

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté De Génie Electrique et d'Informatique
Département Génie Biomédical



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en
Génie Biomédical
Spécialité : Instrumentation Biomédicale

Présenté par :

- MAMERI Anais
- MEKHAREF Si-nor

Conception et réalisation d'un pancréas artificiel à boucle fermée

Soutenu publiquement, le 29 /09/ 2024, devant le jury composé de :

Dr. OULD OUALI Samy Hassani	MCB	UMMTO	President
Dr. BOUALLEG Samira	MCB	UMMTO	Examineur
Dr. MEDDOUR Cherif	MCB	UMMTO	Promoteur
Dr. GACEMI Kamel		VitalCare	Invité

Année Universitaire : 2023 -2024

Remerciements

Nous souhaitons exprimer notre sincère gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de notre projet de fin d'études.

Nous adressons tout particulièrement nos remerciements à Monsieur MEDDOUR Cherif, notre encadrant, pour son soutien constant, ses conseils précieux et sa disponibilité tout au long de ce projet. Son expertise et ses encouragements ont été essentiels pour mener à bien notre travail.

Nous tenons également à remercier nos enseignants et professeurs, dont les enseignements et les conseils nous ont guidés tout au long de notre parcours académique et ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Nous exprimons notre profonde gratitude à nos familles pour leur patience, leur soutien moral et leur encouragement sans faille. Leur présence et leur compréhension ont été une source de motivation et de force tout au long de ce parcours.

Un grand merci à nos camarades de classe et à nos amis pour leur soutien, leur camaraderie et leurs échanges enrichissants, qui ont été précieux tout au long de cette expérience.

Enfin, nous souhaitons exprimer notre reconnaissance aux membres du jury, que nous remercions d'avance pour le temps qu'ils consacreront à évaluer notre travail et pour leurs futures remarques constructives lors de notre présentation.

À vous tous, nous adressons nos plus sincères remerciements.

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mes parents,

Pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible, et pour avoir toujours cru en moi. Votre patience, vos encouragements, et votre présence à chaque étape de ma vie ont été une source de force inépuisable.

À ma sœur,

Pour être une source d'inspiration, de soutien, et de complicité. Ta présence a toujours été spéciale, et je te suis profondément reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi.

À mes frères,

Pour leur affection, leur soutien constant, et pour les moments de joie partagés. Vous avez toujours été là pour moi, et cela signifie beaucoup.

À ma nièce,

Pour l'adorable présence et la joie que tu apportes dans ma vie. Ta douceur et ton innocence sont une source constante de bonheur.

À toute ma famille,

Pour leur amour et leur soutien, même à distance. Vos mots d'encouragement et votre présence m'ont aidée à persévérer dans les moments de doute.

À mes amis,

Pour leur amitié sincère, leur soutien moral, et les moments partagés qui ont rendu cette aventure encore plus enrichissante. Merci d'avoir été là pour moi à chaque étape de ce parcours.

Mameri Anais

Dédicaces

Je dédie ce travail

À la mémoire de mon père,
Tu es toujours dans mon cœur, et ce travail est dédié à ta mémoire. Tes valeurs, ton amour, et tes conseils continuent de me guider chaque jour.

À ma mère,
Pour ton amour, ton soutien indéfectible, et pour avoir toujours cru en moi. Ta force et ton encouragement m'ont donné l'énergie nécessaire pour aller de l'avant.

À ma sœur,
Pour être une source de soutien et de réconfort constant. Ta présence à mes côtés a été essentielle tout au long de ce parcours.

À mes amis,
Pour leur amitié sincère, leur soutien moral, et leur présence. Merci d'avoir été là pour moi à chaque étape de cette aventure.

Mekharef Si-nor

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Table des matières	iv
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xiv
Liste des abréviations.....	xv
Introduction Générale	1

Chapitre I: Généralités sur le diabète et les biocapteurs

Introduction	5
I. Définition du diabète	5
II. Les différents types de diabète.....	6
II.1. Diabète de type 1	6
II.2. Diabète de type 2	6
II.3. Le diabète sucré gestationnel (DSG)	7
III. Symptômes du diabète	7
IV. Complications du diabète.....	7
V. Diagnostic et suivi	9
V.1. Surveillance de la glycémie.....	9
V.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)	10
VI. Le glucose et son rôle	10
VII. Anatomie du système de régulation glycémique	10
VII.1. Le pancréas endocrine	10
VII.2. Les tissus adipeux blancs.....	11
VII.3. Les muscles squelettiques.....	11
VII.4. Le foie	11
VII.5. Le rein	11
VIII. Le pancréas, un organe clé dans le contrôle de la glycémie	12
VIII.1. Structure et fonctions du pancréas	12
VIII.2. Le pancréas endocrine.....	13
IX. Les hormones pancréatiques régulant la glycémie	14

IX.1.	Le glucagon	14
IX.2.	L'insuline.....	16
IX.2.1	Types d'insuline	17
X.	Définition d'un biocapteur	18
XI.	Structure et principe d'un biocapteur	19
XII.	Les types de bio récepteur.....	20
XII.1.	Bio récepteur d'affinité.....	20
XII.1.1	Les acides nucléiques.....	21
XII.1.2	Les récepteurs membranaires	21
XII.1.3	Les immunorécepteurs	22
XII.2.	Bio récepteur métabolique.....	22
XII.2.1	Récepteurs des hormones stéroïdiennes.....	22
XII.2.2	Récepteurs des hormones thyroïdiennes	23
XII.2.3	Récepteurs des hormones peptidiques	23
XII.2.4	Récepteurs des nutriments	23
XII.3.	Les bio récepteurs biomimétiques	23
XII.3.1	Aptamères synthétiques	23
XII.3.2	Molécules d'impression moléculaires (MM)	24
XII.3.3	Polymères conducteurs	24
XII.3.4	Membranes biomimétiques.....	24
XIII.	Les transducteurs	25
XIII.1.	Transduction thermique	25
XIII.2.	Transduction Optique.....	25
XIII.3.	Transducteurs Piézo-électriques.....	26
XIII.4.	Transducteurs électrochimiques	27
XIII.4.1	Ampérométriques	28
XIII.4.2	Potentiométriques.....	29
XIII.4.3	Conductimétriques	29
XIII.4.4	Impédométriques	29
XIV.	Méthodes d'immobilisation du biocapteur.....	29
XIV.1.	L'absorption.....	30
XIV.2.	L'inclusion.....	31
XIV.3.	Couplage covalent.....	31

XIV.4.	Confinement	31
XIV.5.	Réticulation.....	31
XV.	Domaine d’application des biocapteurs	32
	Conclusion	32
	Bibliographie	33

Chapitre II:Glucomètre et système de monitoring continu

	Introduction	40
I.	Histoire de la détection du glucose.....	40
II.	Introduction aux glucomètres	44
II.1.	Définition des glucomètres.....	44
II.2.	Importance de la surveillance de la glycémie	44
II.2.1	La Gestion du Diabète	44
II.2.2	Prévention des Complications	45
II.2.3	Amélioration de la Qualité de Vie	45
III.	Types de glucomètres	45
III.1.	Glucomètre invasif.....	45
III.2.	Glucomètre non invasif	48
III.3.	Glucomètres semi-invasif.....	52
III.3.1	Définition	52
III.3.2	Composants et technologies	52
III.3.3	Principe de fonctionnement	54
IV.	Les Différentes techniques de monitoring continu	55
IV.1.	Le capteur interstitiel	55
IV.2.	Iontophorèse inverse (RI) (Reverse Iontophoresis)	56
IV.3.	La Sonophorèse.....	57
IV.4.	La technique Ultrason.....	58
V.	Analyse comparative des systèmes de monitoring continu disponibles sur le marché. 59	
	Conclusion	61
	Bibliographie	62

Chapitre III:Les pompes à insuline

	Introduction	67
I.	Généralité.....	67
I.1.	Histoire des pompes à insuline.....	67

I.2.	Définition d'une pompe à insuline.....	70
I.3.	Objectif de la pompe à insuline.....	71
II.	Fonctionnement de la pompe à insuline.....	72
II.1.	Débit de base.....	72
II.2.	Bolus.....	74
II.3.	Différentes fonctions.....	74
II.4.	Types d'insuline utilisés avec les pompes à insuline.....	74
III.	Les pompes à insulines externes.....	75
III.1.	Pompe à insuline externe avec tubulure.....	76
III.2.	Pompe à insuline externe sans tubulure.....	80
IV.	Pompes à insuline internes (implantable).....	83
IV.1.	Patients visés par la pompe à insuline interne.....	84
V.	Comparaison entre les pompes à insulines internes et externes.....	84
VI.	Le Pancréas artificiel (boucle fermer).....	86
VI.1.	Définition.....	86
VI.2.	Algorithme de contrôle.....	87
VI.3.	Modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande.....	88
VI.3.1	Les modèles compartimentaux.....	88
VI.3.2	Modèle à Un Compartiment.....	90
VI.3.3	Modèle à Compartiments multiple.....	92
VI.3.4	Modèle Minimal de Bergman.....	93
VI.4.	Le contrôleur PID (Proportional-Integral-Derivative).....	95
VI.5.	Modèles Pharmacocinétiques / pharmacodynamiques.....	96
VI.5.1	Modélisation du Système Glycémique.....	97
VI.5.2	Simulation du modèle.....	102
VII.	Comparaison entre le système Boucle ouverte et Boucle fermée.....	103
	Conclusion.....	104
	Bibliographie.....	105

Chapitre IV: Conception et réalisation du pancréas artificiel

	Introduction.....	113
I.	Schéma bloc du fonctionnement de la boucle fermé.....	114
II.	Conception du glucomètre.....	115
II.1.	Schéma bloc du fonctionnement du glucomètre.....	115

II.2.	Matériels Utilisés	115
II.2.1	Arduino Uno (Utilisation Initiale).....	115
II.2.2	Arduino Nano	117
II.2.3	Arduino Nano RF	118
II.2.4	Amplificateur TLC274.....	120
II.2.5	Module Bluetooth HC-06	121
II.2.6	Capteur de Glucose	122
II.2.7	LED RGB	124
II.2.8	Écran LCD	124
II.2.9	Batterie LiPo (Lithium Polymère) 3,7V 1000mAh.....	125
II.2.10	Module de Charge TP4056.....	126
II.2.11	Module de Conversion de Tension MT3608.....	127
II.2.12	Le module RTC DS3231	128
II.3.	Présentation du Circuit du glucomètre	129
II.3.1	Description de chaque étage	129
II.3.1.1	Étude de l'Étage du Capteur	129
II.3.1.2	Étude de l'Étage d'Amplification	130
II.3.1.3	Étude de l'Étage d'Acquisition et de Traitement	132
II.3.1.4	Étude de l'Étage de Communication.....	134
II.3.1.5	Étude de l'Étage d'Alimentation.....	134
III.	Conception de la pompe à insuline.....	136
III.1.	Schéma bloc du fonctionnement de la pompe à insuline	136
III.2.	Le matériel utilisé pour la réalisation	136
III.2.1	Arduino Mega 2560	136
III.2.2	Moteur pas à pas 28BYJ-48.....	137
III.2.3	Driver ULN2003A	139
III.2.4	Module nrf24l01	140
III.2.5	Écran OLED	141
III.2.6	Batterie 9V.....	142
III.2.7	Seringue	143
III.3.	Modélisation de la pompe à insuline	144
III.3.1	Mécanisme de base : Système crémaillère-pignon	144
III.4.	Calcul de la dose injectée et Modèle de contrôle : Algorithme de gestion des doses d'insuline	145

III.4.1	Calcul de la dose injectée	145
III.4.2	Modèle de contrôle : Algorithme de gestion des doses d'insuline.....	146
III.4.2.1	Modèle Pharmacocinétique (PK).....	146
III.4.2.2	Modèle Pharmacodynamique (PD)	146
IV.	Réalisation du glucomètre.....	147
IV.1.	La Carte Électronique	147
IV.1.1	Simulation sur Proteus	147
IV.1.1.1	Création du Schéma de Simulation	147
IV.1.1.2	Conversion Analogique-Numérique (ADC) et Principe de Fonctionnement.....	148
IV.1.1.3	Développement et Tests sur Plaque d'Essai de la Carte Électronique.....	148
IV.1.1.4	Évaluation des Capteurs de Glucose : Capteur Interstitiel et Capteur Ampérométrique	149
IV.1.1.5	Intégration du capteur dans le circuit	150
IV.2.	Les Tests d'Étalonnage	151
IV.2.1	Analyse des Résultats et Modélisation Mathématique	152
IV.3.	Optimisation du Système : Amélioration de la Plateforme Électronique et des Modules de Communication.....	153
IV.3.1	Remplacement de l'Arduino Uno par l'Arduino Nano et Calibration de la Tension.....	153
IV.3.1.1	Étapes de Calibration.....	154
IV.3.1.2	Graphes et Correction de Calibration.....	154
IV.3.2	Ajout des Modules de Communication : Bluetooth HC-06 et NRF24L01	156
IV.3.2.1	Module Bluetooth HC-06.....	156
IV.3.2.2	Module NRF24L01	156
IV.3.3	Remplacement de l'Arduino Nano par l'Arduino Nano RF	158
IV.4.	L'Alimentation.....	158
IV.5.	Conception et Réalisation du PCB.....	161
IV.6.	Tests de validation	162
IV.6.1	Comparaison avec un glucomètre homologué	162
IV.6.2	Résultats et discussion	164
V.	Réalisation de la pompe	165
V.1.	Conception 3D	165
V.2.	Modélisation 3d	166

V.3.	Rendus et Visualisations 3D	167
V.4.	Intégration des Composants et Câblage	169
V.4.1	Moteur Pas à Pas et Driver ULN2003AN	169
V.4.2	Module NRF24L01	170
V.4.3	Écran OLED 1.3 Pouces	170
V.4.4	Indicateurs Visuels et Boutons Poussoirs	171
V.4.5	Alimentation par Batterie 9V	172
V.4.6	Schéma Fonctionnel du Code de Gestion de la pompe a inuline	173
VI.	Développement du soft sous Android	173
VI.1.	Présentation l'Android.....	173
VI.2.	L'architecture de la plateforme Android	174
VI.3.	Les avantages d'Android.....	175
VI.4.	Le développement d'applications sous Android studio.....	176
VI.5.	Principe de fonctionnement de l'application « Diacontrol ».....	178
VI.5.1	Connexion sécurisée	179
VI.5.2	Connexion au glucomètre via Bluetooth	180
VI.5.3	Suivi des données de glycémie.....	180
VI.5.4	Alertes et notifications	181
VI.5.5	Interface utilisateur intuitive.....	181
VI.5.6	Test du fonctionnement de l'application	182
VII.	Assemblage du système complet et phase de tests	182
VII.1.	Tests d'intégration globale.....	182
VII.2.	Tests fonctionnels	183
	Conclusion	184
	Bibliographie	185
	Conclusion générale.....	187
	Annexe A : Logiciels Utilisés	189
	Annexe B : Article soumis pour conférence International.....	193

Liste des figures

Figure I. 1:Carte représentant le nombre de personnes atteintes de diabète	6
Figure I. 2:Mécanismes généraux impliqués dans le contrôle de la glycémie	12
Figure I. 3:Localisation et anatomie du pancréas humain	13
Figure I. 4:Organisation d'un pancréas à l'échelle tissulaire et schéma d'interprétation d'un ilot de Langerhans	14
Figure I. 5:La maturation du glucagon	15
Figure I. 6:La maturation de l'insuline	17
Figure I. 7:Principe générale d'un biocapteur	18
Figure I. 8:Représentation schématique du principe de fonctionnement d'un biocapteur	19
Figure I. 9:Représentation schématique d'un biocapteur thermique	25
Figure I. 10:Représentation schématique du principe d'un capteur à fibres optiques	26
Figure I. 11:Représentation schématique d'un biocapteur piézoélectrique	27
Figure I. 12: Représentation schématique des différentes méthodes de bio-fonctionnalisation des transducteurs	30
Figure II. 1:Bandelettes Dextrostix	41
Figure II. 2: Lecteur Accu-chek	43
Figure II. 3: One touch	43
Figure II. 4:Dispositif Exactech	43
Figure II. 5:Lancette de piqure	46
Figure II. 6: Schéma synoptique d'un glucomètre invasif	47
Figure II. 7: Capteur de glucose interstitiel	56
Figure II. 8:L'iontophréseinverse pour la surveillance du glucose	57
Figure II. 9:Glucomètre GLUCOMEN DAY	61
Figure III. 1: Evolution du traitement du diabète	68
Figure III. 2:Les deux marques de pompes à insuline qui sont disponible en Algérie	70
Figure III. 3:Composants d'une pompe à insuline détaillée	71
Figure III. 4:Evolution du débit de base sur 24 heures pour tout type d'âge	73
Figure III. 5:Premières pompes à insulines externes MS36	75
Figure III. 9:Détails sur la pompe à insuline interne	83
Figure III. 10:Schéma fonctionnel du système « Boucle fermer »	87
Figure III. 11:Modélisation compartimentale	90
Figure III. 12 : Résultats de la simulation du model PK/PD.....	102

Figure IV. 1:Schéma bloc du fonctionnement de notre prototype	114
Figure IV. 2:Schéma bloc du Glucomètre	115
Figure IV. 3:Composants de l'Arduino UNO	116
Figure IV. 4:Arduino nano	117
Figure IV. 5:Arduino Nano Rf	119
Figure IV. 6:Schéma représentatif de l'Amplificateur TLC274	120
Figure IV. 7:Amplificateur TLC274	120
Figure IV. 8:Module HC-06.	121
Figure IV. 9:Capteur de glucose interstitiel	122
Figure IV. 10:Capteur ampérométrique.....	123
Figure IV. 11:LED RGB.....	124
Figure IV. 12:Ecran LCD	125
Figure IV. 13:Batterie LiPo (Lithium Polymère)3 ;7V 1000mAh.....	126
Figure IV. 14:Module TP4056	127
Figure IV. 15:Module de conversion de tension MT3608	128
Figure IV. 16 : Module RTC ds3231	128
Figure IV. 18:Etage du capteur sous Proteus	129
Figure IV. 19:Etage d'amplification sous Proteus.....	130
Figure IV. 20:Diviseur de tension.....	132
Figure IV. 21:Etage d'acquisition et de traitement sous Proteus.....	132
Figure IV. 22:Etage de communication sous Proteus	134
Figure IV. 23:Etage d'alimentation sous Proteus	135
Figure IV. 24:Schéma bloc du fonctionnement de la pompe à insuline	136
Figure IV. 25:Arduino Mega 2560	137
Figure IV. 26:Moteur pas à pas 28BYJ-48.....	138
Figure IV. 27:Driver ULN2003A	139
Figure IV. 28:Module nrf24101	140
Figure IV. 29:Ecran OLED	141
Figure IV. 30:Batterie 9V	142
Figure IV. 31:Seringue	143
Figure IV. 32:Pignon et crémaillère.....	144
Figure IV. 33:Arduino Uno avec TLC274 et LCD branché sur plaque d'essai.....	149
Figure IV. 37:Solutions de glucose.....	151
Figure IV. 40:calibrage de la tension au niveau de la broche analogique de l'Arduino Nano avec un Multimètre	154
Figure IV. 41:Tension de sortie (Vout POT) par rapport à Vout NANO	155
Figure IV. 42:Branchement du Module Bluetooth HC-06.....	156
Figure IV. 43:Branchement du Module NRF24L01	157
Figure IV. 46:Le circuit de charge	159
Figure IV. 47:Branchement du RTC DS3231	160
Figure IV. 51:Carte PCB finale du glucomètre après assemblage des composants	162
Figure IV. 52:Graphique de l'évolution glycémique du Patient 2 sur 24 heures (diabète de type 1)	164
Figure IV. 53:Pignon sur Fusion 360.....	166

Figure IV. 54:Crémaillère sur Fusion 360.....	166
Figure IV. 55:Support de la pompe sur Fusion 360.....	167
Figure IV. 56:Capture du prototypage de la pompe complète sur Fusion 360	168
Figure IV. 57:Photos réel de la pompe après impression	169
Figure IV. 58:Branchement entre le moteur pas à pas, le driver et l'ArduinoMega.....	170
Figure IV. 59:Branchement du Module NRF24L01 vers l'Arduino Mega	170
Figure IV. 60:Branchement de l'Écran OLED 1.3 Pouces	171
Figure IV. 61:Branchement des trois boutons poussoirs.....	172
Figure IV. 62:Branchement de la batterie 9V connectée au DC jack de l'Arduino	172
Figure IV. 64:Mascotte du système d'exploitation d'Android (Bugdroid)	174
Figure IV. 65:Architecture de la plateforme Android	175
Figure IV. 66 : L'aire de développement Android Studio.....	177
Figure IV. 67:Interface Android Studio.....	177
Figure IV. 68:Icone de l'application.....	179
Figure IV. 69:Interfaces d'accueils de notre Application	179
Figure IV. 70:Ecran suivi du taux de glycémie en temps réel+ Ecran d'affichage des périphériques Bluetooth disponible	180
Figure IV. 71:Page de l'historiques du suivie de la glycémie	181
Figure IV. 72:Teste de fonctionnement de l'application.....	182
Figure IV. 73:Assemblage du système complet.....	183
Figure A. 1: LOGO Proteus.....	189
Figure A. 2 : Interface principale du logiciel Proteus Design Suite 8.12.	189
Figure A.3:LOGO Arduino	190
Figure A.4:Interface principale du logiciel Arduino IDE.....	190
Figure A. 5:LOGO Fusion 360	191
Figure A. 6:Interface principale du logiciel Fusion 360.....	191
Figure A. 7:LOGO Fritzing	192
Figure A. 8:Interface principale du logiciel Fritzing	192

