, Yingchun Fu, Yueming Tan and Shouzhuo Yao, Recent advances in electrochemical glucose biosensors, *RSC Advances*.
- [36] R. Wilson and A. P. F. Turner, *Biosens. Bioelectron.* 7 (1992) 165.
- [37] Kathryn E. Toghill, Richard G. Compton, *Int. J. Electrochem. Sci.* 5 (2010) 1246.
- [38] W. Loeb, *Biochem. Z.* 17 (1909) 132.
- [39] B.Trémillon, *Electrochimie analytique et réactions en solution tome2*, masson paris milan barcelone 1993.
- [40] Maxime Gougis, *Développement de capteurs électrochimiques non-enzymatique pour la gestion du diabète*, thèse de doctorat 2014.
- [41] B.Trémillon, *Electrochimie analytique et réactions en solution tome2*, masson paris milan barcelone 1993.
- [42] P. Valenta et al. New potentialities in ultra trace analysis with differential pulse anodic stripping voltammetry. *J. Electroanal. Chem.*, 82(1977)327-343.
- [43] C. Locatelli, G. Torsi. Determination of Se, As, Cu, Pb, Cd, Zn and Mn by anodic and cathodic stripping voltammetry in marine environmental matrices in the presence of reciprocal interference. Proposal of a new analytical procedure. *Microchemical Journal.*, 65(2000)293-303.

- [44] G. Quarin et al. Comportement faradique de la mitoxantrone adsorbée a l'électrode à goutte de mercure. *Electrochimica. Acta.*, 37(1992)2059-2066.
- [45] H.C. Gaur, H.L. Jindal. Polarography in molten magnesium chloride-potassium chloride as solvant. *J. Electroanal. Chem.*, 23(1969)289-303.
- [46] A.J. Bard, L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, Wiley, 2000.
- [47] ANDER, TALLEC, «électrochimie organique synthèse et mécanismes» ; ED Masson (1985), 59-63, 77 et 80.
- [48] Allen J. BARD et Larry R.FAULKNER, *Electrochimie Principes,méthodes et applications*;MASSON (1983), 241-247.
- [49] S. Pace, T. Van Hoof, M. Hou, C. Buess-Herman, F. Reniers, *Surf. Interface Anal.* 36 (2004) 1078
- [50] C.O. Parker, Y.H. Lanyon, M. Manning, D.W.M. Arrigan, I.E. Tohill, *Electrochemical immunochip sensor for aflatoxin M1 detection*, *Anal. Chem.* 81 (2009) 5291–5298.
- [51] Céline Christophe, *Intégration de microcapteurs électrochimiques en technologies "Silicium et Polymères" pour l'étude du stress oxydant. Application à la biochimie cutanée*, thèse de doctorat 9 Sep 2011.
- [52] A.-E. Radi, X. Muñoz-Berbel, V. Lates, J.-L. Marty, *Label-free impedimetric immunosensor for sensitive detection of ochratoxin A*, *Biosens. Bioelectron.* 24 (2009) 1888–1892.
- [53] C. Wu, H. Sun, Y. Li, X. Liu, X. Du, X. Wang, Xu P, *Biosensor based on glucose oxidase-nanoporous gold co-catalysis for glucose detection*, *Biosens. Bioelectron.* 66 (2015) 350–355.
- [54] Dufrane, Denis. *Le patch sous-cutané d'insuline : un espoir pour les diabétiques de type1*. s.l : ABD, 2013.
- [55] La Fédération Française des Diabétiques. « Les deux types de diabète », <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>.
- [56] HALIMI, Serge. *Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant*.2005.
- [57] Drs Serban-George Puricel, «Le diabète et l'ère de la télémédecine», Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Département de médecine du CHUV et Juan Ruiz, Unité d'endocrinologie et diabétologie, Département de médecine interne hôpital Riviera Chablais, à Vevey. In *Revue Médicale Suisse* 2014;10:1246-8. En collaboration avec les auteurs.
- [58] National Diabetes Information Clearinghouse. *Hypoglycemia*. s.l: NIH, 2008.
- [59] A. H. Free, E. C. Adams, M. L. Kercher, H. M. Free, et M. H. Cook, « Simple Specific Test for Urine Glucose », *Clinical Chemistry*, 1957, 3, 3, 163-168.

- [60] « Surveillance biologique du diabète », EM-Consulte, <http://www.emconsulte.com/article/193629/article/surveillance-biologique-du-diabete>.
- [61] J. Kohn, « A rapid method of estimating blood glucose ranges », *The Lancet*, 1957, 270, 6986, 119 -121.
- [62] L. C. Clark et C. Lyons, « Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1962, 102, 1, 29–45.
- [63] S. Marinesco et P. Pernot, « Biocapteurs implantables », 2008.
- [64] J. Wang, « Electrochemical Glucose Biosensors », *Chemical Reviews*, 2008, 108, 2, 814-825.
- [65] Osbrink, Ruth. Off the Bench - Our Glucometer Circuit. Dashboard. [En ligne] 2010. <https://wiki.engr.illinois.edu/display/BIOE414/Off+the+Bench+Our+Glucometer+Circuit> .
- [66] J. Wang, “Electrochemical Glucose Biosensors,” *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 2, pp. 814–825, 2008.
- [67] <https://www.comsol.fr/model/gluucose-sensor-16269>.
- [68] [https://fr.wikipedia.org/wiki/COMSOL\\_Multiphysics](https://fr.wikipedia.org/wiki/COMSOL_Multiphysics).
- [69] [https://www.comsol.fr/model/download/538851/models.edecm.inductor\\_coil.pdf](https://www.comsol.fr/model/download/538851/models.edecm.inductor_coil.pdf).
- [70] P. Atkins and J. de Paula, *Physical Chemistry*, 9th ed, W. H. Freeman and Company, New York, 2010.
- [71] R.G. Compton and C.E. Banks, *Understanding Voltammetry*, 2nd ed. London, 2011.
- [72] A.J. Bard and L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, 2nd ed, Wiley, New York, 2001.
- [73] BAKOUR Mehdi et BENNACER Nadjim , Etude et réalisation d’un glucomètre non-invasif connecté et une application de Télédiabète sous Android , Mémoire de mester 20 septembre 2017.
- [74] Mouna MARRAKCHI, Développement et optimisation de biocapteurs à base de biomolécules et de micro-organismes sur microélectrodes interdigitées , thèse doctorat le 15 décembre 2006.