Liste des tableaux

Tableau I. 1:Les valeurs normales de la glycémie	9
Tableau I. 2:Evénements qui marquent l'histoire des capteurs chimiques	28
Tableau I. 3:Domaine d'applications des biocapteurs.....	32
Tableau II. 1:Liste des différents lecteurs de Dextrostix commercialisés sur le marché	42
Tableau II. 2:Liste des glucomètres non invasifs commercialisés mondialement	50
Tableau II. 3:Glucomètres de surveillance continue du glucose existant.....	59
Tableau III. 1:Caractéristiques des pompes externes	84
Tableau III. 2:Caractéristiques des pompes internes	85
Tableau III. 3:Comparaison entre les différentes caractéristiques des boucles.....	103
Tableau IV. 3 : Comparaison des tensions de sortie (Vout Nano et Vout Pot).....	155
Tableau IV. 4:Comparaison entre notre Glucomètre conçue avec celui de Vital Chek	163
Tableau IV. 5:Résultats de la surveillance glycémique sur 24 heures du Patient 2 (diabète de type 1)	163

Liste des abréviations

ACD : Acidocétose diabétique

CAN : Convertisseur analogique numérique

CGM : Continuous Glucose Monitoring

E(CPE) : Carboxypeptidase

FDA : Food and Drug Administration

GHD : Glucose déshydrogénase

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GLP-2 : Glucagon-Like Peptide-2

GOX : Glucose oxydase

GRPP : Glycetin-Related Polypeptide

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HHS : Hyperglycémie hyperosmolaire

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IP-1 : Intervening Peptide-1

IP-2 : Intervening Peptide-2

ISF : Liquide interstitiel

MARD : Moyenne absolue de la différence relative

MPGF : Major Proglucagon Fragment

MPC : Model Predictive Control

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide (hydrogénée)

PARD : Précision absolue de la différence relative

PC1/3 : Prohormone Convertase 1/3

PC2 : Prohormone Convertase 2

PID : Proportionnel Intégral Dérivée

PK/PD : Pharmacocinétique et pharmacodynamie

RI : Iontophorèse inverse

SBGM : Self Blood Glucose Monitoring

SMC : Commande par mode glissant

TIA : Transimpédance Amplifier

TTL : Transistor-Transistor Logic

UHF : Ultra Haute Fréquence

Introduction

Générale

Introduction Générale

Le diabète est une maladie chronique qui touche des millions de personnes à travers le monde, affectant considérablement leur qualité de vie et leur bien-être. La gestion de cette maladie, notamment le contrôle de la glycémie, reste un défi complexe et constant pour ceux qui en sont atteints. Bien que les traitements traditionnels, comme les injections d'insuline, soient efficaces, ils présentent certaines limites en termes de précision, de confort et de fréquence des interventions.

Face à ces défis, les avancées technologiques ont conduit au développement de dispositifs de plus en plus sophistiqués pour améliorer la gestion du diabète. Parmi ces innovations, le pancréas artificiel externe se distingue comme une solution prometteuse. Ce dispositif vise à automatiser la régulation de la glycémie, offrant ainsi une alternative plus précise et moins intrusive que les méthodes conventionnelles. Néanmoins, la conception d'un tel système soulève des enjeux majeurs, tels que l'intégration des composants électroniques, la gestion des données en temps réel et la miniaturisation du dispositif.

Ce mémoire a pour objectif de détailler les étapes de conception, de réalisation et de validation d'un pancréas artificiel externe, tout en abordant les aspects techniques du projet, les défis rencontrés et les solutions apportées. Ce projet s'articule autour de quatre axes principaux : une étude approfondie du diabète et des biocapteurs, une analyse des technologies de monitoring de la glycémie, une exploration des systèmes de pompes à insuline, et enfin, la conception pratique et la réalisation de notre prototype.

Notre démarche retrace les étapes clés, depuis la recherche théorique jusqu'à la mise en œuvre technique, en mettant en lumière les obstacles surmontés tout au long du processus. L'objectif est de développer un système innovant capable de réguler efficacement la glycémie des patients diabétiques, tout en répondant aux exigences de miniaturisation et d'automatisation. À terme, cette solution vise à être accessible, fiable et efficace, contribuant ainsi à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de diabète.

Chapitre I

Généralités sur le diabète et les
biocapteurs

Sommaire Chapitre I

Introduction	5
I. Définition du diabète	5
II. Les différents types de diabète.....	6
II.1. Diabète de type 1	6
II.2. Diabète de type 2	6
II.3. Le diabète sucré gestationnel (DSG)	7
III. Symptômes du diabète	7
IV. Complications du diabète	7
V. Diagnostic et suivi	9
V.1. Surveillance de la glycémie.....	9
V.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)	10
VI. Le glucose et son rôle	10
VII. Anatomie du système de régulation glycémique	10
VII.1. Le pancréas endocrine	10
VII.2. Les tissus adipeux blancs.....	11
VII.3. Les muscles squelettiques.....	11
VII.4. Le foie	11
VII.5. Le rein.....	11
VIII. Le pancréas, un organe clé dans le contrôle de la glycémie	12
VIII.1. Structure et fonctions du pancréas	12
VIII.2. Le pancréas endocrine.....	13
IX. Les hormones pancréatiques régulant la glycémie	14
IX.1. Le glucagon	14
IX.2. L'insuline.....	16
IX.2.1 Types d'insuline	17
X. Définition d'un biocapteur	18
XI. Structure et principe d'un biocapteur	19
XII. Les types de bio récepteur.....	20
XII.1. Bio récepteur d'affinité.....	20
XII.1.1 Les acides nucléiques.....	21

XII.1.2	Les récepteurs membranaires	21
XII.1.3	Les immunorécepteurs	22
XII.2.	Bio récepteur métabolique.....	22
XII.2.1	Récepteurs des hormones stéroïdiennes.....	22
XII.2.2	Récepteurs des hormones thyroïdiennes	23
XII.2.3	Récepteurs des hormones peptidiques	23
XII.2.4	Récepteurs des nutriments	23
XII.3.	Les bio récepteurs biomimétiques	23
XII.3.1	Aptamères synthétiques	23
XII.3.2	Molécules d'impression moléculaires (MM)	24
XII.3.3	Polymères conducteurs	24
XII.3.4	Membranes biomimétiques.....	24
XIII.	Les transducteurs	25
XIII.1.	Transduction thermique	25
XIII.2.	Transduction Optique.....	25
XIII.3.	Transducteurs Piézo-électriques.....	26
XIII.4.	Transducteurs électrochimiques	27
XIII.4.1	Ampérométriques	28
XIII.4.2	Potentiométriques.....	29
XIII.4.3	Conductimétriques	29
XIII.4.4	Impédométriques	29
XIV.	Méthodes d'immobilisation du biocapteur.....	29
XIV.1.	L'absorption.....	30
XIV.2.	L'inclusion.....	31
XIV.3.	Couplage covalent	31
XIV.4.	Confinement	31
XIV.5.	Réticulation.....	31
XV.	Domaine d'application des biocapteurs	32
	Conclusion	32
	Bibliographie	33

Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui affecte des millions de personnes à travers le monde. En Algérie, cette maladie est devenue un problème de santé publique majeur, avec une prévalence en constante augmentation. Selon les données les plus récentes, la prévalence du diabète en Algérie est estimée à 7,1% de la population âgée de 20 à 79 ans [1]. Cela représente environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie [2].

Les complications liées au diabète, telles que les maladies cardiovasculaires, la néphropathie et la rétinopathie, ont un impact significatif sur la qualité de vie des individus et représentent un fardeau économique considérable pour le système de santé.

Dans ce contexte, l'utilisation de biocapteurs pour la surveillance et le contrôle du diabète a suscité un intérêt considérable. Ces dispositifs permettent une détection rapide et précise de la glycémie, ce qui est essentiel pour la gestion efficace du diabète. En outre, les progrès récents dans le domaine des nanotechnologies et de la biotechnologie ont ouvert la voie à la mise au point de biocapteurs plus sensibles et plus spécifiques.

Ce chapitre se propose de mettre la lumière sur l'anatomie du diabète et d'examiner sa situation actuelle en Algérie et une vue sur le potentiel des biocapteurs dans la gestion de cette maladie. Nous explorerons les défis et les opportunités associés à l'utilisation de ces technologies, dans le but d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de diabète en Algérie.

I. Définition du diabète

Le diabète est un trouble métabolique d'étiologie multiple caractérisé par une hyperglycémie chronique avec des perturbations du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines, résultant soit d'une production insuffisante d'insuline par le pancréas, soit d'une résistance à l'insuline avec une diminution de sa fonction. Cette dysrégulation du métabolisme glucidique peut entraîner de graves complications à long terme, notamment au niveau cardiovasculaire, neurologique et rénal.

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. [3]

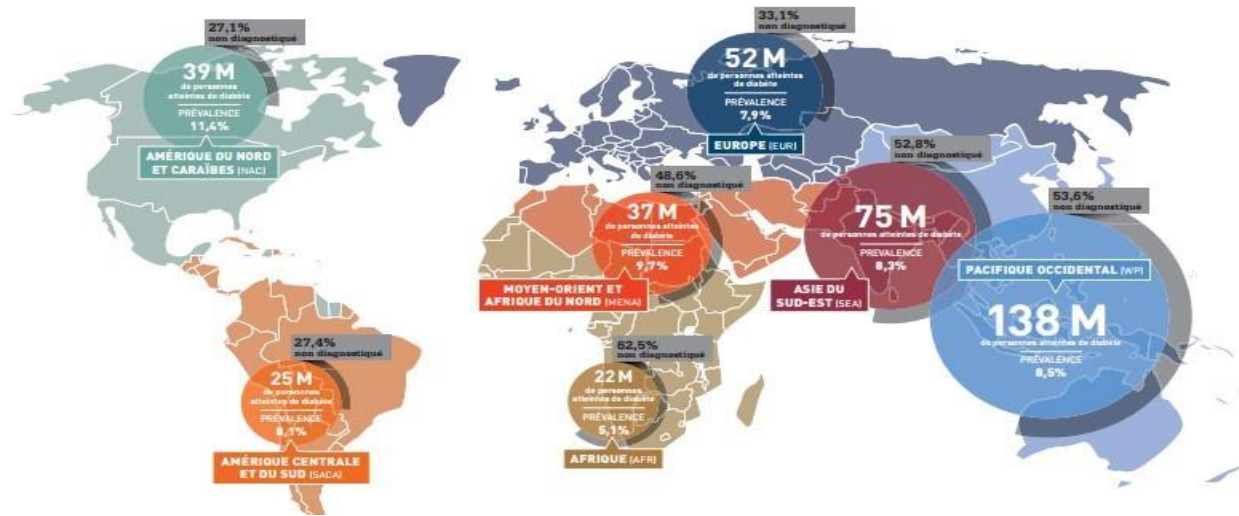


Figure I. 1: Carte représentant le nombre de personnes atteintes de diabète [4]

II. Les différents types de diabète

II.1. Diabète de type 1

Cette forme de diabète, également appelée diabète insulino-dépendant, survient généralement chez les jeunes et représente 5 à 10 % des cas de diabète. Il est caractérisé par une destruction auto-immune des cellules β , conduisant généralement à une carence absolue en insuline. Habituellement, la destruction des cellules β est un processus à médiation immunitaire (identifié comme type 1A), mais un petit groupe de cas présente une forme idiopathique de la maladie (identifiée comme type 1B du pancréas, entraînant une production insuffisante d'insuline). [5]

II.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2, ou diabète non insulino-dépendant, dû à un dysfonctionnement des cellules entraînant une perte progressive de la sécrétion d'insuline sur fond de résistance à l'insuline, et représente entre 90 et 95 % des cas de diabète. Il est plus courant et survient généralement chez les adultes. La plupart des cas sont en surpoids ou obèses, et implique une résistance à l'insuline et une production insuffisante de cette hormone. [6]

II.3. Le diabète sucré gestationnel (DSG)

Aussi connu sous le nom de diabète grossesse, il se manifeste pendant la grossesse généralement au cours du deuxième ou du troisième trimestre, chez certaines femmes présentant une intolérance au glucose. Bien qu'il disparaisse généralement après l'accouchement, il augmente le risque de développer un diabète de type 2 ultérieurement.[7]

III. Symptômes du diabète

Les symptômes du diabète ne se présentent pas tous de la même manière ni avec la même intensité. Les principaux symptômes sont :[8]

- Fatigue, somnolence ;
- Augmentation du volume des urines ;
- Soif intense (polydipsie) et faim constante (polyphagie) ;
- Perte de poids inexplicée ;
- Vision embrouillée ;
- Cicatrisation lente ;
- Infection des organes génitaux ;
- Picotements aux doigts ou aux pieds ;

IV. Complications du diabète

Les complications du diabète peuvent être aiguës ou chroniques, et affectent divers systèmes du corps.

- **Complications aiguës**

L'acidocétose diabétique (ACD) est l'une des complications aiguës les plus courantes du diabète de type 1. Elle survient quand les niveaux d'insuline sont très bas, le glucose ne pénètre pas dans les cellules, et le corps commence à produire des métabolites appelés cétones. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner une défaillance multiviscérale et la mort. [9]

Une autre complication aiguë est le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (HHS). Caractérisée par une hyperglycémie sévère, accompagnée d'une hyperosmolarité

plasmatique notable, d'une déshydratation intracellulaire et extracellulaire conséquente, ainsi que d'une altération marquée de la conscience endommageant ainsi différents organes, dont le cerveau, pouvant conduire au coma. Le HHS est plus fréquent dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1. [10]

- **Complication chronique**

Les complications diabétiques chroniques sont généralement classées en complications microvasculaires et macro vasculaires.

Parmi les complications microvasculaires, on peut citer

La rétinopathie due à L'hyperglycémie à long terme endommage les vaisseaux rétiniens, Cela peut conduire à de légers problèmes de vision, et finalement à la cécité

La néphropathie, est généralement diagnostiquée longtemps après le diagnostic du diabète. Selon le type de système nerveux touché, on peut différencier la neuropathie périphérique (système nerveux périphérique), Les lésions du système nerveux périphérique les plus courantes entraînent une sensibilité anormale des membres. Et la neuropathie autonome (système nerveux autonome), dans la neuropathie autonome, le nerf vague et d'autres nerfs du système sympathique sont endommagés.

Le pied diabétique Le pied diabétique est une autre complication microvasculaire du diabète. Une combinaison de neuropathie périphérique, de maladie artérielle périphérique et de troubles cutanés, comme l'hyperkératose, participe au développement des ulcères du pied. Si les ulcères du pied ne sont pas traités correctement, ils peuvent conduire à l'amputation des membres inférieurs

Les personnes atteintes de diabète sont plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires : maladies coronariennes, comme l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les maladies cérébrovasculaires, telles que les accidents vasculaires cérébraux. La plupart d'entre eux sont des troubles potentiellement mortels ; ils représentent la cause la plus importante de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques [11]

V. Diagnostic et suivi

V.1. Surveillance de la glycémie

L'auto surveillance glycémique correspond à la mesure de la glycémie au quotidien par le patient avec un lecteur portatif. Elle n'est pas systématique et doit être réfléchi en fonction de la situation clinique du patient. Pour cela trois méthodes sont possibles :

- **Glycémie à jeun** (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/ dl ou 7 mmol/ l
- **Glycémie à un moment quelconque de la journée** en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l
- **Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)** le premier niveau de GAJ glycémie à jeun est mesuré, puis l'individu boit un sirop contenant 75 grammes de glucose. Le taux de glucose plasmatique est mesuré 2 heures après la prise de sirop. Si le niveau de glucose plasmatique après 2 heures est égal ou supérieur à 11,1 mmol/l (200 mg/dl), le diabète est diagnostiqué. [12] [13]

Tableau I. 1: Les valeurs normales de la glycémie

Valeur normal ou cible chez les non diabétiques	
A jeun	Entre 70 et 99 mg/dl
Après le repas	Entre 70 et 140 mg/d
Valeur normal ou cible chez les diabétiques	
A jeun	Entre 70 et 130 mg/dl
1h à 2h après le repas	Au-dessous de 180 mg/dl
Valeur normal ou cible chez la femme enceinte	
A jeun	Entre 60 et 95 mg/dl
Avant le repas	Entre 60 et 105 mg/dl
2h après le repas	Au-dessous de 120 mg/dl

V.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Les critères de diagnostic du diabète et du pré diabète sont respectivement un pourcentage d'HbA1c supérieur ou égal à 6,5 et compris entre 5,7 et 6,4. un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée, et celle-ci est attendue dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète [14]

VI. Le glucose et son rôle

Le glucose est un nutriment qui représente le principal carburant de l'organisme. Pendant la digestion, il est transporté dans le sang vers l'ensemble des cellules de l'organisme, pour y être soit utilisé pour la production d'énergie (production d'ATP), soit stocké sous différentes formes de réserves (glycogène, acides gras). Ces stocks sont mobilisables à tout moment en fonction des besoins de l'organisme. De fait, la concentration de glucose dans le sang (glycémie) varie entre des périodes de satiété (post-prandiale) et de jeûne. Chez l'Homme, la glycémie est comprise entre 0,60 et 1,10 g/L le matin à jeun, elle augmente fortement après un repas (hyperglycémie) mais ne doit pas dépasser 1,40 g/L deux heures après celui-ci [15].

VII. Anatomie du système de régulation glycémique

Le maintien de cette glycémie est sous contrôle hormonal et fait intervenir plusieurs organes au niveau périphérique tels que :

VII.1. Le pancréas endocrine

Il est réparti au sein du tissu exocrine sous forme d'amas de cellules appelés îlots de Langerhans. Ce tissu est une organisation complexe de plusieurs types de cellules endocrines qui sécrètent des hormones de façon régulée. Les îlots de Langerhans détectent les variations de la glycémie et répondent en libérant différentes hormones peptidiques : l'insuline, le glucagon et la somatostatine qui se coordonnent et entraînent soit une baisse, soit une

augmentation de la glycémie. De plus, nous savons que ces îlots sécrètent également des neurotransmetteurs tels que le GABA et la sérotonine, qui participent à la régulation de la sécrétion des hormones pancréatiques [16]

VII.2. Les tissus adipeux blancs

Ils sont capables de stocker le glucose sous forme d'acides gras (triglycérides). L'insuline permet de faciliter le transport de glucose dans les adipocytes afin qu'il soit transformé en lipides. Les adipocytes possèdent également une fonction endocrine régulant la dépense énergétique et la prise alimentaire. Par exemple, ils sécrètent de la leptine qui agit au niveau du système nerveux central et réduit la prise alimentaire [17]

VII.3. Les muscles squelettiques

Ils participent à l'appareil locomoteur de l'organisme, sont de grands consommateurs de glucose pendant un effort physique. Ils assurent également le stockage d'environ 80% du glucose apporté par l'alimentation principalement sous forme de glycogène (Yang, 2014). Le stockage du glucose est sous le contrôle de l'insuline, comme pour les adipocytes. De manière intéressante, le muscle possède également des propriétés endocrines. Par exemple lors de l'exercice physique, il sécrète des molécules appelées « exerkinés » (Fractalkine, IL-6, ostéoprotégérine, exosomes, ...) qui sont impliquées dans la communication inter-organe et ont un rôle bénéfique dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. [18]

VII.4. Le foie

Il maintient la glycémie à un niveau homéostatique principalement en diminuant sa production de glucose en période post-prandiale et en produisant du glucose (glycogénèse) pendant une période de jeûne à partir des stocks mobilisables de glycogène (glycogénolyse) ou à partir de précurseurs non-glucidiques (néoglucogénèse). [19]

VII.5. Le rein

C'est un organe capable de produire du glucose par néoglucogénèse au niveau du cortex rénal. Il participe également à la réabsorption du glucose présent dans le sang lors de la filtration glomérulaire. Ainsi dans des conditions physiologiques, l'urine ne contient pas de

glucose. Ces mécanismes participent au maintien de la glycémie, notamment pendant des périodes de jeûne.[20]

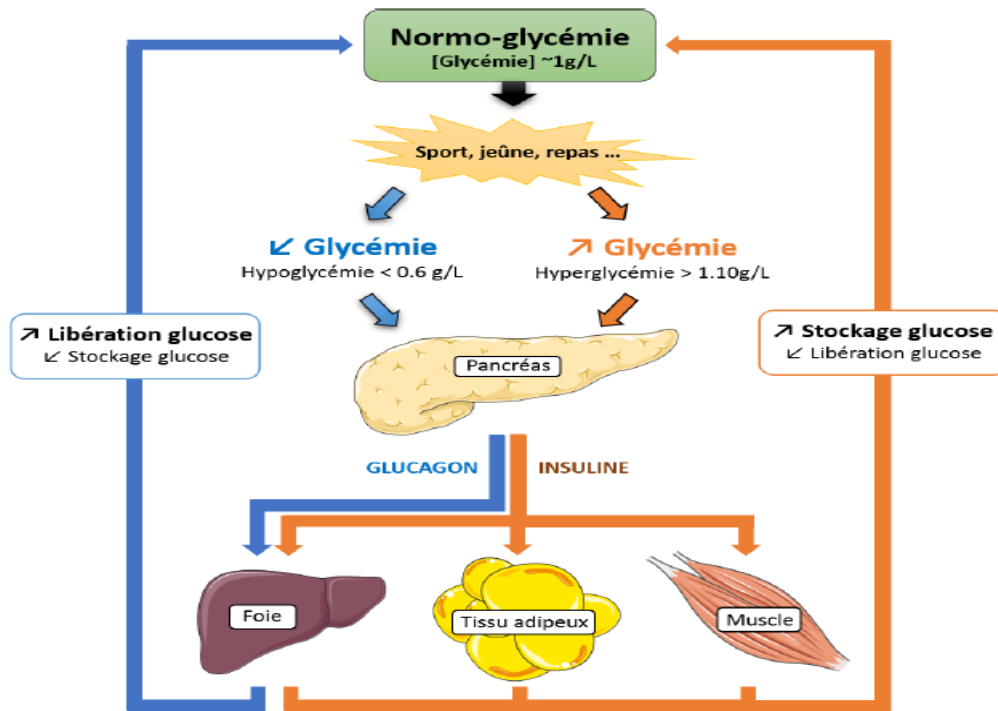


Figure I. 2: Mécanismes généraux impliqués dans le contrôle de la glycémie [10]

VIII. Le pancréas, un organe clé dans le contrôle de la glycémie

VIII.1. Structure et fonctions du pancréas

Le pancréas est un organe de forme allongée et diffuse (chez l'homme) qui est situé dans la cavité abdominale. Il est en contact avec le duodénum et se trouve à proximité de la rate. On distingue sur le pancréas 4 principales parties qui sont : la tête, l'isthme (ou le col), le corps et la queue (Figure 2). Pour l'essentiel (95% de sa masse), il est composé d'un tissu exocrine qui produit et transporte des enzymes qui participent à la digestion des nutriments (trypsine, chymotrypsine...). Toutes les parties du pancréas sont traversées par des conduits pancréatiques qui collectent les sucs digestifs produits par les cellules acineuses et les amènent jusqu'à la tête du pancréas. Lors d'un repas, les contractions musculaires du

sphincter d'Oddi permettent la libération de ce bol de substances digestives dans le duodénum. Cela représente une étape essentielle de la digestion.

Le pancréas est une glande amphicrine, ce qui signifie qu'en plus de sa fonction exocrine, il possède une fonction endocrine. En effet, comme le montre la figure 2, de petites structures cellulaires appelées îlots de Langerhans se distinguent parmi les cellules du tissu exocrine. Ces îlots, composés de cellules endocrines, ne représentent qu'entre 1 et 2% de la masse du pancréas. Ces cellules sécrètent des hormones spécifiques qui jouent un rôle crucial dans le maintien de la glycémie. C'est le pancréas endocrine.[21]

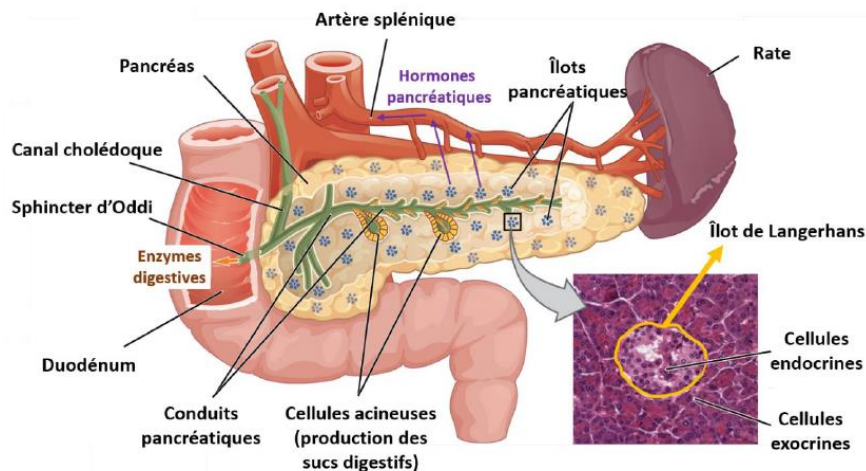


Figure I. 3: Localisation et anatomie du pancréas humain [11]

Ce schéma représente les principales structures impliquées dans les deux grandes fonctions exocrine et endocrine du pancréas. Alors qu'environ 98% de la masse du pancréas est dédiée à la digestion, de petits amas de cellules endocrines forment ce que l'on appelle des îlots de Langerhans. Ces îlots, composés de cellules endocrines, occupent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie glucidique.[16]

VIII.2. Le pancréas endocrine

Les îlots de Langerhans sont constitués de différents types cellulaires qui ont chacun une fonction endocrine spécialisée dans le contrôle de la glycémie [16]. Les îlots constituent 1 à 2 % de la masse totale du pancréas chez la plupart des mammifères à l'âge adulte. La majorité du tissu endocrine (environ 65-80%) est composé de cellules bêta sécrétrices d'insuline. Les cellules alpha, représentent 15-20% du pancréas endocrine et produisent le glucagon. Les cellules delta et gamma, représentent chacune 3 à 5% du pancréas endocrine et produisent respectivement, la somatostatine (inhibe la sécrétion de nombreuses hormones) et le

polypeptide pancréatique (PP) (régule la prise alimentaire et la dépense énergétique). Enfin, les cellules epsilon représentent moins de 1 % de l'îlot et libèrent de la ghréline, une hormone qui stimule la prise alimentaire, le dépôt de graisse et la sécrétion d'hormones de croissance.

D'une manière générale, les îlots pancréatiques possèdent une riche vascularisation, à tel point qu'on les considère comme des micro-organes. Ainsi l'organisation spatiale spécifique combinée à l'architecture vasculaire sont essentielles pour la fonction endocrine et permettent une fine communication intra-îlot. Cette coordination implique de nombreuses protéines telle que la connexine 36 qui relie les cellules entre-elles, ce qui joue un rôle important dans l'exocytose d'insuline.[22]

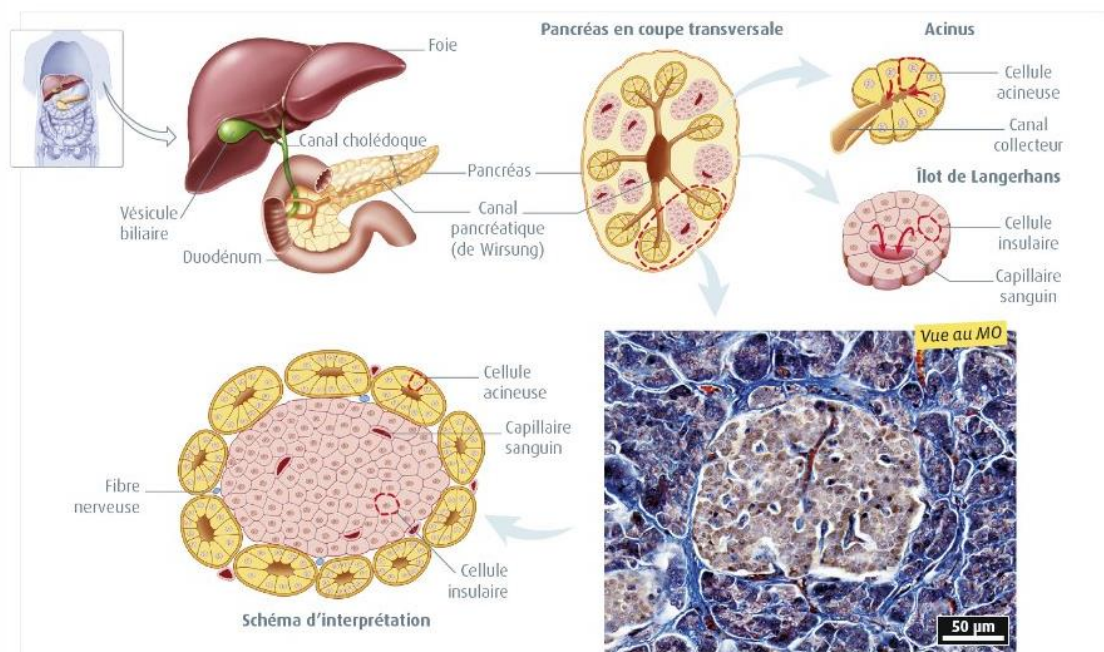


Figure I. 4: Organisation d'un pancréas à l'échelle tissulaire et schéma d'interprétation d'un îlot de Langerhans

[12]

IX. Les hormones pancréatiques régulant la glycémie

IX.1. Le glucagon

Le glucagon est un polypeptide de 29 acides aminés, sécrété par les cellules alpha pancréatiques en réponse à une diminution de la glycémie. A l'état initial, la concentration de glucagon dans le sang est assez faible, en revanche ce taux est augmenté d'un facteur 2 à 3 en condition d'hypoglycémie. Le glucagon dérive de son précurseur, le pro-glucagon. Ce dernier

est exprimé dans les cellules alpha pancréatiques, les cellules intestinales L'entéroendocrines, mais aussi plus faiblement dans les neurones de la zone hypothalamique et du tronc cérébral. Lors de sa maturation, Le pro-glucagon est clivé par les pro hormones convertases PC1/3 ou PC2 selon le tissu (Figure 4). Cette maturation spécifique permet d'obtenir, en plus du glucagon biologiquement actif, d'autres peptides tels que le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), le GLP-2 (Glucagon-Like Peptide-2), l'oxyntomoduline, la glicentine, les IP-1 et IP-2 (Intervening Peptide-1 et 2), ainsi que le MPGF (Major Pro Glucagon Fragment). Ces peptides jouent un rôle dans divers processus physiologiques, tels que la prise alimentaire, l'homéostasie glucidique, la fonction digestive ou encore le maintien de la densité osseuse. [23]

Le récepteur du glucagon est un récepteur couplé aux protéines G fortement exprimé dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus tels que les reins, le cœur, le tractus gastro-intestinal, le tissu adipeux, le cerveau et la rate. Dans la cellule hépatique, la liaison du glucagon à son récepteur stimule la production de glucose en activant les voies de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, et inhibe la glycolyse et la glycogénogénèse (utilisation et stockage du glucose) Ces mécanismes induisent une augmentation de la glycémie, permettant ainsi dans des conditions hypoglycémiantes (jeûne, stress, sport) le maintien d'une glycémie physiologique.[24]

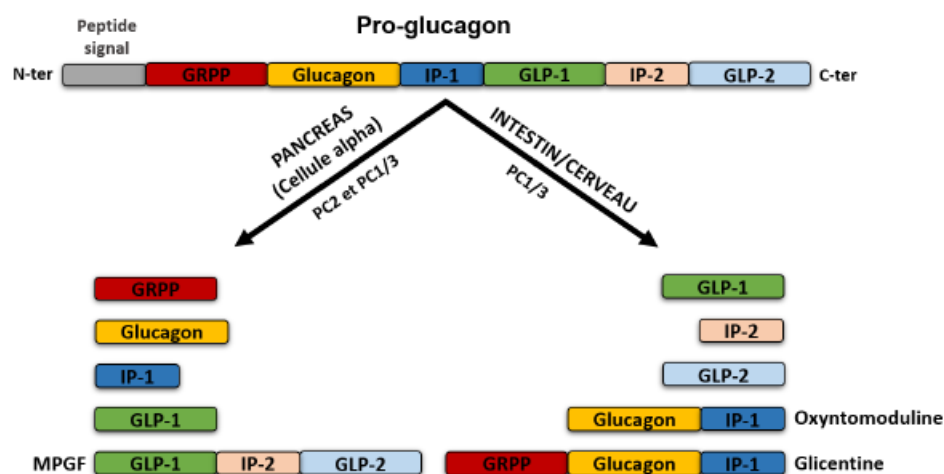


Figure I. 5:La maturation du glucagon [23]

Ce schéma récapitule les différents peptides obtenus à partir de la maturation du pro-glucagon dans le pancréas et dans l'intestin/cerveau. En fonction du tissu, cette maturation fait

intervenir les pro hormones convertases PC1/3 ou PC2. GRPP (Glycetin-Related PolyPeptide); IP-1/2 (intervening peptide-1/2); MPGF (Major ProGlucagon Fragment). [25]

IX.2. L'insuline

L'insuline est un polypeptide de 6 kDas produit dans le réticulum endoplasmique de la cellule bêta pancréatique sous la forme d'un précurseur, la pré-pro-insuline. La première étape de maturation, réalisée par la signal-peptidase, permet l'élimination du peptide signal situé en terminaison amine, c'est la pro insuline (Figure 5). Au niveau de l'appareil Golgi, cette pro-forme est placée dans des granules immatures. L'acidification progressive du milieu intra-granulaire déclenche ensuite la conversion de la pro insuline en insuline mature, grâce à l'action des protéines conversâtes (PC1/3 et PC2) et d'une carboxypeptidase E (CPE), qui libèrent le peptide C et génèrent une forme bioactive de l'insuline, composée de deux chaînes peptidiques reliées entre-elles par deux ponts disulfures (Figure 5). De plus, le pH acide déshydrate le granule, ce qui diminue la solubilité de l'insuline mature et favorise la formation d'hexamères qui s'agrègent et génèrent un cristal d'insuline Cette propriété permet notamment de stocker une grande quantité d'insuline mature. Ces granules d'insuline mature sont dits à cœur dense et mesurent entre 200 et 500nm de diamètre.[25]

A la suite d'une augmentation de la glycémie, l'insuline est libérée dans la circulation sanguine et agit sur différents types cellulaires, en liant son récepteur spécifique. La liaison de l'insuline à son récepteur favorise l'absorption et le stockage du glucose par les muscles squelettiques et le tissu adipeux en activant les voies de la glycogénèse et de la lipogénèse, et réduit la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Ces mécanismes permettent ainsi de maintenir une glycémie physiologique en favorisant la clairance du glucose sanguin après un repas.[26]

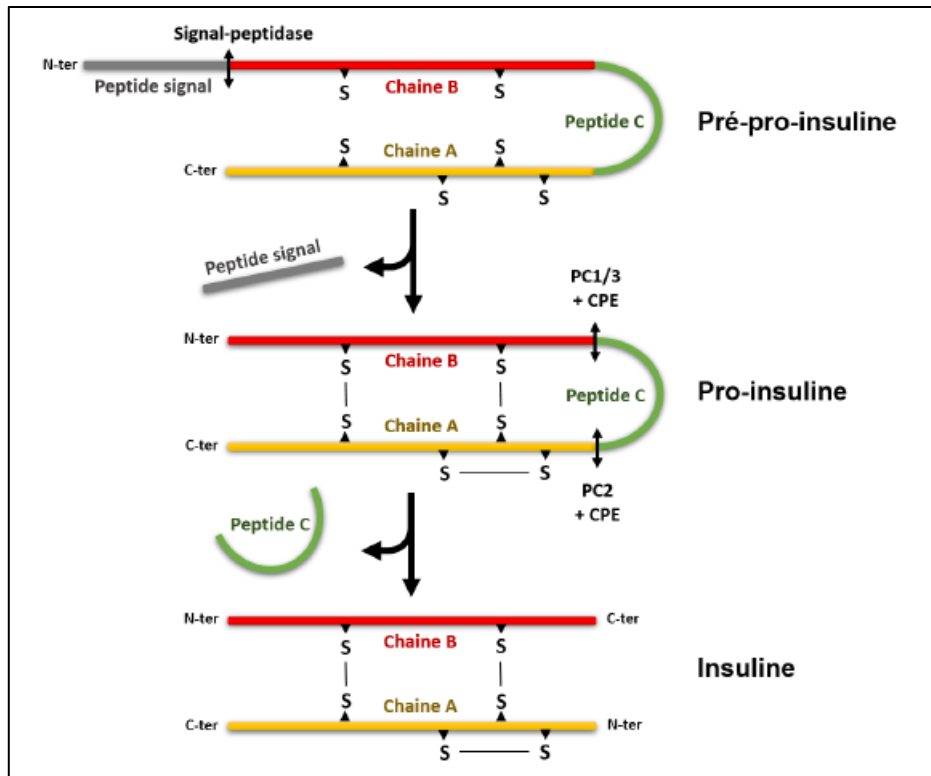


Figure I. 6: La maturation de l'insuline [27]

Représentation schématique des différentes étapes de maturation de l'insuline dans la cellule bêta pancréatique. La première étape de la maturation par la signal-peptidase permet l'élimination du peptide signal. Ensuite, les endopeptidases PC1/3 et PC2 (Protéine Convertase 1/3 et PC2) et la carboxypeptidase E (CPE) permettent le clivage du peptide C, formant ainsi une forme bioactive de l'insuline, constituée de deux chaînes peptidiques A et B, reliées entre-elles par des ponts disulfures. [27]

IX.2.1 Types d'insuline

Il existe plusieurs types d'insuline utilisés dans le traitement du diabète, chacun ayant des caractéristiques spécifiques en termes de rapidité d'action et de durée d'effet. Ces types d'insuline sont adaptés aux besoins individuels des patients pour gérer leur glycémie tout au long de la journée. Les principaux types d'insuline sont :

- **Insuline rapide** (ou à action rapide) : Elle commence à agir environ 10 à 30 minutes après l'injection, atteignant son pic d'action en 1 à 3 heures et ayant une durée d'action de 3 à 5 heures. Elle est généralement utilisée juste avant ou après les repas pour contrôler l'augmentation rapide de la glycémie.

- **Insuline à action intermédiaire** : Elle prend effet en 1 à 2 heures, atteint son pic après 4 à 12 heures, et a une durée d'action de 12 à 18 heures. Elle est souvent combinée avec de l'insuline à action rapide pour un contrôle glycémique sur une période plus longue.
- **Insuline lente** (ou à action prolongée) : Cette insuline commence à agir plusieurs heures après l'injection et peut durer jusqu'à 24 heures ou plus. Elle offre une régulation glycémique basale et est souvent administrée une ou deux fois par jour.
- **Insuline pré-mélangée** : Il s'agit d'une combinaison d'insuline rapide et intermédiaire dans une seule injection, souvent utilisée par les patients qui trouvent plus pratique de limiter le nombre d'injections quotidiennes.

Ces différentes insulines permettent de gérer efficacement les fluctuations de la glycémie en fonction des repas, de l'activité physique et du rythme quotidien des patients diabétiques. [26]

X. Définition d'un biocapteur

Un biocapteur est un dispositif électrochimique qui peut nous fournir des informations analytiques quantitatives ou semi quantitatives, et cela en convertissant des données biochimiques comme la concentration d'un analyte en un signal chimique ou physique mesurable avec une sensibilité déterminée. Ces appareils sont en général constitués de deux éléments principaux ; Un récepteur qui est un système de reconnaissance chimique et un transducteur qui permet de transformer le signal biochimique en un signal physique mesurable [27,28]. Le système de reconnaissance permet de fournir au capteur un haut degré de sélectivité pour l'analyse à effectuer [29].

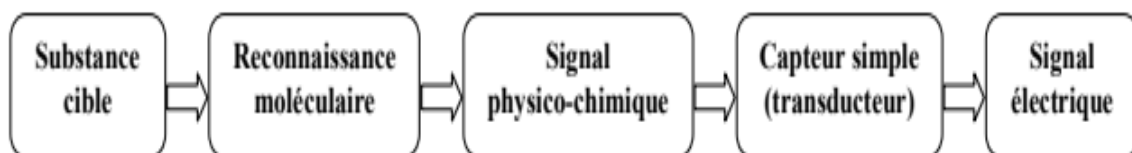


Figure I. 7:Principe générale d'un biocapteur [27]

XI. Structure et principe d'un biocapteur

La structure d'un biocapteur est basée essentiellement sur l'immobilisation du bio récepteur sur un transducteur (Figure 8).

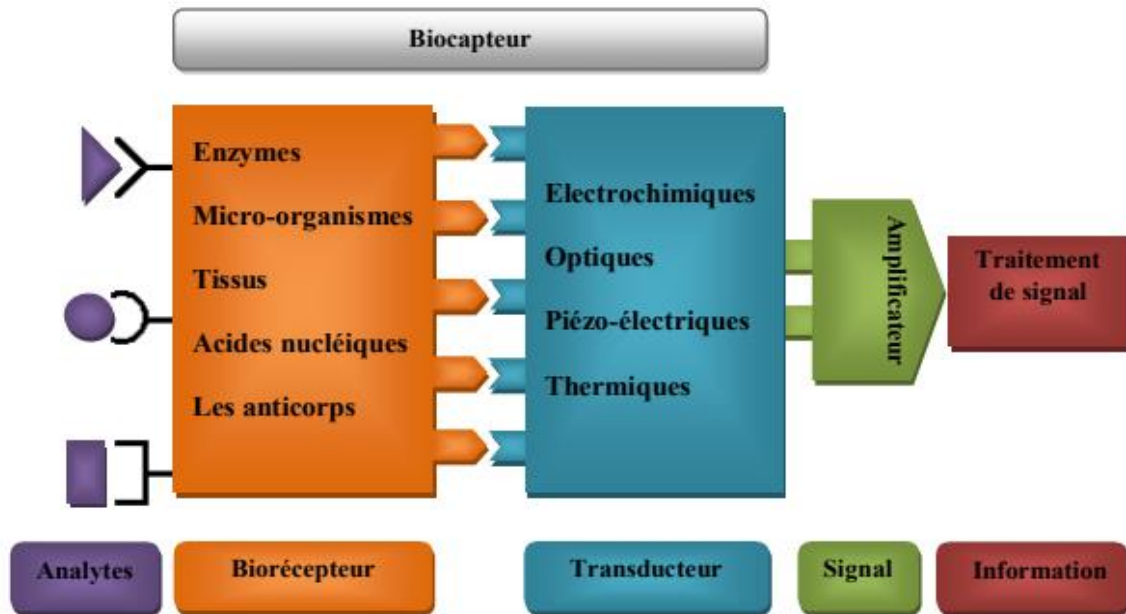


Figure I. 8: Représentation schématique du principe de fonctionnement d'un biocapteur [30]

Le biocapteur se compose de plusieurs éléments essentiels dont :

- **Le bio récepteur :** Il constitue l'élément de capture spécifique du biocapteur [27]
- **Le transducteur :** C'est l'élément physique qui permet d'exploiter la modification biochimique, issue d'une interaction entre un analyte et le bio récepteur, pour la transformer en signal de sortie électrique [27].
- **Le conditionneur :** C'est l'élément qui assure des rôles d'amplification, acquisition et traitement du signal pour le transformer en une information dans un format approprié pour l'utilisateur. [21 ,22]

Comme pour toute autre méthode analytique on se réfère à plusieurs paramètres pour définir les performances des biocapteurs : [33]

- **La sélectivité :** C'est la capacité de la détection d'un espace cible à l'exécution de toutes autres espèces et elle dépend en principe du bio récepteur, mais le choix du transducteur peut aussi contribuer à une bonne sélectivité.

- La sensibilité : c'est à dire la relation entre la réponse du capteur et le changement qui correspond à la quantité à mesurer.
- La reproductibilité : C'est la capacité du biocapteur à produire des réponses très similaire pour des mesures faites à répétition pour la même quantité d'analyte.
- La limite de détection : la plus petite valeur de la substance cible que le biocapteur peut détecter de façon fiable et significative
- L'exactitude : c'est la précision du résultat de la mesure qui doit être égale avec la vraie valeur de la grandeur à mesurer.
- La durée de vie : c'est la période pendant laquelle le biocapteur peut fonctionner de manière correcte et précise et avec une fiabilité maximale avant qu'il ne nécessite une réparation ou le remplacement
- La dérive : c'est le changement de la ligne de base du capteur au fil du temps en l'absence de l'espèce cible à détecter

On peut classer les biocapteurs selon les critères suivant :

- **Par type de bio récepteur**
- **Par type de transducteur**

XII. Les types de bio récepteur

XII.1. Bio récepteur d'affinité

les biocapteurs d'affinité reposent principalement sur la formation d'un complexe suite à l'interaction sélective entre l'analyte et le bio récepteur, dans cette classe on retrouve les anticorps et les récepteurs membranaires les enzymes, les acides nucléiques , et même certains recombinants , qui sont responsables de fixés l'analyte sans pour autant provoquer une réaction chimique mais peuvent provoquer des changements de conformation ou d'autres événements moléculaires pouvant être détecter par le transducteur du biocapteur. Ces changements peuvent être convertis en signaux mesurable qui permettent de détecter la présence et la quantité de l'analyte. Ils présentent de nombreux avantages tels qu'une forte affinité, une haute sélectivité pour se lier à un ligand particulier, ainsi qu'une facilité de production.

Voici des exemples de Bio récepteurs d'affinité les plus utilisés :

XII.1.1 Les acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des molécules qui constituent le matériel génétique des cellules et les aptamères sont des fragments d'ADN ou d'ARN, Ces derniers peuvent être utilisés pour diverses applications de détection et de criblage. Par exemple, ils peuvent être immobilisés sous forme de double brin sur un support solide afin d'identifier de nouveaux composés actifs ou de cribler rapidement des toxines [35]. Alternativement, sous forme de brin simple, ils peuvent être utilisés pour détecter des processus d'hybridation [36] dans des applications de diagnostic de maladies ou de génomique [37]. Les aptamères synthétiques sont précieux pour la détection d'une gamme variée de molécules, et même les acides, grâce à leur capacité de cibler spécifiquement une diversité de cibles avec une affinité et une spécificité comparable à celles des anticorps. [38]

L'équipe centia a réussi à détecter la protéine de la coagulation sanguine à des concentrations sub-nano-molaires dans des milieux complexes à l'aide d'un aptamère antithrombine. [39]

XII.1.2 Les récepteurs membranaires

Ce type de récepteurs sont des protéines qui ne sont ni immunitaires ni catalytiques qui se trouvent dans la membrane cellulaire, les noyaux cellulaires ou le cytoplasme.

Dotés d'une constante d'affinité de 10^8 ou plus, ces molécules peuvent inclure des neurotransmetteurs, des hormones, des toxines, des molécules odorantes ou des facteurs de croissance.

Selon leur composition moléculaire et leur mécanisme d'action ils peuvent être classés comme suit :

- ❖ Les récepteurs qui activent les canaux ioniques : L'ouverture ou la fermeture des canaux ioniques est provoquée par la formation du complexe [40].
- ❖ Les récepteurs présentant une activité enzymatique intrinsèque ou associée : La réaction enzymatique est activée par le complexe analyte-récepteur [41].

- ❖ Les récepteurs qui sont couplés aux protéines hétérotrimériques, les protéines G : La protéine G est activée par le complexe, ce qui influe sur l'activité de divers effecteurs intracellulaires [42].

Ces bios récepteurs sont difficiles à intégrer dans des dispositifs de bio détection sans perturber leurs activités, bien que leurs spécificités et leur mode d'action soit intéressant.

XII.1.3 Les immunorécepteurs

Les immunorécepteurs sont des biocapteurs qui utilisent des immunoglobines, des anticorps et leurs composants. Ils se basent sur la détection moléculaire spécifique des anticorps et des antigènes.

Les constantes d'affinités des anticorps peuvent varier entre 10^5 et $10^{12}M^{-1}$.

L'utilisation d'immunocapteurs est particulièrement adaptée pour la détection de faible concentration d'analytes dans des milieux complexe, grâce à leur grande spécificité. [43]

XII.2. Bio récepteur métabolique

C'est une constitution moléculaire qui est généralement une protéine, qui joue un rôle principal pendant la régulation des transformations métaboliques au sein d'une cellule ou d'un organisme. Ces récepteurs interagissent spécialement avec des molécules de signalisation ou des métabolites pour déclencher des réponses cellulaires appropriées.

Voici des exemples de bios récepteurs métaboliques :

XII.2.1 Récepteurs des hormones stéroïdiennes

Ce type de récepteurs sont présent dans les noyaux cellulaires interagissent avec les hormones stéroïdiennes comme les progestatifs, les œstrogènes et la glu corticoïdes. Quand une hormone se lie à son récepteur, les complexe hormone-récepteurs régule la formulation des gènes cibles ce qui influe sur divers processus physiologiques et métabolique.

XII.2.2 Récepteurs des hormones thyroïdiennes

C'est des protéines nucléaires qui se lient aux hormones thyroïdiennes, tels que la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), ils régulent la formulation des gènes impliqué au sein du métabolisme énergétique, le développement et la croissance.

XII.2.3 Récepteurs des hormones peptidiques

Ces récepteurs comprennent une diversité de récepteurs membranaires qui se lient à des hormones peptidiques comme l'insuline, le glucagon et l'adiponectine.

Des cas de signalisation intracellulaires qui régulent le métabolisme des lipides, du glucose et des protéines sont déclenché par l'activation de ces récepteurs.

XII.2.4 Récepteurs des nutriments

Certains récepteurs cellulaires détectent directement des nutriments spécifiques, comme le glucose, les acides gras ou les acides aminés.

Les processus métaboliques sont régulés en fonction des besoins énergétiques de l'orgasme ou de la cellule.

Pour conclure les bio récepteurs jouent un rôle très important dans la régulation des processus métabolique par leurs pouvoir de détecter et répondre aux signaux moléculaires liés à la croissance, l'homéostasie énergétique, et au développement. [44 ,45]

XII.3. Les bio récepteurs biomimétiques

Ces récepteurs sont un ensemble de molécules ou de matériaux synthétiques, principalement développer pour interagir avec les analytes cibles en offrant des avantages comme la facilité de production, la reproductibilité et la stabilité.[46][47][48][49]

Ci-dessous nous présentons des exemples de bios récepteurs biomimétiques :

XII.3.1 Aptamères synthétiques

Les aptamères sont des peptides ou des oligonucléotides synthétiques sélectionnés in vitro par rapport à leur capacité de liaison spécifique à une cible particulière, ce qui imite la fonction des anticorps qui reconnaissent les cibles, cependant ils sont produits par des

techniques de sélection en laboratoire plutôt que par le système immunitaire. Ces derniers peuvent être utilisés comme bio récepteurs dans les biocapteurs pour la détection de plusieurs analytes comme les protéines, les cellules et les petites molécules.

XII.3.2 Molécules d'impression moléculaires (MM)

Ce sont des polymères synthétiques conçus pour avoir des cavités tridimensionnelles complémentaires à une molécule cible spécifique.

Ils sont créés par polymérisation de monomères avec la présence de la molécule cible, ensuite en éliminant la cible pour laisser une empreinte moléculaire, ces bio récepteurs peuvent être utilisés comme biocapteur pour la reconnaissance sélective de la molécule cible.

XII.3.3 Polymères conducteurs

Les polymères conducteurs ont été développés pour imiter les fonctions des protéines pour la reconnaissance des substrats. Ils peuvent être modifiés avec des groupes fonctionnels spécifiques pour la reconnaissance sélective de certains analytes, et sont utilisés comme bio récepteurs dans les capteurs bio sensibles et chimiques.

XII.3.4 Membranes biomimétiques

Les membranes biomimétiques sont des membranes qui imitent la structure et la fonction des membranes biologiques, comme les canaux ioniques ou membranes cellulaires. Ils peuvent être utilisés comme bio récepteurs dans les biocapteurs pour la séparation et la reconnaissance sélective de certains ions ou molécules.

XIII. Les transducteurs

On distingue généralement quatre types de transducteurs :

XIII.1. Transduction thermique

Les transducteurs piézo-électriques sont basés sur la mesure de la masse d'un échantillon déposé à la surface d'un cristal piézoélectrique à l'aide des changements de fréquence de résonance.

Ce type de cristaux (piézoélectriques) est capable de convertir les effets mécaniques en signaux électrique et réciproquement, ainsi on peut accéder à la variation de la masse en suivant le changement de fréquence de résonance du quartz de la réaction.

Les biocapteurs piézoélectriques sont généralement utilisés dans le domaine médical pour la détection de virus, des antigènes ou des anticorps et dans le contrôle environnemental, pour la détection de métaux lourds et de pesticides [38]

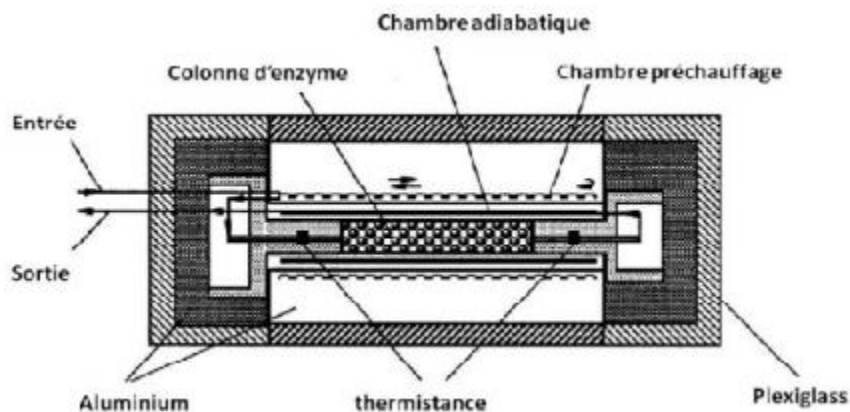


Figure I. 9: Représentation schématique d'un biocapteur thermique [50]

XIII.2. Transduction Optique

Les capteurs optiques sont des dispositifs ingénieux qui agissent en convertissant les changements biochimiques en informations exprimées sous forme d'une grandeur optique. Ces informations transportées par la lumière, font la base des capteurs optiques qui caractérisent le groupe le plus large de capteurs liés à la mesure de la lumière émise ou absorbée.

- Les principaux avantages de ces transducteurs sont :
- Leurs natures non destructives qui permettent des mesures in situ en temps réel, permettant ainsi la surveillance continue et précise des processus chimiques ou biologiques.
 - L'insensibilité aux interférences électromagnétiques ce qui garantit des mesures faibles et précise même dans les environnements d'interférences électromagnétiques.
 - Les sensibilités de détection élevée qui permet de détecter des changements subtils dans l'environnement.

La plupart de ces capteurs utilise des techniques de fluorescence et d'absorption ou font appels à des phénomènes d'interférence de la lumière. [51]

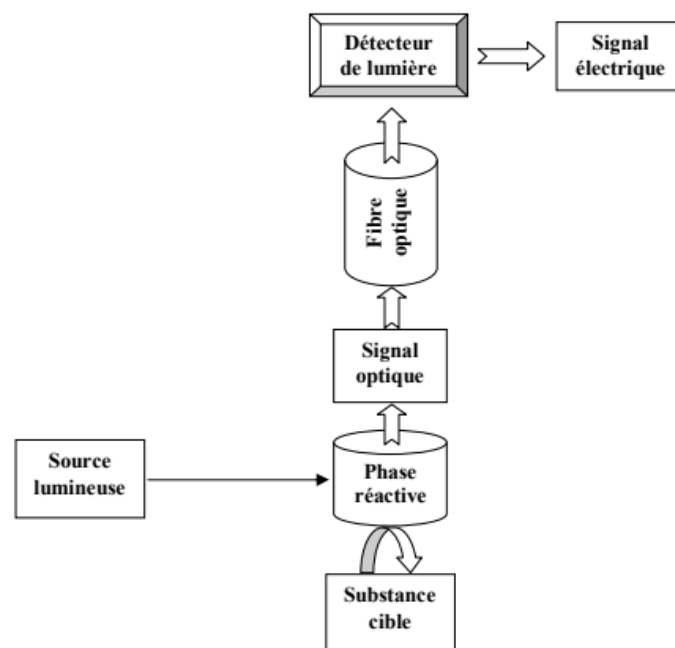


Figure I. 10:Représentation schématique du principe d'un capteur à fibres optiques [51]

XIII.3. Transducteurs Piézo-électriques

Les transducteurs piézo-électriques sont basés sur la mesure de la masse d'un échantillon déposé à la surface d'un cristal piézoélectrique à l'aide du changement de fréquences de résonance.

Ce type de cristaux sont capable de convertir un effet mécanique en signaux électriques et réciproquement. Ainsi on peut accéder à la variation de la masse en suivant le changement de fréquence de résonance du quartz de la réaction.

Les biocapteurs piézo-électriques sont généralement utilisés dans le domaine médical pour la détection de virus, des antigènes ou des anticorps et dans le contrôle environnemental, pour la détection de métaux lourds et de pesticides [41].

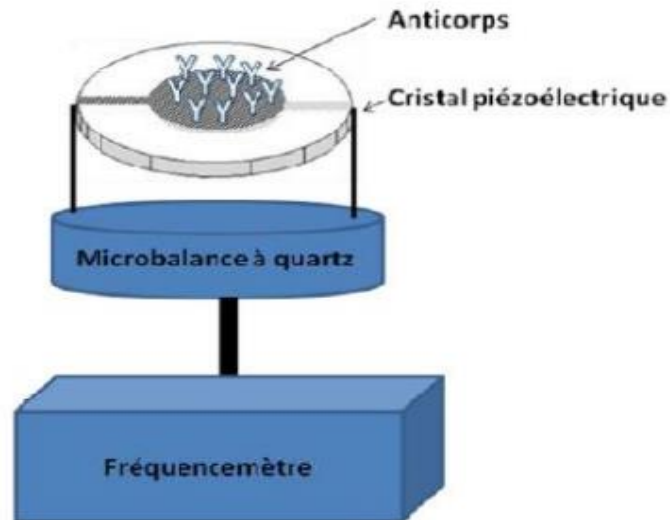


Figure I. 11:Représentation schématique d'un biocapteur piézoélectrique [50]

XIII.4. Transducteurs électrochimiques

Les transducteurs électrochimiques sont des dispositifs qui convertissent des signaux chimiques en signaux électrique ou inversement.

Dans le domaine des biocapteurs, ces transducteurs sont en général des électrodes sur lesquelles se produit une réaction chimique en réponse à la présence d'une substance cible. Les enzymes sont les éléments biologiques les plus utilisée dans la conception de ce type de capteurs, généralement ils exploitent des techniques comme l'ampèremètre et la potentiométrie, et bien d'autres techniques comme la conductimétrie et la spectroscopie.

Tableau I. 2: Evénements qui marquent l'histoire des capteurs chimiques [53]

Date	Événement
1922	Première électrode de pH en verre
1956	Invention de l'électrode à oxygène
1975	Invention de l'électrode pO ₂ /pCO ₂
1980	Premier capteur de pH à fibre optique pour les gaz du sang in vivo

XIII.4.1 Ampérométries

Les biocapteurs ampérométriques sont les mieux développés jusqu'à ce jour, et ce que ce soit dans la recherche mais aussi au niveau de l'application industrielle. Une fois l'enzyme immobilisée elle consomme ou produit une espèce électro active au cours de la réaction enzymatique. La reconnaissance d'un substrat est réalisée via l'oxydation ou la réduction de cette espèce directement à la surface de l'électrode, cette dernière étant maintenue à un potentiel adéquat

Trois générations de biocapteurs ampérométriques sont distinguées par leurs approches innovantes :

1. **Première génération** : dans cette génération les biocapteurs vont permettre la détection directe de l'espèce qui est enzymatiquement générée par son oxydation ou sa réduction sur l'électrode.
2. **Deuxième génération** : Les biocapteurs de cette dernière ont été conçus pour la minimisation des interférences en abaissant le potentiel de la détection de l'espèce électro active, en interagissant avec l'espèce enzymatiquement générée Ils exploitent la réduction d'un médiateur redox ou l'oxydation.

3. **Troisième génération** : Ils simplifient le transfert des électrons en connectant directement l'enzyme à l'électrode. Cette approche permet de contourner les problèmes d'interférences souvent rencontrés lors des analyses dans des milieux complexes. [35]

XIII.4.2 Potentiométriques

Ces types de capteurs reposent sur la mensuration de la variation du potentiel électrochimique des espèces chimiques qui participent aux réactions enzymatiques au fil du temps. Cette méthode offre une large couverture de concentrations, cependant elle présente une sensibilité qui est limitée aux petites fluctuations. En général, ces derniers sont conçus en combinant une enzyme avec une électrode sélective ionique. [54]

XIII.4.3 Conductimétriques

Les capteurs conductimétriques se constituent de deux électrodes en platine ou en or de petite taille, entre lesquelles l'élément biologique est fixé. Lorsque la réaction enzymatique se produit, elle entraîne une modification au niveau de la conductivité entre les électrodes, ce qui génère un signal enregistrable. Mais, cette mesure va inclure tous les ions présents dans la solution, ce qui rends ces instruments non sélectifs.

Malgré cette limitation, les biocapteurs conductimétriques sont de plus en plus utilisés, notamment dans le domaine du contrôle de la pollution due aux pesticides et aux métaux lourds. [55]

XIII.4.4 Impédométriques

Ces capteurs exploitent la mesure de l'impédance qui est induite par la perturbation sinusoïdale à faible amplitude qui appliquée à ce système en question. Cette dernière est le plus souvent employée pour étudier la cinétique des systèmes électrochimiques à une ou plusieurs couches. Cette méthode offre divers avantages comme la rapidité, la potentialité de miniaturisation et le coût réduit.[56]

XIV. Méthodes d'immobilisation du biocapteur

Pour le bon fonctionnement d'un biocapteur, il est important que l'élément responsable de la reconnaissance moléculaire soit fixé sur une surface adaptée qui permet le greffage et la transduction. Pour la facilité de son association au transducteur l'élément biologique sensible

doit être impérativement fixé sur ou dans un support artificiel [24], les techniques d'immobilisation sont en général classées en cinq catégories : adsorption, confinement, couplage covalent, réticulation et inclusion.

Pour garantir le bon fonctionnement d'un biocapteur, il est important de sélectionner la méthode d'immobilisation la mieux adaptée et ce dernier va dépendre généralement de la nature du bio récepteur et des exigences de l'application et le choix correct de la méthode d'immobilisation, permet l'optimisation des performances du biocapteur. [57][51]

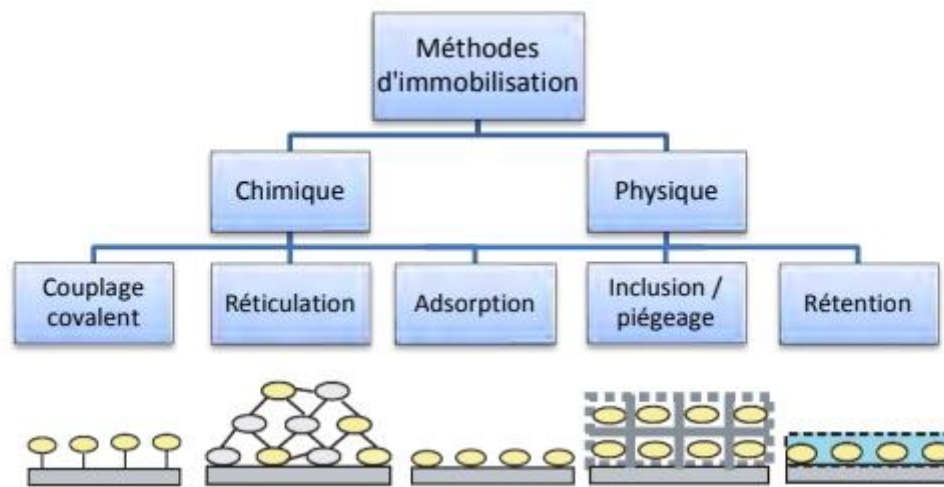


Figure I. 12: Représentation schématique des différentes méthodes de bio-fonctionnalisation des transducteurs [57]

XIV.1. L'absorption

C'est la méthode la plus simple et économique, elle implique le dépôt du matériel biologique sur la surface du transducteur pour une durée précise et définie. Cette absorption peut résulter d'interactions physiques ou chimiques, comme par les liaisons ioniques, van-der-Waals ou de hydrophobes.

Cependant cette méthode manque de stabilité malgré l'accessibilité des sites actifs des bio récepteurs et l'élimination des molécules non absorbées par rinçage, lors des changements physico-chimiques du milieu les biomolécules peuvent se résorber plus facilement de plus l'uniformité de la couche biologique est souvent compromise ce qui entraîne la distribution irrégulière des bio récepteurs et la réduction de la sensibilité et la spécificité du biocapteur.

XIV.2. **L'inclusion**

C'est une méthode qui consiste en l'incorporation du bio récepteur dans un polymère, le plus souvent sous forme de gel comme le polyacrylamide, la gélatine ou l'agarose. Elle permet de piéger mécaniquement le bio récepteur dans les mailles de la matrice, ce qui favorise sa conservation, mais la taille des pores de la matrice limite son utilisation en relarguant les biomolécules, entraînant ainsi une augmentation du temps de réponse et la diminution de la sensibilité.

Malgré toutes ces limitations, cette méthode reste souvent appliquée à des cellules entières par rapport à son efficacité dans la diffusion des analytes et des réactifs qui sont nécessaires à la bio reconnaissance.

XIV.3. **Couplage covalent**

C'est une technique dans la quelle une liaison forte en énergie est formée entre le bio récepteur et le transducteur, ce qui permet de préserver l'activité de bio reconnaissance.

L'immobilisation par liaison covalente offre une résistance aux variations de PH et de force ionique tout en permettant un contrôle précis de l'uniformité et de la distribution du bio récepteur sur la surface.

XIV.4. **Confinement**

L'immobilisation du biocapteur par confinement implique que le biocapteur demeure en solution à l'intérieur d'un compartiment qui est limité par une membrane semi-perméable qui autorise seulement le passage des petites molécules.

XIV.5. **Réticulation**

La réticulation est un processus très simple et facile à mettre en œuvre, cette méthode consiste à ce que des biomolécules soit liées entre elles à l'aide d'un agent réticulant, comme le glutaraldéhyde, mais le gel résultant reste difficile à manipuler et pas stable.

Libérant des biomolécules, cette technique est généralement utilisée en complément à d'autres méthodes tels que l'absorption ce qui forme une coarticulation.

En principe cette technique est employée pour fixer les enzymes ou les anticorps.

Les conditions de réactions parfois trop agressives pour les cellules, risquent d'altérer leurs intégrités structurelles. [58]

XV. Domaine d'application des biocapteurs

Les biocapteurs sont utilisés dans divers domaines notamment dans la santé et la médecine, l'agroalimentaire, Environnement, Station d'épuration et l'industrie...etc.

Tableau I. 3:Domaine d'applications des biocapteurs [58]

Domaine d'application	Types de biocapteur	Utilisation
Agroalimentaire	Optique	- quantification des divers acides - détection des contaminants (pathogènes, pesticides)
Station d'épuration	Ampérométrie	- mesure des métaux lourds - mesure de polluants organiques
Santé	Ampérométrie	- estimation du glucose, cholestérol - détection de l'éthanol dans le sang humain - traitement de la maladie d'Alzheimer
Environnement	Potentiométrie	- détection des composés toxiques

Conclusion

Ce chapitre a offert une vue d'ensemble sur le diabète, ses types et ses symptômes, ainsi que sur le rôle central du pancréas dans la régulation de la glycémie. En parallèle, l'étude des biocapteurs a mis en évidence leur importance dans le suivi et le diagnostic du diabète. Ces technologies permettent de surveiller la glycémie de manière précise et continue, ce qui est essentiel pour une gestion efficace de la maladie. En somme, la compréhension du diabète et l'utilisation des biocapteurs constituent des avancées majeures pour améliorer la qualité de vie des patients.

Bibliographie

- [1] PhysiopharmLab, "Diabète : Près de 4 millions de diabétiques en Algérie," Nov. 14, 2023. [Online]. Available : <https://physiopharmlab.com/doctors/2023/11/14/diabete-pres-de-4-millions-de-diabetiques-en-algerie/>. [Accédé : 5 Mars 2024].
- [2] Banque Mondiale, "Prevalence of diabetes (% of population ages 20 to 79) - Algeria," [Enligne]. Available:<https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SH.STA.DIAB.ZS?locations=DZ>. [Accédé : 5 Mars 2024].
- [3] World Health Organization, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications : Report of a WHO Consultation. Part 1 : "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus"*, Genève: World Health Organization, 1999.
- [4] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 6th ed., Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2013. [En ligne]. Disponible : <http://www.idf.org/diabetesatlas>. [Accédé : 7 Mars 2024].
- [5] D. Dubois-Laforgue et J. Timsit, "Diabète de type 1 et environnement," *M/S2000*, 2000.
- [6] S. Halimi, *Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant*, 2005.
- [7] D. Hadden, "Diabète gestationnel : ce que toute mère doit savoir," *Diabetes Voice*, 2002.
- [8] Assurance Maladie, "Symptômes et diagnostic du diabète," 2019. [En ligne]. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diagnostic/diagnostic-diabete>. [Accédé : 3 mars 2024].
- [9] S. FazeliFarsani et al., "Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D) : A systematic literature review," *BMJ Open*, vol. 7, no. 7, p. e016587, 2017.
- [10] A. Adeyinka and N. P. Kondamudi, "Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma (HHNC, Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Syndrome)," *StatPearls*, Treasure Island, FL, 2019.
- [11] American Diabetes Association, "10. Microvascular Complications and Foot Care : Standards of Medical Care in Diabetes-2018," *Diabetes Care*, vol. 41, Suppl. 1, pp. S105-S118, 2018.
- [12] American Diabetes Association, "Standards of Medical Care in Diabetes-2014," *Diabetes Care*, vol. 37, Suppl. 1, pp. S14-S80, 2014.
- [13] National Diabetes Information Clearinghouse, *Hypoglycemia*, NIH, 2008.

- [14] E. S. Kilpatrick, Z. T. Bloom garden, and P. Z. Zimmet, "International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: Response to the International Expert Committee," **Diabetes Care**, vol. 32, no. 12, pp. e159-e160, 2009.
- [15] Fédération Internationale du Diabète, **Global Report on Diabetes**, Genève : Fédération Internationale du Diabète, 2016.
- [16] M. Almaça et al., "The Role of Pancreatic β -Cells in Glucose Homeostasis," **Journal of Endocrinology**, vol. 30, no. 2, pp. 123-135, 2016 ; J. Brereton et al., "Insulin Secretion and Sensitivity in Type 2 Diabetes," **Diabetes Research**, vol. 22, no. 4, pp. 567-579, 2015 ; C. Campbell et al., "Advancements in Diabetes Treatment," **Endocrine Reviews**, vol. 41, no. 3, pp. 456-470, 2020 ; J. Rorsman and M. Huising, " β -Cell Function and Insulin Regulation," **Diabetologia**, vol. 61, no. 5, pp. 987-995, 2018.
- [17] A. Longo et al., "Metabolic Pathways in Diabetes Management," **Metabolism Journal**, vol. 18, no. 2, pp. 145-160, 2019 ; C. Scherer, "Hormonal Regulation in Diabetes," **Journal of Clinical Endocrinology**, vol. 52, no. 6, pp. 789-799, 2006.
- [18] S. Langlois et al., "Recent Advances in Diabetic Complications," **Diabetes Care**, vol. 44, no. 1, pp. 88-95, 2021a.
- [19] R. Klover and J. Mooney, "Glucose Metabolism and Insulin Resistance," **American Journal of Physiology**, vol. 287, no. 3, pp. E568-E576, 2004 ; J. Pilkis and D. Granner, "Regulation of Hepatic Gluconeogenesis," **Annual Review of Biochemistry**, vol. 61, no. 4, pp. 1234-1265, 1992.
- [20] J. Girard, "Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose," **Médecine des Maladies Métaboliques**, vol. 7, no. 1, pp. 41-48, 2013.
- [21] E. Cerasi and A. Ktorza, "Anatomical and Functional Plasticity of Pancreatic β -Cells and Type 2 Diabetes," **Médecine Sciences : M/S**, vol. 23, no. 10, pp. 885-894, 2007.
- [22] Á. Pap, "Effects of Insulin and Glucose Metabolism on Pancreatic Exocrine Function," **Dubai Diabetes and Endocrinology Journal**, vol. 12, no. 3, pp. 30-34, 2004.
- [23] G. Daziano, "Rôle du propeptide de la sortiline et de ses dérivés dans les mécanismes de régulation du glucose," **Journal of Diabetes Research**, vol. 2021, Article ID 1234567, pp. 1-10, 2021.
- [24] G. R. Kulina and E. J. Rayfield, "The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Management of Diabetes," **Endocrine Practice**, vol. 22, no. 5, pp. 612-621, 2016.
- [25] R. Mao, Y. Chen, Z. Chi, and Y. Wang, "Insulin and Its Single-Chain Analogue," **Applied Microbiology and Biotechnology**, vol. 103, pp. 8737-8751, 2019.
- [26] J. E. Pessin and A. R. Saltiel, "Signaling Pathways in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance," **The Journal of Clinical Investigation**, vol. 106, no. 2, pp. 165-169, 2000.

- [27] G. Asch, **Les Capteurs en Instrumentation Industrielle**, 5th ed., Paris : Dunod, 1999.
- [28] L. G. Blum and P. R. Coulet, **Biosensors : Principles and Applications**, New York: Marcel Dekker, 1991.
- [29] "Mémoire de fin d'étude," Université de Guelma, [En ligne]. Disponible : <https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/bitstream/123456789/4129/1/m%C3%A9moire%20de%20fin%20d%27%C3%A9tude.pdf>. [Accédé : 10 Mars 2024].
- [30] C. Tran-Minh, **Les Biocapteurs : Principe, Construction et Application**, Paris: Masson, 1991.
- [31] J. Dupont, "Étude sur les techniques de mesure dans les biocapteurs," Ph.D. dissertation, Université de Montpellier, 2008. [En ligne]. Disponible : <https://theses.hal.science/tel-00401898/document>. [Accédé : 10 Mars 2024].
- [32] F. Scheller and F. Schubert, **Biosensor**, New York : Elsevier Science Publishers, 1992.
- [33] M. Debliquy, "Capteurs Biochimiques," **Journal des Capteurs**, vol. 12, p. 2010, 2010.
- [34] M. Mehrvar and M. Abdi, "Recent Developments, Characteristics, and Potential Applications of Electrochemical Biosensors," **Analytical Sciences**, vol. 20, no. 8, pp. 1113-1126, 2004.
- [35] M. C. Smith, "Advancements in Electrochemical Biosensors : A Review," **Journal of Electrochemical Science and Technology**, vol. 6, no. 1, pp. 45-56, 2015.
- [36] E. Palecek and M. Fojta, "Detecting DNA Hybridization and Damage," **Analytical Chemistry**, vol. 73, no. 3, pp. 74A-83A, 2001.
- [37] J. A. Ferguson, T. C. Boles, C. P. Adams, and D. R. Walt, "A Fiber-Optic DNA Biosensor Microarray for the Analysis of Gene Expression," **Nature Biotechnology**, vol. 14, no. 13, pp. 1681-1684, 1996.
- [38] M. P. R. J. Hesselberth, "In Vitro Selection of Nucleic Acids for Diagnostic Applications," **Journal of Biotechnology**, vol. 74, no. 1, pp. 15-25, 2000.
- [39] S. Centi, S. Tombelli, M. Minunni, and M. Mascini, "Aptamer-Based Detection of Plasma Proteins by an Electrochemical Assay Coupled to Magnetic Beads," **Analytical Chemistry**, vol. 79, no. 4, pp. 1466-1473, 2007.
- [40] A. P. F. Turner, "Biosensors: Switching Channels Makes Sense," **Nature**, vol. 387, no. 6633, pp. 555-557, 1997.
- [41] Y. Fang, A. M. Ferrie, N. H. Fontaine, and P. K. Yuen, "Characteristics of Dynamic Mass Redistribution of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling in Living Cells Measured with Label-Free Optical Biosensors," **Analytical Chemistry**, vol. 77, no. 17, pp. 5720-5725, 2005.

- [42] Y. Fang, J. Lahiri, and L. Picard, "G Protein-Coupled Receptor Microarrays for Drug Discovery," **Drug Discovery Today**, vol. 8, no. 16, pp. 755-761, 2003.
- [43] Mai Anh Tuan, "Développement des Biocapteurs Électrochimiques à Base de Tyrosinase pour la Détection des Polluants Organiques," Ph.D. dissertation, Université de Paris, 2015.
- [44] "Le système endocrinien," **LibreTexts**, [En ligne]. Disponible : [https://query.libretexts.org/Francais/Livre_%3A_Anatomie_et_physiologie_1e_\(OpenStax\)/Unit_3%3A_R%3%A9gulation%2C_int%3%A9gration_et_contr%3%B4le/17%3A_Le_syst%3%A8me_endocrinien/17.02%3A_Hormones](https://query.libretexts.org/Francais/Livre_%3A_Anatomie_et_physiologie_1e_(OpenStax)/Unit_3%3A_R%3%A9gulation%2C_int%3%A9gration_et_contr%3%B4le/17%3A_Le_syst%3%A8me_endocrinien/17.02%3A_Hormones). [Accédé : 3 Septembre 2024].
- [45] "Comment fonctionnent les hormones," **LibreTexts**, [En ligne]. Disponible : [https://query.libretexts.org/Francais/Livre_%3A_Biologie_g%C3%A9n%C3%A9rale_\(OpenStax\)/7%3A_Structure_et_fonction_des_animaux/37%3A_Le_syst%3%A8me_endocrinien/37.2%3A_Comment_fonctionnent_les_hormones](https://query.libretexts.org/Francais/Livre_%3A_Biologie_g%C3%A9n%C3%A9rale_(OpenStax)/7%3A_Structure_et_fonction_des_animaux/37%3A_Le_syst%3%A8me_endocrinien/37.2%3A_Comment_fonctionnent_les_hormones). [Accédé : 3 Septembre 2024].
- [46] M. Delvaux and S. Demoustier-Champagne, "Immobilisation of Glucose Oxidase with in Metallic Nanotubes Arrays for Application to Enzyme Biosensors," **Biosensors and Bioelectronics**, vol. 18, pp. 943-951, 2003.
- [47] J. J. Pancrazio, J. P. Whelan, D. A. Borkholder, W. Ma, and D. A. Stenger, "Development and Application of Cell-Based Biosensors," **Annals of Biomedical Engineering**, vol. 27, pp. 697-711, 1999.
- [48] B. R. Eggins, C. Hickey, S. A. Toft, and D. M. Zhou, "Determination of Flavanols in Beers with Tissue Biosensors," **Analytica Chimica Acta**, vol. 347, pp. 281-288, 1997.
- [49] D. A. Blake, R. M. Jones, and R. C. Blake, "Antibody-Based Sensors for Heavy Metal Ions," **Biosensors and Bioelectronics**, vol. 16, pp. 799-809, 2001.
- [50] H. Jarrar, "Bioélectrodes Enzymatiques pour des Applications en Biocapteurs et en Biopiles," Ph.D. dissertation, École nationale supérieure de chimie de Montpellier, 2011.
- [51] M. Lahmani, P. Boisseau, and P. Houdy, **Les Nanosciences : Nanobiotechnologies et Nanobiologies**, Édition Belin, Paris, 2007.
- [52] R. A. Durst, "Recent Advances in Biochemical Sensors: From Research to Applications," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 214, pp. 117-129, 2015.
- [53] J. D. Newman and A. P. F. Turner, "Historical Perspective of Biosensor and Biochip Development," in **Handbook of Biosensors and Biochips**, R. S. Marks, Ed., John Wiley & Sons, Sussex, 2007.
- [54] A. A. Karyakin, O. A. Bobrova, L. V. Lukachova, and E. E. Karyakina, "Potentiometric Biosensors Based on Polyaniline Semiconductor Films," **Sensors and Actuators B : Chemical**, vol. 33, pp. 34-38, 1996.
- [55] W. Limbut, P. Thavarungkul, P. Kanatharana, P. Asawatreratanakul, C. Limsakul, and B. Wongkittisuks, "Biosensors Bioelectronics," vol. 19, pp. 813, 2004.

[56] C. M. A. Brett and A. M. O. Brett, *Electrochemistry : Principles, Methods and Applications*, Oxford University Press, 1993.

[57] J.-M. Kauffmann, "Les Biocapteurs dans le Domaine Pharmaceutique," *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 60, no. 1, pp. 28-37, 2002.

[58] K. M. Rosine Pélagie, "Mise en Œuvre des Surfaces Spécifiques en Vue de la Détection de Bactéries Pathogènes par Diffusion Raman," Ph.D. dissertation, Université du Maine, 2011.

Chapitre II

Glucomètres et Systèmes de Monitoring Continu

Sommaire Chapitre II

Introduction	40
I. Histoire de la détection du glucose.....	40
II. Introduction aux glucomètres	44
II.1. Définition des glucomètres.....	44
II.2. Importance de la surveillance de la glycémie	44
II.2.1 La Gestion du Diabète	44
II.2.2 Prévention des Complications	45
II.2.3 Amélioration de la Qualité de Vie	45
III. Types de glucomètres	45
III.1. Glucomètre invasif.....	45
III.2. Glucomètre non invasif	48
III.3. Glucomètres semi-invasif.....	52
III.3.1 Définition	52
III.3.2 Composants et technologies	52
III.3.3 Principe de fonctionnement	54
IV. Les Différentes techniques de monitoring continu	55
IV.1. Le capteur interstitiel	55
IV.2. Iontophorèse inverse (RI) (Reverse Iontophoresis)	56
IV.3. La Sonophorèse.....	57
IV.4. La technique Ultrason	58
V. Analyse comparative des systèmes de monitoring continu disponibles sur le marché .	59
Conclusion	61
Bibliographie	62

Introduction

La gestion efficace du diabète repose en grande partie sur la surveillance continue et précise de la glycémie. Depuis l'invention des premiers dispositifs de mesure du glucose, les glucomètres ont considérablement évolué, passant de méthodes invasives à des technologies de plus en plus sophistiquées et moins intrusives. Ce chapitre explore l'histoire de la détection du glucose et l'importance cruciale des glucomètres dans la gestion quotidienne du diabète. Il présente les différents types de glucomètres disponibles, en détaillant leur fonctionnement, ainsi que les technologies de monitoring continu, qui offrent une surveillance en temps réel, améliorant ainsi la qualité de vie des patients diabétiques.

I. Histoire de la détection du glucose

Connu depuis la nuit des temps le diabète est une maladie qui apparaît pour la première fois dans le papyrus Ebers (le document le plus connu de la médecine égyptienne ancienne) en 1550 avant JC. L'hyperglycémie est associée la sécrétion d'une certaine quantité de glucose dans les urines par les reins, le terme diabète qui veut dire passer au travers est tiré de l'ancien grec. Autrefois le gout sucré des urines était le premier indicateur dans le diagnostic du diabète [1][2].

La mesure quantitative du glucose n'a eu lieu qu'avec la découverte de la solution de Benedict qui consiste à ce que quelques gouttes d'urine soient mixées avec une solution ensuite chauffé et le résultat de la couleur indique la quantité de sucre présente dans l'urine. Au cours de l'année 1941, des tablettes basées sur ce principe ont été développées pour la simplification de la mesure de la glycémie, Les tablettes Clinitest doivent être insérées dans un tube qui contient un mélange d'eau et d'urine, une couleur sera créée en présence du glucose grâce à la réaction qui se produit avec le produit chimique que contient la tablette qui augmente la température du mélange [3].

La couleur de cette solution peut varier du bleu clair à l'orange de cette manière le taux de glucose est estimé [4]. En cas où le taux de glucose dans le sang est normal ou faible, il ne sera pas diffusé vers les urines ce qui rend la quantification du taux de glucose impossible. Donc pour avoir des valeurs plus précises, la quantité du glucose doit être mesurée dans le sang.




En 1964, la première bandelette de test pratique pour évaluer le glucose dans le sang appelée Dextrostix est fabriquée (figure I.1). Ce dispositif repose sur une réaction biochimique avec une enzyme nommée glucose oxydase qui lorsqu'elle entre en contact avec le glucose présent dans le sang elle produit du peroxyde d'hydrogène, ce dernier génère une couleur en présence de O-Tolidine. En comparant la couleur obtenue en présence de la goutte du sang testé avec la fiche technique du dispositif, la concentration du glucose est estimée.



Figure II. 1:Bandelettes Dextrostix [4]

En se basant sur ce principe des progrès ont été réalisés sur les Dextrostix en traduisant la couleur de la bandelette en une mesure électrique. Ces améliorations ont abouti à la réalisation et à la mise sur le marché de plusieurs dispositifs qu'on peut qualifier de lecteurs de Dextrostix. Le tableau ci-dessous montre une sélection de ces lecteurs de Dextrostix qui sont disponibles sur le marché.

Tableau II. 1:Liste des différents lecteurs de Dextrostix commercialisés sur le marché

Nom du Produit	Compagnie	Caractéristique	Image
Ames reflectance Meter ARM en 1970 [4]	Ames de Anton Clements	- Problème de fiabilité dû à sa batterie plomb acide rechargeable	
The Eytone en 1972 [3]	Kyoto Dai-ichi (Japan)	-La batterie est remplacée par un adaptateur AC - Doit être calibré avant chaque Mesure	
Dextrometer en 1979 [4]	Kyoto Dai-ichi	C'est une version améliorée de Dextrostix avec une lecture Numérique	

En parallèle, une nouvelle bandelette qui est différente de Dextrostix nommée ChemstripbG a été développée par Boehringer Mannheim® qui est devenu Roch®. Cette dernière a été largement préférée par les patients, car avec cette nouvelle bandelette (ChemstripbG), le sang est essuyé de cette dernière qu'avec du coton seulement après une minute de contact contrairement au cas de Dextrostix qui nécessite d'être lavé à l'eau. Puis En 1982, Boehringer Mannheim® lance dans le marché américain l'Accu-checkbG, qui est un dispositif permettant la lecture des bandelettes qu'ils avaient développées. Ce dispositif était commercialisé sous le nom de Reflolux dans d'autres pays [1] La figure 2 est une illustration de ce dispositif.



Figure II. 2: Lecteur Accu-chek [1]

En 1987 la deuxième génération de lecteurs glycémiques fait son apparition avec un dispositif appelé One touch de chez Lifescan qui ne nécessite aucun lavage de sang. Pour utiliser cet appareil, il suffit juste d'insérer la bandelette dans le lecteur, puis de déposer une petite goutte de sang sur la bandelette. Ensuite, le résultat s'affichera en seulement 45 secondes.



Figure II. 3: One touch [1]

Le dispositif Exactech, qui constitue la deuxième avancée majeure dans cette catégorie, a été révolutionnaire. Le principe de ce dernier repose sur les mesures électrochimiques ou sur des réactions chimiques avec le glucose, qui génère un courant électrique dont l'intensité va dépendre de la concentration de glucose. Contrairement aux dispositifs qui ont été précédemment décrits, ils utilisent des méthodes photométriques. Exactech adopte une approche qui est différente ce qui permet une innovation significative dans le domaine. [5]



Figure II. 4: Dispositif Exactech [5]

Depuis cette découverte ces dispositifs et les bandelettes ne cesse de s'améliorer, Aujourd'hui le temps nécessaire pour effectuer un test est réduit à quelques secondes seulement, et les échantillons de sang qui sont nécessaires pour les mesures ne dépassent pas 0,3 microlitre, contrairement aux premières bandelettes qui nécessitaient de 30 à 50 microlitres [3].

II. Introduction aux glucomètres

II.1. Définition des glucomètres

Les glucomètres (lecteurs de glycémie) sont des instruments de mesures utilisés dans le but de mesurer le taux de glucose dans le sang, le plus souvent ils sont utilisés pour surveiller la glycémie de personnes atteintes de diabète à domicile. Ces derniers permettent de gérer leurs conditions en surveillant leur glycémie et en ajustant leurs traitements selon les résultats obtenues par ces dispositifs [6].

II.2. Importance de la surveillance de la glycémie

Surveiller sa glycémie joue le rôle principal dans la gestion efficace du diabète et bien d'autres troubles métaboliques. Le glucose est la source d'énergie principale pour le corps, ce dernier est indispensable pour le bon fonctionnement cellulaire. Des anomalies dans la régulation du taux de sucre dans le sang peuvent générer plusieurs complications médicales, tels que des lésions rénales, des maladies cardiovasculaires, des neuropathies, et pire encore un coma diabétique [8][9].

La surveillance de la glycémie est cruciale pour les raisons suivantes :

II.2.1 La Gestion du Diabète

Surveiller régulièrement sa glycémie est indispensable pour les personnes atteintes de diabète, car cela permet d'ajuster les doses d'insuline ainsi que les médicaments nécessaires et les habitudes alimentaires pour maintenir des niveaux de glucose stables, Cela permet la réduction des risques de complications à long terme et garantie une qualité de vie meilleure [7].

II.2.2 Prévention des Complications

La surveillance précise de la glycémie permet la détection des fluctuations anormales du glucose à temps, ce qui aide à prévenir des complications à court terme telles que l'hypoglycémie et l'hyperglycémie sévères, mais aussi les complications sur le long terme telles que les maladies cardiovasculaires et les dommages nerveux [8].

II.2.3 Amélioration de la Qualité de Vie

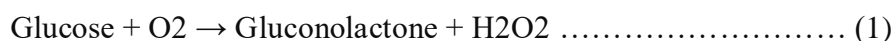
Le fait d'offrir aux patients atteints de diabète un moyen pratique et précis pour la surveillance de leur glycémie réduit le fardeau psychologique associé à la gestion constante de cette maladie en plus de tout ce qu'il y a comme avantages [7].

III. Types de glucomètres

III.1. Glucomètre invasif

Par définition, un glucomètre invasif ou un lecteur de glycémie invasif est un procédé nécessitant une certaine quantité du sang pour prendre la mesure du taux de sucre dans le sang. Ce sont des méthodes nommées SBGM (Self Blood Glucose Monitoring en glycémie) [6].

Les biocapteurs de glucose sont principalement conçus à partir d'enzymes telles que le glucose oxydase (GOX) et le glucose déshydrogénase (GHD). Ces enzymes facilitent l'oxydation du glucose en capturant des électrons. En retournant à leur état naturel, elles transforment ces électrons en molécules d'oxygène, ce qui conduit à la production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).



Lorsque le glucose est oxydé par la GHD, un mécanisme basé sur le NAD⁺ comme intermédiaire se produit dans la réaction au lieu de l'oxygène. Dans ce cas, le NADH est produit [10].

Les glucomètres invasifs permettant l'auto surveillance du glucose, nécessitent une piqure au doigt à l'aide d'une lancette (figure 5) pour accéder au sang capillaire et extraire une goutte de 0,3 à 1 µl du sang qui sera l'échantillon utilisé pour la mesure. La concentration du glucose peut être déterminée à partir des échantillons du sang complet, du plasma sanguin seulement,

ou du sérum sanguin, mais les études ont montré que la concentration du glucose dans le plasma et le sérum est en général inférieure de 15 % par rapport à celle du sang complet [6].



Figure II. 5:Lancette de piqure [11]

En effet, le processus de la réaction chimique et de la détection se fait dans une bandelette de test qui est connectée à un lecteur glycémique. Lorsque le glucose entre en contact avec l'enzyme il s'oxyde produisant ainsi un certain courant électrique qui est proportionnel au niveau du glucose. Les électrons passent à travers un convertisseur qui transforme le courant en tension ce dernier est présent dans le lecteur, ce qui va créer une tension proportionnelle à la concentration du glucose dans le sang.

Les bandelettes de tests disposent d'une enzyme et d'un arrangement de trois électrodes :

- Electrode de travail : Permet de capter le courant résultant de la réaction.
- Electrode de référence : Permet de maintenir une tension constante par rapport à l'électrode de travail facilitant ainsi la réaction chimique qui se produit.
- Electrode de comptage : Son rôle c'est de fournir le courant à l'électrode de travail.

Actuellement les nouveaux détecteurs du glucose disponible dans le marché utilisent seulement l'électrode de travail et l'électrode de référence [6].

Un lecteur glycémique basique est constitué de plusieurs éléments, un porte-bandelette, un convertisseur analogique numérique, un afficheur, une carte mémoire pour mémoriser les mesures de la glycémie et un calculateur qui permet le calcul des valeurs moyennes, tout ça est logé dans un boîtier qui contient un interrupteur on/off [3].

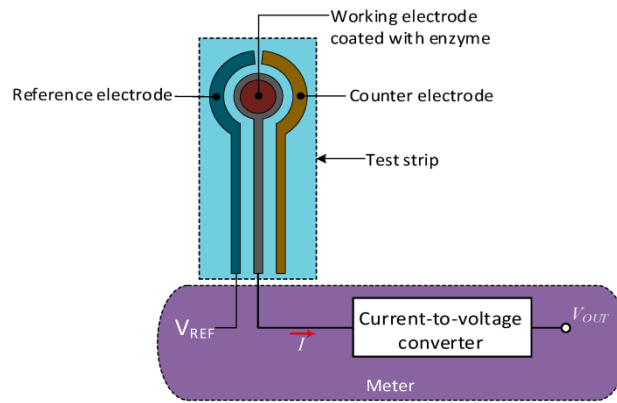


Figure II. 6: Schéma synoptique d'un glucomètre invasif [6]

Pour qu'un capteur de glucose soit optimal il doit être doté des qualités qui suivent : rapidité, précision et sélectivités au glucose mais aussi d'une longue durée de vie sous les conditions physiologiques. Il ne doit pas nécessiter d'être calibré trop souvent ou même régulièrement et pas compliqué à être utilisé par les patients. Actuellement la norme de l'Organisation Internationale de normalisation (ISO DIS 1597) prescrit que pour des valeurs référentielles du glucose inférieures à 4,2 mmol/l (75mg/dl), le capteur doit détecter au moins 0.83 mmol/l (15 mg/l) et pour une valeur référentielle supérieure à 4,2 mmol/l le capteur doit être capable de détecter au moins 20 % de la valeur référentielle [12].

Les résultats des mesures d'un glucomètre invasif peuvent être influencés par des facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et l'altitude et peuvent aussi dépendre du patient tels que l'épaisseur de la peau, la transpiration, la perfusion sanguine qui doivent être prises en considération [14].

L'évolution continue des appareils invasifs du glucose au fils du temps, n'empêche pas que le fait de se piquer le doigt fréquemment reste toujours un acte douloureux et désagréable pour le patient. La plupart des diabétiques se plaignent du fait qu'ils ne ressentent plus leurs doigts à force de se piquer, et a force ils évitent d'effectuer exprès les mesures de glycémie recommandées par le médecin traitant juste pour éviter la douleur.

Afin de résoudre ce problème, des chercheurs se sont intéressés à d'autres parties du corps où l'on peut également faire le prélèvement sanguin nécessaire pour la détection du taux de glucose dans le sang au lieu du doigt, tels que la paume, l'avant-bras et le haut du bras possèdent une peau qui contient un nombre inférieur de nerfs comparé au doigt, donc la douleur ressentie vas être diminuée par rapport au prélèvement conventionnel au doigt.

Les doigts de nos mains contiennent un réseau de vaisseaux sanguins plus concentré comparé aux autres sites ce qui rend malgré toute la, réponse au changement rapide de concentration dans le sang est meilleure à leurs niveaux. Autrement dit, les concentrations de glucose mesurées dans les sites alternatifs sont retardées de 15 à 30 minutes par rapport au doigt ce qui rend la détection d'une crise d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie très difficile [13].

III.2. Glucomètre non invasif

C'est des glucomètres mis à disposition pour éviter que le patient se pique pour surveiller sa glycémie, ils sont appelées méthodes CGM (Mesure de glucose en continue).

Le développement des équipements qui permettent la détection précoce et le suivi en temps réel d'une façon non intrusive des maladies fait partie des défis majeure de la médecine moderne. Ces dispositifs doivent être indolore, compacts et doté d'une précision, facilement transportable, faciles à utiliser, et aussi abordables, afin de garantir leurs utilisations par les patients, les hôpitaux et les centres médicaux [15]. De plus, ils permettent des mesures en continu comme les dispositifs semi-invasifs ou bien donner des mesures discrètes seulement lorsque l'utilisateur active la mesure telle que les dispositifs invasifs [16].

Les technologies non invasives sont dotées d'un émetteur et d'un récepteur qui affiche les mesures de glucose recueillies toutes les quelques minutes. Ces méthodes permettent de surveiller la glycémie sans se piquer grâce à l'électrode insérer sur la peau qui mesure la concentration de glucose dans l'interstitiel. Les études récentes démontrent que des échantillons des urines, des larmes, de salive, de transpiration et d'haleine, présentent des traces d'indicateurs qui sont en corrélation étroite avec la concentration de sucre dans le sang. Donc en mesurant les concentrations de ces derniers on peut estimer la glycémie indirectement [15]. Une estimation rapide et précise de la concentration est d'une importance primordiale dans le développement d'un glucomètre non invasif.




En réalité, ce qui pose un problème dans le développement des dispositifs non invasifs du glucose c'est la nature indirecte des mesures et les processus de calibration nécessaires. Les systèmes qui permettent la détection indirecte du glucose souffrent d'un faible rapport signal sur bruit, comme les paramètres mesurés peuvent être affectés par les facteurs physiologiques interne ou externe, donc il est très important d'augmenter la sensibilité et la sélectivité de ces systèmes à la molécule glucose [16].



Le décalage physiologique entre la glycémie dans le sang et dans les tissus influe sur la précision des dispositifs non invasifs. Ce retard est conditionné par des caractéristiques individuelles telles que l'épaisseur, la pigmentation et la structure de la peau et de la partie du corps choisie pour faire les tests [16].

Même si que la majorité des dispositifs non invasifs nécessitent un calibrage fréquent, les chercheurs qui travaillent se penches sur le développement des appareils non invasifs ont conscience du fait que le processus de calibration, sa durée, sa complexité et sa période de validité, pourraient influencer sur les taux d'acceptations du dispositif par les patients. Un effort considérable au cours de ces dernières années a été consacré dans le but de réduire la fréquence de calibration et même de l'annuler complètement [16][18].

Dans le tableau ci-dessous nous présenterons une liste des glucomètres non invasifs commercialisés au fil du temps :

Tableau II. 2:Liste des glucomètres non invasifs commercialisés mondialement

Nom du Produit	Technique	Zone de test	Caractéristique	Calibration	Photo du produit
Pendra®	Spectroscopie d'impédance	Poignet	- système de mesure en continu sous forme d'une montre à bracelet	Nécessite une calibration	
OrSense NBM-200G	Spectroscopie d'occlusion	Doigt	- plate-forme de mesure optique, combinée à une sonde en forme d'anneau fixée au doigt - certifié par la Conformité Européenne avec une MARD égale à 17,2 %	Il nécessite une calibration avant d'être utilisé	
C8 MediSensors	Spectroscopie Raman	Abdomen	-dispositif de mesures en continu toutes les 5 minutes - certifié par la Conformité Européenne mais il a été retiré du marché	Ne nécessite pas de calibration	

<p>Combo Glucomet erT M</p>	<p>Spectroscopie proche infrarouge</p>	<p>Le bout du Doigt</p>	<p>- certifié par la Conformité Européenne mais il n’y a pas de données disponibles sur sa commercialisation</p>	<p>Le dispositif doit être calibré avant l’utilisation</p>	
<p>GlucoWat ch ® G2 Biographer</p>	<p>Ionophorèse Inversée</p>	<p>Poignet</p>	<p>-Premier dispositif non invasif commercialisé approuvé par FDA - système sous forme d’une montre à bracelet - mesures en temps réel de la concentration du glucose dans le liquide interstitiel avec un intervalle de 10 minutes. -le dispositif peut être utilisé par les adultes et les enfants avec le diabète de type 1 et 2</p>	<p>Le dispositif doit être calibré pour éliminer les différences de perméabilité de la peau</p>	

Malgré l’évolution importante dans ce domaine et malgré l’existence de plusieurs glucomètres de surveillance en continu non invasif qui sont déjà sur le marché, mais ils ne peuvent pas remplacer les glucomètres conventionnels, car ils souffrent toujours de problèmes de précision, biocompatibilité, calibration, stabilité à long terme, et linéarité en miniaturisation [13].

III.3. Glucomètres semi-invasif

III.3.1 Définition

Un procédé est dit semi-invasif quand il exige une pénétration inférieure à 1mm de la couche externe du corps, autrement dit la peau ou les tissus épithéliaux internes et sans nécessiter de personnel médical qualifié pour son application.[19]

Le système de surveillance continue de la glycémie fonctionne en mesurant le taux de glucose dans le liquide interstitiel qui est le liquide extracellulaire qui entoure les cellules tissulaires. Il est prouvé que la concentration du glucose dans le liquide interstitiel est en corrélation avec la concentration dans le sang avec un retard physiologique de 5 minutes à peu près [20]. Le dispositif est composé de trois composants essentiels : un capteur qui permet de mesurer les niveaux de glucose, un émetteur fixé au capteur et un récepteur qui affiche et stocke les informations reçues sur le glucose. Les informations sur le récepteur sont ensuite converties en valeurs moyennes estimées de glucose standardisées par rapport aux niveaux de glycémie capillaire mesurés lors de l'étalonnage.

Le capteur en plastique est inséré juste sous la peau de l'abdomen et ce dernier peut afficher les valeurs de glucose et les tendances de glucose en temps réel. Ces dispositifs intègrent une alarme ou vibrent lorsqu'ils détectent des valeurs d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Le récepteur peut stocker des informations pour une utilisation ultérieure. Les données doivent être téléchargées dans l'ordinateur pour pouvoir stocker plus d'informations.

Ces dispositifs sont peu invasifs, obtenant généralement les lectures via des capteurs sous-cutanés sont conçues afin de minimiser l'inconfort du patient [21].

III.3.2 Composants et technologies

Les CGM comportent principalement les composants et les technologies suivantes :

1. **Capteur de glucose** : C'est le composant principal, il a la capacité de détecter et de mesurer la concentration de glucose dans le Sang, généralement pour effectuer cette mesure il utilise la technologie électrochimique

2. **Micro-aiguille ou micro-canne** : Elle pénètre légèrement la peau dans le but de permettre au capteur de recueillir des échantillons de sang au niveau interstitiel sans pour autant causer de douleur significative.
3. **Électronique embarquée** : Un ensemble de circuits électroniques effectuant plusieurs tâches dans le processus comme procurer l'alimentation pour le capteur, traiter les signaux provenant du capteur, effectuer les calculs nécessaires pour convertir les signaux électriques en valeurs numériques de glucose, et afficher les résultats sur un LCD.
4. **Écran d'affichage** : Un écran LCD ou OLED qui permet l'affichage des valeurs de glucose, et bien d'autres informations pertinentes comme l'heure, la date, et les instructions pour l'utilisateur.
5. **Batterie ou source d'alimentation** : Alimentation des circuits électrique.
6. **Connectivité sans fil** : Technologies sans fil comme le Bluetooth ou le Wi-Fi pour permettre la transmission des données vers d'autres appareils, tels que le Smartphone ou l'ordinateur, pour optimiser le suivi à long terme et permettre le partage avec les professionnels de la santé.
7. **Mémoire interne** : Mémoire intégrée qui permet le stockage de l'historique des données de glucose collectées afin de permettre à l'utilisateur de suivre les données au fil du temps.
8. **Logiciel embarqué** : Un ensemble d'algorithmes de traitement de données intégrés capable de faire une analyse des lectures de glucose pour fournir des informations supplémentaires comme des conseils pour l'utilisateur.
9. **Boîtier et design ergonomique** : Un boîtier robuste mais léger conçu pour la protection des composants internes et offre une interface utilisateur avec des boutons ou des commandes simples pour l'utilisation ce qui facilite son utilisation.
10. **Normes de sécurité et de qualité** : Les glucomètres semi-invasifs doivent respecter les normes de sécurité et de qualité en vigueur dans l'industrie médicale pour garantir leur précision, leur fiabilité et leur sécurité d'utilisation [22].

III.3.3 Principe de fonctionnement

Le capteur de glucose mesure la concentration de glucose dans le liquide interstitiel à des intervalles réguliers. Les données collectées vont être transmises à l'émetteur qui à son tour les envoie au récepteur qui va afficher ces données sous forme de graphiques ou de chiffres ce qui va permettre à l'utilisateur de surveiller sa glycémie en temps réel.

Un système de mesure de glycémie en continu précis est défini par de nombreux paramètres important :

- La moyenne absolue de la différence relative (MARD) est une mesure statistique qui correspond à la différence entre la mesure obtenue par un glucomètre semi-invasif et celle issue du glucomètre invasif référentiel utilisé pour la calibration [23].

Ce paramètre est défini par la relation suivante :

$$MARD = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N \left| \frac{CGMi - BGiB}{GiNi} \right| \times 100 \% \dots\dots\dots (2)$$

Avec :

N : Nombre de mesures

CGMi : Résultat du dispositif de surveillance en continu

BGi : Résultat du dispositif invasif conventionnel

- La différence de précision absolue (PARD) qui montre la ressemblance entre deux valeurs de deux capteurs différents mais du même système de mesure de glycémie en continue portées par le même utilisateur en même temps. [23]. On le calcul comme suit :

$$MARD = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N \left| \frac{CGMi.1 - CGMi.2}{(CGMi.1 - CGMi.2)/2} \right| \times 100 \% \dots\dots\dots (3)$$

Avec :

N : Nombre de mesures

CGMi.1 : Résultat du premier capteur de CGM

CGMi.2 : Résultat du deuxième capteur de CGM

- L'analyse de grille d'erreur, elle permet une évaluation clinique complexe de la précision des systèmes CGM. Pour la mise en œuvre de cette méthode on doit obtenir les mesures de la glycémie au moins toutes les 15 minutes pour effectuer correctement le calcul, ce qui impose une charge supplémentaire à la fois aux participants à l'étude et au personnel de l'étude. Pour cette raison, cette analyse est moins utilisée pour l'évaluation des systèmes de mesure de glucose en continu comme les deux premiers paramètres [23].

Le système CGM idéal se caractérise par des valeurs faibles pour la moyenne absolue de la différence relative ainsi que pour la différence de précision absolue.

IV. Les Différentes techniques de monitoring continu

IV.1. Le capteur interstitiel

Le capteur interstitiel permet la mesure de la glycémie en continu en temps réel, il est basé sur des électrodes enzymatiques qui exploitent généralement le principe glucose-oxydase. Le capteur est sous forme d'une aiguille, implantable dans le tissu sous-cutané à l'aide d'un applicateur amovible sur laquelle est fixée le glucose-oxydase. La lecture en continu du glucose est, en fait, le taux de glucose contenu dans le liquide qui se trouve dans les cellules (liquide interstitiel). Lorsqu'on consomme des glucides elles se transforment en glucose (sucre) lorsqu'elles arrivent dans l'appareil digestif, ensuite ce glucose sera transporté au sang. Puis le sang le distribue dans tout le corps. Enfin le glucose passe du sang au liquide interstitiel pour nourrir les cellules et les muscles. C'est donc le taux de sucre contenu dans le liquide interstitiel que mesure ce genre de capteurs.

La mesure du courant électrique qui est proportionnel à la glycémie, généré à la suite de l'oxydation du glucose nous donne la glycémie interstitielle.

C'est important de préciser, qu'il y a une légère différence entre le taux de glucose mesuré dans le liquide interstitiel et le taux de glucose mesuré dans le sang c'est pour cela que les valeurs obtenues doivent être confirmées par une glycémie capillaire avant toute décision thérapeutique [24].

La Figure 7 montre le schéma de principe d'un capteur de glycémie interstitiel :

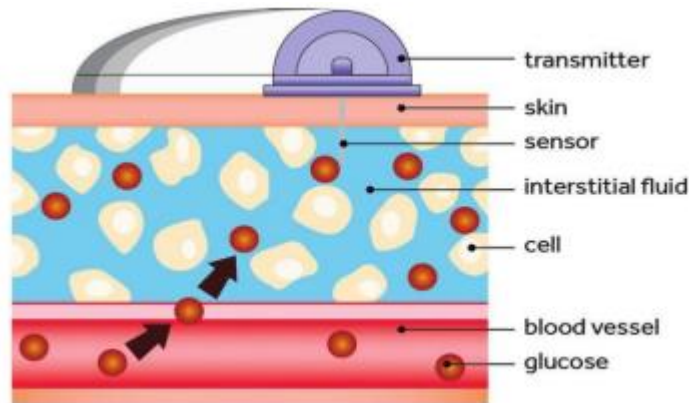


Figure II. 7: Capteur de glucose interstitiel [24]

IV.2. Iontophorèse inverse (RI) (Reverse Iontophoresis)

Cette méthode est considérée peu-invasive parce qu'elle implique la circulation d'un faible courant électrique entre une anode et une cathode placée à la surface de la peau cela permet d'accéder à une petite quantité de liquide interstitiel (ISF), mais cela peut parfois provoquer une légère irritation cutanée locale légère.

La source principale du courant provient de la migration des ions sodium, qui provoquent un flux convectif également appelé flux électro osmotique du fluide interstitiel, Ce flux transporte avec lui les molécules de glucose vers la cathode [26]. Sur cette cathode se trouve un capteur de glucose standard qui évalue la concentration de glucose directement par une méthode enzymatique (oxydation du glucose par une enzyme), comme le glucose oxydase (GOX), la figure 8 illustre ce phénomène.

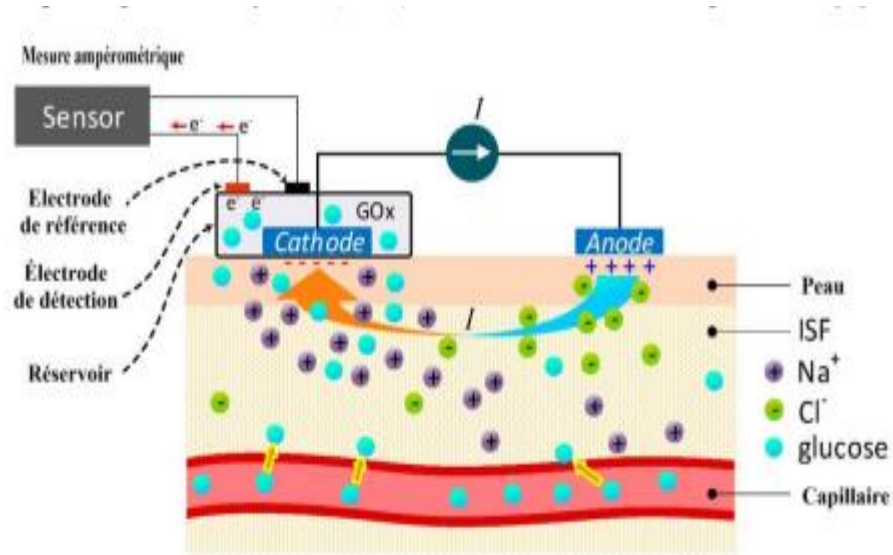


Figure II. 8:L'iontophrèse inverse pour la surveillance du glucose [25]

La technologie de l'iontophorèse inverse est l'une des méthodes les plus étudiées pour la surveillance du glucose en continu, pour sa capacité à fournir un échantillon de glucose précis. Mais malheureusement elle présente certains inconvénients tels que l'irritation cutanée causée par le passage du courant, la sensibilité à la transpiration, et l'incapacité de détecter avec précision les changements rapides de la concentration de glucose.

IV.3. La Sonophorèse

La technologie de la sonophorèse repose sur la collecte d'un échantillon du liquide interstitiel pour la mesure du glucose par une méthode enzymatique.

La différence de cette technologie réside dans son utilisation d'ondes de pression à basse fréquence pour la diffusion des molécules de glucose à travers la peau.

Cette technologie exploite la caractéristique longitudinale des ondes ultrasonores, ce qui veut dire que la direction de propagation correspond à la direction d'oscillation [8], cette propriété est utilisée pour améliorer la perméabilité de la peau et ainsi induire un phénomène qui est appelé « cavitation ». Bien que le principe exact de ce dernier ne soit pas entièrement compris, mais il implique une série de mouvements de compression et d'expansion qui sont suffisamment importantes pour l'extraction du gaz présent au niveau des tissus, ce qui entraîne avec lui d'autres substances perméables comme le glucose [27].

Malgré sa faisabilité théorique, de nos jours les majorités des recherches se focalisent beaucoup plus sur l'utilisation de la sonophorèse pour administrer des médicaments plutôt que pour la mesure du glucose.

Cette technologie présente des limites liées à sa sensibilité aux variations de températures et aux interférences dues à d'autres composés ainsi qu'au changement de pression.

IV.4. La technique Ultrason



Cette technologie permet d'évaluer le temps nécessaire de propagation des ondes ultrasonores à travers le milieu biologique. A chaque fois que la concentration de glucose augmente, la vitesse de propagation des ondes ultrasonores à travers le milieu augmente également, ce qui réduit le temps de propagation. La compressibilité du fluide ou du tissu est déterminée par la vigueur des liaisons intermoléculaires et la densité du milieu, influe sur la vitesse acoustique des ondes de basse fréquence à travers le milieu biologique [28]. Les variations de la concentration de glucose dans le liquide extracellulaire modifient la densité et la compressibilité adiabatique ce qui entraîne une modification linéaire de l'impédance acoustique.



Cependant cette technologie est limitée par sa sensibilité à la température ambiante [25].

V. Analyse comparative des systèmes de monitoring continu disponibles sur le marché

Le tableau suivant représente une comparaison entre certains dispositifs CGM disponible :

Tableau II. 3: Glucomètres de surveillance continue du glucose existant

Nom du Produit	Description	Caractéristique	Précision	Photo du Produit
Guardian TMsensor 3 de chez Medtronic	<p>Système de surveillance Continu in vivo accompagné d'un logiciel permettant l'enregistrement des Données de mesure de glycémie et leur envoi au personnel de santé.</p> <p>Le capteur de glycémie est inséré dans le bras ou dans l'abdomen et donne des mesures chaque 5 minutes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -durée de vie 7 jours. - des alarmes en cas D'hyper ou hypoglycémie -des alarmes sur le taux de changement. -une intégration directe avec les pompes d'insuline de Medtronic -une calibration chaque 12 h 	13.6 %	
Freestyle libre de chez Abbott	<p>Constitué d'un capteur inséré dans le haut du bras.</p> <p>Afin de lire les valeurs de la glycémie le capteur doit être scanné avec un lecteur ou un Smartphone</p>	<ul style="list-style-type: none"> - durée de vie 14 jours. - alarmes en cas d'hyper ou hypoglycémie -des alarmes sur le taux de changement. - peut se connecter à un Smartphone 	11,4 %	

Dexcom G6 de chez DexCom.Inc	Constitué d'un applicateur automatique à touche unique qui insère un petit capteur sous la peau. Ce capteur mesure en permanence les taux de glucose et transmet les données sans fil à un appareil d'affichage.	<ul style="list-style-type: none"> - durée de vie 7 jours. - alarmes en cas d'hyper ou hypoglycémie -des alarmes sur le taux de changement. - peut se connecter à un Smartphone 	9 %	
Eversense de chez Senseonics	Ce système comprend un capteur de la taille d'une pilule implanté sous la peau dans la partie supérieure du bras pendant 90 jours et un transmetteur attaché sur la peau du patient.	<ul style="list-style-type: none"> - durée de vie 90 jours. - des alarmes en cas d'hyper ou hypoglycémie -alarmes sur le taux de changement. - peut se connecter à un Smartphone -capteur inséré et retiré par un médecin. 	11,4 %	

La surveillance continue de la glycémie sous-cutanée peut être réalisée sans nécessiter un contact direct entre le liquide interstitiel et le transducteur grâce à une technique appelée micro-dialyse. Cette technique est plus précise et permet de réduire la dérive du signal du capteur comparativement à ceux utilisant des micro-aiguilles [29]. Deux dispositifs qui se basent cette méthode ont été développés : le GlucoMen Day de Menarini Diagnostics et le SGCM de Roche [29].



Figure II. 9: Glucomètre GLUCOMEN DAY [29]

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons mis en lumière l'évolution des glucomètres et l'importance croissante des systèmes de monitoring continu dans la gestion du diabète. Les avancées technologiques ont permis le développement de dispositifs plus précis et moins invasifs, rendant la surveillance glycémique plus accessible et efficace. L'analyse des différentes techniques et des systèmes disponibles sur le marché montre que ces innovations jouent un rôle crucial dans la prévention des complications et l'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques.

Bibliographie

- [1] G. S. Wilson and Y. Zhang, *Introduction to the Glucose Sensing Problem*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2009.
- [2] "Diabète et savants : de l'urine à l'insuline," *Le blog de Gallica*, 2024. [En ligne]. Disponible: <https://gallica.bnf.fr>. [Accédé: April 20, 2024].
- [3] J. Rodriguez-Saldana, Ed., *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. Springer, 2019.
- [4] J. L. Smith, *The Pursuit of Non invasive Glucose: Hunting the Deceitful Turkey*, Revised and Expandeded., copyright 2015.
- [5] J. D. Newman, A. P. F. Turner, and J. Hesse, "Biosensors for monitoring glucose," *Sensors in Medicine and Health Care (Sensors Applications)*, vol. 3, 2004.
- [6] E. K. Phelps and J. S. Lee, "Advancements in Glucose Monitoring: A Comprehensive Review of Recent Innovations and Technologies," *Journal of Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 14, no. 2, pp. 98-110, 2021.
- [7] L. Chhiba, B. Zaher, M. Sidqui, et al., "Glucose Sensing for Diabetes Monitoring: From Invasive to Wearable Device," in *The Proceedings of the Third International Conference on Smart City Applications*, Cham, Switzerland: Springer, 2019, pp. 350-364.
- [8] "Focus sur le diabète," *Fondation Recherche Médicale*, 2024. [En ligne]. Disponible: <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-autres-maladies/diabete/focus-diabete>. [Accédé: April 20, 2024].
- [9] "Diabète sucré: DS," *MSD Manuals*, 2024. [En ligne]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-ds-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-de-la-glyc%C3%A9mie/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-ds>. [Accédé: April 20, 2024].
- [10] P. Ake Oberg, T. Togawa, and F. A. Spelman, Eds., *Sensors in Medicine and Health Care*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2006.
- [11] Securimed, "Lancettes Sylkfeel pour lecteur de glycémie Myster Extra," [En ligne]. Disponible: <https://www.securimed.fr>. [Accédé: April 20, 2024].
- [12] N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass, et al., "Glucose sensors: a review of current and emerging technologies," *Diabetic Medicine*, vol. 26, no. 3, pp. 197-210, 2009.
- [13] H. Barr, *Detection Challenges in Clinical Diagnostics*. Royal Society of Chemistry, 2013.

- [14] M. Mukherjee, J. K. Mandal, S. Bhattacharyya, and A. N. Ray, **Advances in Medical Physics and Healthcare Engineering**. 1st ed. New Delhi, India: Springer, 2021.
- [15] C. Sánchez, J. Pedro Santos, and J. Lozano, "Use of electronic noses for diagnosis of digestive and respiratory diseases through the breath," **Biosensors**, vol. 9, no. 1, pp. 35, 2019.
- [16] T. Lin, A. Gal, Y. Mayzel, et al., "Non-invasive glucose monitoring: a review of challenges and recent advances," **Curr. Trends Biomed. Eng. Biosci.**, vol. 6, no. 5, pp. 1-8, 2017.
- [17] S. Lekha and M. Sucher, "A method for detection and classification of diabetes non invasively," in **Computational Signal Processing and Analysis**. Singapore: Springer, 2018, pp. 259-266.
- [18] G. Acciaroli, M. Vettoretti, A. Facchinetti, et al., "Calibration of minimally invasive continuous glucose monitoring sensors: state-of-the-art and current perspectives," **Biosensors**, vol. 8, no. 1, pp. 24, 2018.
- [19] P. Avari, M. Reddy, and N. Oliver, "Is it possible to constantly and accurately monitor blood sugar levels, in people with Type 1 diabetes, with a discrete device (non-invasive or invasive)?," **Diabetic Medicine**, vol. 37, no. 4, pp. 532-544, 2020.
- [20] H. E. Forde, S. Browne, D. Smith, et al., "Glucose sensing technology—current practice?," 2019.
- [21] D. C. Klonoff, D. Ahn, and A. Drincic, "Continuous glucose monitoring: a review of the technology and clinical use," **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 133, pp. 178-192, 2017.
- [22] Haute Autorité de Santé, **Dexcom G4 Platinum, système de mesure en continu du glucose interstitiel. Avis de la CNEDIMTS**, 17 Nov. 2015.
- [23] H. Kirchsteiger, J. B. Jørgensen, and L. R. del Re, **Prediction methods for blood glucose concentration**. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
- [24] F. Zerrouki, "Conception et réalisation d'une carte d'acquisition ambulatoire de transmission sans fil et de traitement de signaux biomédicaux," Université Mouloud Mammeri, 2014.
- [25] W. Villena Gonzales, A. T. Mobashsher, and A. Abbosh, "The progress of glucose monitoring—A review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors," **Sensors**, vol. 19, no. 4, p. 800, 2019.
- [26] C.-F. So, K.-S. Choi, T. K. S. Wong, and J. W. Y. Chung, "Recent advances in noninvasive glucose monitoring," **Med. Devices (Auckland, NZ)**, vol. 5, p. 45, 2012.

[27] T. J. Dubinsky, C. Cuevas, M. K. Dighe, O. Kolokythas, and J. H. Hwang, "High-intensity focused ultra sound: currentpotential and oncologic applications," **Am. J. Roentgenol.**, vol. 190, no. 1, pp. 191–199, 2008.

[28] I. Harman-Boehm, A. Gal, A. M. Raykhman, J. D. Zahn, E. Naidis, and Y. Mayzel, "Non invasive glucose monitoring : A novel approach," **Journal of Diabetes Science and Technology**, vol. 3, no. 2, pp. 253–260, 2009.

[29] E.-H. Yoo and S.-Y. Lee, "Glucose biosenseurs : an overview of use in clinical practice," **Sensors**, vol. 10, no. 5, pp. 4558-4576, 2010.

Chapitre III

Les pompes à insuline

Sommaire Chapitre III

Introduction	67
I. Généralité.....	67
I.1. Histoire des pompes à insuline.....	67
I.2. Définition d'une pompe à insuline.....	70
I.3. Objectif de la pompe à insuline.....	71
II. Fonctionnement de la pompe à insuline	72
II.1. Débit de base	72
II.2. Bolus.....	74
II.3. Différentes fonctions	74
II.4. Types d'insuline utilisés avec les pompes à insuline	74
III. Les pompes à insulines externes.....	75
III.1. Pompe à insuline externe avec tubulure	76
III.2. Pompe à insuline externe sans tubulure.....	80
IV. Pompes à insuline internes (implantable)	83
IV.1. Patients visés par la pompe à insuline interne.....	84
V. Comparaison entre les pompes à insulines internes et externes	84
VI. Le Pancréas artificiel (boucle fermer).....	86
VI.1. Définition.....	86
VI.2. Algorithme de contrôle.....	87
VI.3. Modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande.....	88
VI.3.1 Les modèles compartimentaux	88
VI.3.2 Modèle à Un Compartiment	90
VI.3.3 Modèle à Compartiments multiple.....	92
VI.3.4 Modèle Minimal de Bergman.....	93
VI.4. Le contrôleur PID (Proportional-Integral-Derivative).....	95
VI.5. Modèles Pharmacocinétiques / pharmacodynamiques	96
VI.5.1 Modélisation du Système Glycémique	97
VI.5.2 Simulation du modèle	102
VII. Comparaison entre le système Boucle ouverte et Boucle fermée	103
Conclusion.....	104
Bibliographie	105

Introduction

Les pompes à insuline représentent une avancée majeure dans la gestion du diabète, offrant aux patients une alternative plus flexible et précise aux injections manuelles d'insuline. Depuis leur création, ces dispositifs ont évolué pour devenir des outils indispensables, permettant un meilleur contrôle de la glycémie. Ce chapitre explore l'histoire, les différents types et le fonctionnement des pompes à insuline, en mettant l'accent sur les distinctions entre les pompes internes et externes, ainsi que sur l'émergence du pancréas artificiel. Nous analyserons également les algorithmes de contrôle et les modèles métaboliques utilisés pour optimiser ces dispositifs, tout en comparant les systèmes de boucle ouverte et de boucle fermée.

I. Généralité

I.1. Histoire des pompes à insuline

Au cours des années 1960 jusqu'en 1980, la gestion du diabète insulino-dépendant se faisait par l'administration d'insuline injectable. Cependant, pour le diabète non insulino-dépendant, le traitement reposait principalement sur des médicaments administrés par voie orale.

Le but du traitement du diabète est de développer un pancréas artificiel, pour mimer une sécrétion physiologique basale d'insuline, fonctionnant ainsi en « boucle fermée ». Avant d'y parvenir, un long parcours de recherche et de développement a été consacré à la création et à l'amélioration des pompes à insuline, fonctionnant en « boucle ouverte ».

Deux voies menées en parallèle, ont permis d'atteindre un objectif commun, celui de la réalisation d'un pancréas artificiel [1].

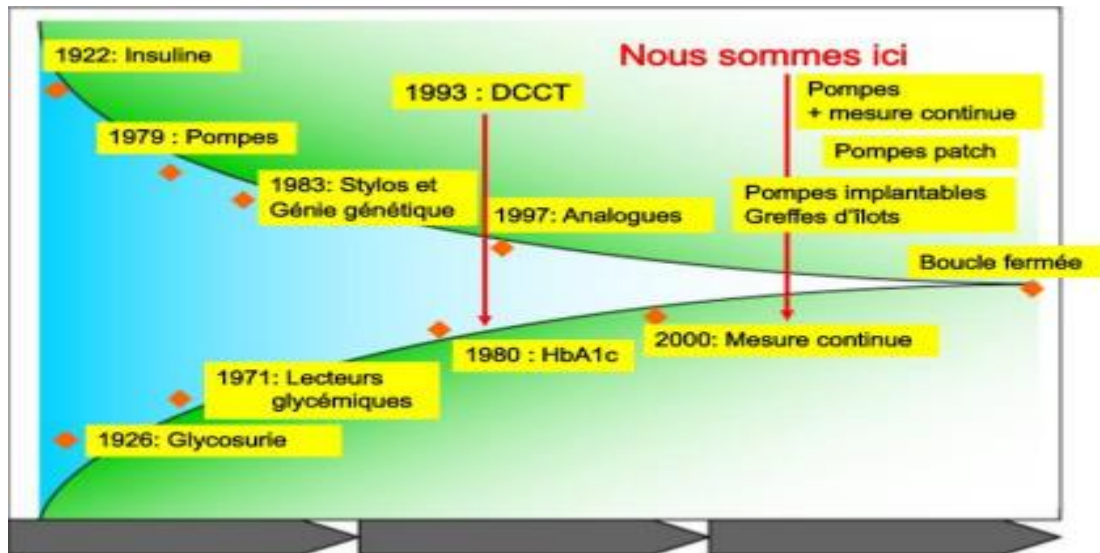


Figure III. 1: Evolution du traitement du diabète [1]

D'une part, l'évolution de l'auto surveillance de la glycémie débute avec l'invention des lecteurs glycémiques en 1971 ensuite a progressé jusqu'à la mesure continue de la glycémie dans les années 2000. D'autre part, les avancées dans le traitement du diabète mènent à la découverte de l'insuline en 1922, l'introduction des pompes à insuline en 1979, pour ensuite aboutir au développement du pancréas artificiel dans les années 2000 [1], [2].

La première pompe à insuline a été créée en 1963 par le Dr Arnold Kadish, en Californie.

Cette dernière avait la taille d'un sac à dos adulte donc pas du tout pratique pour les patients, cependant les progrès significatifs des technologies médicales et électroniques ont permis de réduire sa taille, et bien plus encore les pompes à insuline sont plus élaborées et sont dotés de plus de précisions grâce à leurs système informatisées.

Dans les années 1970, la gestion du diabète devient archaïque en raison des multiples injections quotidiennes de l'insuline. Malgré la fabrication d'une pompe à insuline mais celle-ci rencontrait des difficultés liées à des dosages imprécis.

La première véritable pompe à insuline a été introduite en Allemagne pendant l'an 1980. C'était la pompe Promedeus de la société Siemens qui était capable de délivrait un débit de base constant.

Par la suite en 1981, au CHU de Montpellier, les Professeurs Jacques Mirouze et Jean-Louis Selam ont implanté la première pompe à insuline programmable chez un jeune diabétique, qui

administrait de l'insuline en continu et permettait un réglage du débit avec une petite télécommande, ce qui permet un contrôle permanent du diabète.

En 1984, La pompe à insuline Hoechst MRS1-Infusor® fut commercialisée. Elle permettait de programmer une dose de base chaque heure.

Au court des années 2000, les pompes à insuline ont été inscrites sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) établie par la Haute Autorité de Santé en France, permettant leur prise en charge par l'assurance maladie, y compris les consommables et leur mise à disposition, à la même période Animas sort la pompe à insuline R100. En parallèle les professeurs Eric Renard et Jacques Bringer ont implanté un prototype de pancréas artificiel au CHU de Montpellier qui est composé d'une pompe à insuline connectée à un capteur de glycémie en continu.

Depuis, les dispositifs permettant d'effectuer une mesure continue de la glycémie se sont considérablement développés. D'ailleurs en 2005, Minimed introduit le Guardian®, qui offre une surveillance continue de la glycémie au même temps permet aux patients de consulter leurs résultats en temps réel sur un écran. Par la suite en 2014, Abbott lança le Freestyle libre, un dispositif qui permet la surveillance discontinue de la glycémie, qui a obtenu un avis favorable pour son remboursement en 2017. En 2016, les systèmes Minimed 640G® de Medtronic® et la pompe Cellnovo® ont été introduits sur le marché. Ces quatre pompes à insuline externes sont aujourd'hui parmi les plus importantes en termes de parts de marché [3],[4], [5].

La pompe à insuline est utilisée en Algérie de manière discrète depuis le début des années 80. Dès 2010, les deux sociétés pharmaceutiques Roche Diagnostic et Medtronic lancent leurs modèles de pompes externes, respectivement accu chek spirit combo et ParadigmVéo (voir Figure2) [6].



Figure III. 2: Les deux marques de pompes à insuline qui sont disponibles en Algérie [6]

Le nombre de patients atteints de diabète traités par pompe à insuline a atteint 190 en 2015, dont 122 enfants et 68 adultes, ce qui représente un nombre insignifiant de la population diabétique. Malheureusement, le traitement par perfusion continue d'insuline a été longtemps restreint en Algérie en raison de contraintes budgétaires (pas de remboursement par la sécurité sociale) et du prix élevé du consommable (213606,6 DA/an) [6].

I.2. Définition d'une pompe à insuline

La pompe à insuline est un dispositif médical de petite dimension et discret qui est conçue dans le but d'imiter le fonctionnement naturel du pancréas. Elle est destinée aux personnes diabétiques insulino-dépendantes car elle permet d'administrer des quantités régulières d'insuline par voie sous-cutanée en continue, ainsi des bolus d'insuline avant les repas si nécessaire ou en cas d'hyperglycémie. Ce dispositif entièrement programmable et alimenté par des piles, perfuse l'insuline à travers une tubulure et une canule spécialement conçue [14].

L'insuline est stockée dans le réservoir de la pompe qui, lui est connecté à une ligne d'infusion (tubulure) reliée à une canule placée sous la peau (le cathéter). Comme nous le détaillons l'image ci-dessous :

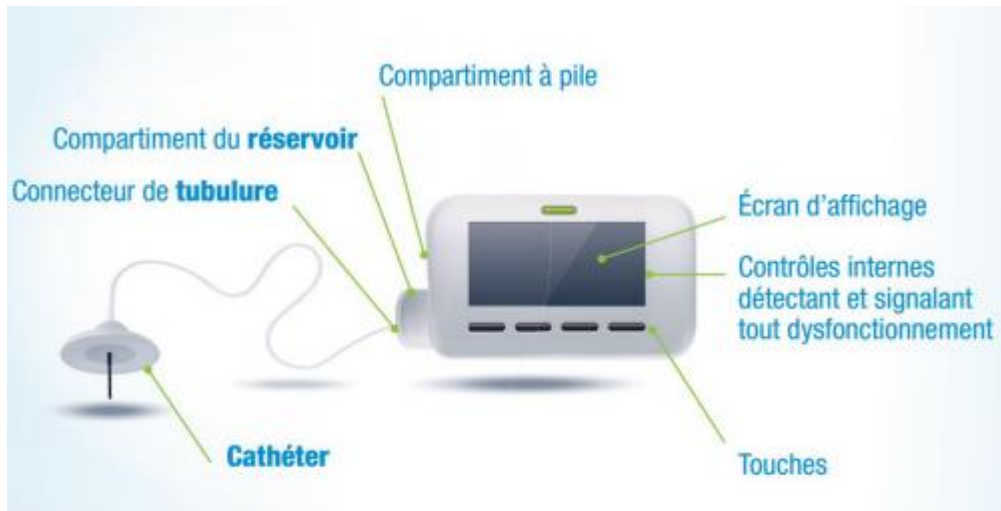


Figure III. 3: Composants d'une pompe à insuline détaillée [7]

De nombreuses études ont démontré que l'utilisation de la pompe à insuline améliore le contrôle glycémique des patients tout en réduisant la consommation d'insuline au quotidien. Cependant, bien que la pompe à insuline soit une solution adaptée à tous les diabétiques de type I, son efficacité optimale dépend de l'acceptation par le patient de ce dispositif visible. Mais qui grâce aux avancées des chercheurs dans ce domaine, elles deviennent de moins en moins volumineuses et donc moins visible au fil du temps et plus pratique.

Bien que la pompe à insuline cherche à reproduire le fonctionnement du pancréas, elle ne libère pas une quantité d'insuline ajustée en fonction des variations de la glycémie comme Ce dernier [14].

Il existe deux types de pompes, externe ou portable et interne ou implantable, que nous détaillerons ultérieurement.

I.3. Objectif de la pompe à insuline

L'objectif principal de la pompe à insuline est de reproduire aussi fidèlement que possible la sécrétion naturelle de l'insuline. La gestion du diabète avec une pompe à insuline vise à atteindre une glycémie normale, à obtenir une HbA1c inférieure à 7 %, et à prévenir les complications telles que les micros-angiopathies et les macros-angiopathies, tout en limitant les hypoglycémies à moins de trois ou quatre par semaine, et en respectant la qualité de vie du patient. Une éducation appropriée est essentielle pour atteindre ces objectifs [18].

II. Fonctionnement de la pompe à insuline

La pompe à insuline administre de l'insuline en continu sous la peau via un cathéter, 24 heures sur 24. Elle utilise de l'insuline rapide, ou un analogue rapide, en raison de la moindre variabilité intra-individuelle. Cette insuline est délivrée en petites quantités tout au long de la journée pour constituer le débit de base, également appelé « insuline pour vivre ». Ce débit de base maintient des niveaux de glycémie stables entre les repas et pendant la nuit. Le débit d'insuline peut varier en fonction des besoins individuels et doit être ajusté en collaboration avec un médecin.

Les bolus, qui correspondent à « l'insuline pour manger » ou à « l'insuline utilisée lors des hyperglycémies », seront ajoutés à chaque repas par le patient lui-même, qui mettra en marche sa pompe via un bouton. La quantité d'insuline administrée par la pompe varie en fonction des niveaux de glycémie et des besoins liés aux activités de l'individu [16].

Malgré les nombreux avantages que présentent les pompes à insuline, certains obstacles subsistent, tels qu'une auto surveillance glycémique insuffisante, des ajustements inappropriés des doses d'insuline, et des oublis de bolus. Pour y remédier, toutes les pompes à insuline intègrent désormais un calculateur de bolus. Ce dispositif aide à déterminer la dose appropriée pour les bolus des repas et améliore la sécurité des bolus de correction en tenant compte de la durée d'action de l'insuline. Cependant, ces systèmes de rappel, conçus pour aider les patients à se souvenir de mesurer leur glycémie, administrer un bolus, ou changer de site d'injection, sont souvent sous-utilisés. Cependant Une utilisation plus étendue de ces fonctionnalités avancées pourrait contribuer à un meilleur équilibre glycémique [8].

II.1. Débit de base

Il correspond à la demande constante du corps en insuline, peu importe les repas. Il maintient la glycémie dans les valeurs cibles, à distance des repas et pendant la nuit. Le débit de base reproduit ainsi les fonctions normales du pancréas à l'état physiologique. Il constitue généralement 30 à 50 % de la dose totale quotidienne d'insuline [9]. Il est possible de l'ajuster toutes les heures (unité par heure U/H). En réalité, la quantité d'insuline nécessaire pour un patient spécifique diffère en fonction des moments de la journée et de l'âge de l'enfant. (FigureIII.4) [9], [10]. Par exemple Chez les adolescents, la sensibilité à l'insuline diminue généralement en fin d'après-midi et entre 5 et 9 heures du matin (phénomène de l'aube). En ce

qui concerne les jeunes enfants, la dose d'insuline basale augmente de 21 heures à minuit [8], [10].

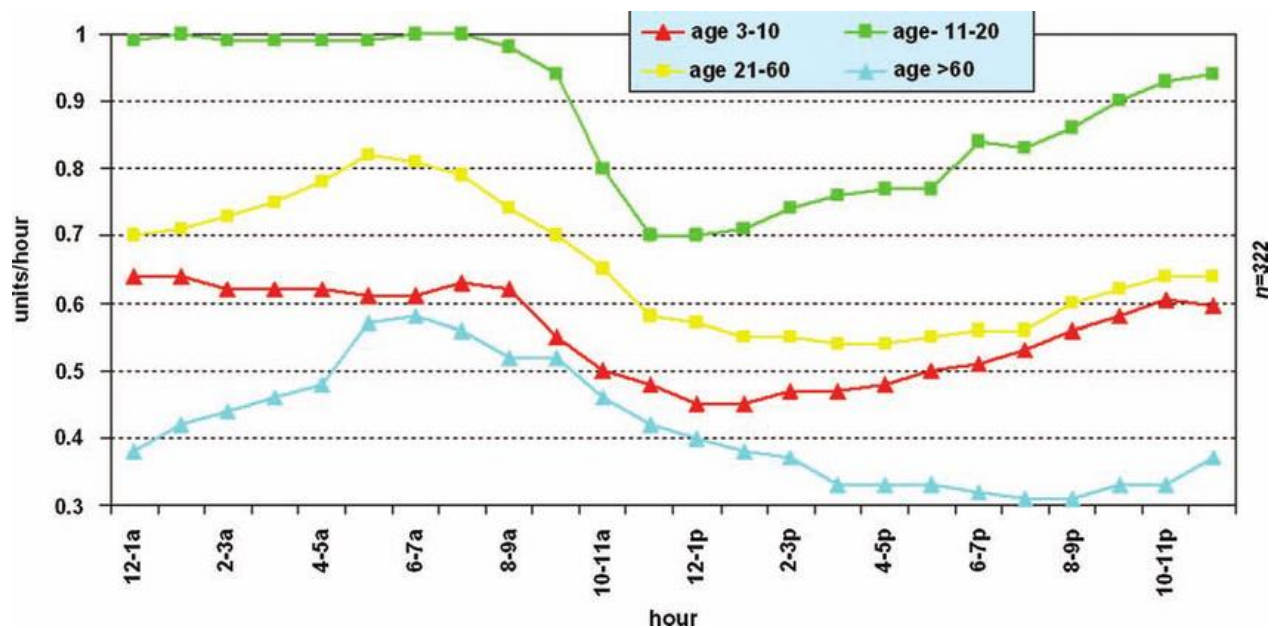


Figure III. 4: Evolution du débit de base sur 24 heures pour tout type d'âge [13]

La figure 4, illustre la distribution des doses d'insuline administrées en unités par heure pour différentes tranches d'âge sur une période de 24 heures.

Pour les enfants de 3 à 10 ans, les doses d'insuline montrent une augmentation modérée en début de matinée, atteignant un pic vers 6h-7h avant de diminuer et se stabiliser autour de 0,5 unité par heure le reste de la journée. Les adolescents de 11 à 20 ans nécessitent les doses les plus élevées, atteignant presque 1 unité par heure entre minuit et 1h. La dose diminue progressivement le matin pour atteindre environ 0,5 unité par heure dans l'après-midi, avant de remonter en soirée. Pour les adultes de 21 à 60 ans, les doses commencent à environ 0,7 unité par heure, augmentent légèrement le matin, puis diminuent graduellement tout au long de la journée pour atteindre environ 0,5 unité par heure le soir. Les personnes âgées de plus de 60 ans ont les besoins les plus faibles en insuline, débutant à environ 0,35 unité par heure, avec une légère augmentation le matin, suivie d'une diminution progressive dans l'après-midi et le soir, atteignant environ 0,4 unité par heure la nuit.

II.2. Bolus

Il s'agit d'insuline supplémentaire administrée à la demande par le patient en fonction des aliments qu'il est sur le point de manger ou pour corriger une glycémie élevée, environ 40 à 50 % des doses totales journalières d'insuline sont administrées par la pompe à insuline [8]. Une diminution de l'HbA1c a été observée avec plus de 7 bolus par jour, et la glycémie doit ne monter que de 0,3 à 0,4 g/l deux heures après le repas et revenir au taux préprandial 4 heures plus tard [11],[12].

II.3. Différentes fonctions

La pompe à insuline est équipée d'alarmes qui avertissent le patient lorsque le réservoir est vide, que le niveau des piles est faible ou qu'une occlusion se produit au niveau du cathéter. Il est essentiel que le patient prête attention à ces alarmes pour éviter que la pompe ne devienne un danger. Notamment, un risque d'acidocétose (carence en insuline) peut apparaître si aucune mesure n'est prise lorsque l'apport d'insuline est interrompu pour quelque raison que ce soit. Par conséquent, il est crucial que le patient soit vigilant à ces alarmes et maintienne une surveillance glycémique régulière tout au long de la journée.

La pompe à insuline possède une fonction supplémentaire pour prévenir les hypoglycémies en ajustant les doses d'insuline aux besoins quotidiens du patient. Le débit de base peut être modifié en fonction des activités du patient, tout comme les bolus. Des bolus supplémentaires peuvent être administrés en cas de repas imprévus ou de collations supplémentaires.

De plus, la pompe à insuline est équipée d'un système de sécurité pour éviter l'injection accidentelle d'un excès d'insuline, une fonctionnalité particulièrement importante pour la gestion du diabète chez les enfants utilisant une pompe à insuline [17].

II.4. Types d'insuline utilisés avec les pompes à insuline

Les pompes à insuline sont généralement utilisées avec des **insulines rapides** ou **ultra-rapides**. Ces insulines permettent une régulation rapide de la glycémie en réponse à l'administration continue ou bolus d'insuline via la pompe. Contrairement aux injections classiques, la pompe permet d'imiter de manière plus précise la sécrétion basale d'insuline tout au long de la journée, tout en ajustant rapidement les doses en fonction des besoins du patient.

Les insulines rapides utilisées dans les pompes incluent :

- **Insuline asparte** (Novolog)
- **Insuline lispro** (Humalog)
- **Insuline glulisine** (Apidra)

Ces insulines sont choisies pour leur rapidité d'action, ce qui permet un meilleur contrôle des variations glycémiques post-prandiales et une flexibilité dans l'administration des bolus en cas de repas ou de correction d'hyperglycémie. La pompe à insuline est conçue pour délivrer ces insulines de manière régulière et contrôlée, ajustant les doses selon les variations de la glycémie mesurée en temps réel par les systèmes de monitoring continu.

III. Les pompes à insulines externes

Après l'introduction des "méga machines", les premières pompes externes portables ont été commercialisées.



Figure III. 5: Premières pompes à insulines externes MS36[1]

Le traitement par pompe à insuline externe représente une méthode de gestion intensive du traitement insulinique, comparable au traitement par injections multiples, mais offrant de meilleurs résultats grâce à une administration plus précise et adaptable de l'insuline.

Une pompe à insuline externe est un dispositif portable alimenté par des piles, de la taille d'un téléphone portable, que l'on porte sur soi. Elle délivre de l'insuline de manière continue et automatique, par l'intermédiaire d'un cathéter placé sous la peau ou par d'autres méthodes. La

pompe régule à la fois le débit basal de l'insuline et les doses supplémentaires nécessaires après les repas. Ce système utilise exclusivement de l'insuline analogue rapide.[8]

Il existe différents types de pompes à insuline externes.

III.1. Pompe à insuline externe avec tubulure

La pompe à insuline externe est une pompe qui reproduit le fonctionnement du pancréas en injectant de l'insuline, ce qui permet d'éviter les injections à répétition. Elle utilise de l'insuline à action rapide qui passe à travers une tubulure qui relie la pompe au cathéter qui est placé sous la peau. Pour diminuer les risques d'infection, le patient doit remplacer le cathéter tous les trois jours et la tubulure tous les six jours.

On peut fixer la pompe à insuline à divers endroits du corps (ventre, cuisse, bras ou haut des fesses) et il est conseillé de changer régulièrement l'angle du cathéter. Lors de la sélection de l'emplacement du cathéter, il est primordial de prendre en considération les vêtements portés, tels que la ceinture. Il est également important de prendre en compte l'absorption de l'insuline : par exemple, le ventre favorise une absorption rapide et nécessite moins d'insuline, tandis que d'autres zones telles que la cuisse peuvent nécessiter des ajustements de dose pour maintenir la stabilité de la glycémie. Quoiqu'il en soit, le site d'insertion du cathéter doit être tourné tous les trois jours afin d'éviter toutes complications

Pour fixer la pompe à insuline, il faut rassembler tous les éléments nécessaires : le cathéter, la tubulure, le réservoir, la pompe, l'insuline rapide. Le réservoir de la pompe à insuline sera rempli par le flacon d'insuline rapide qui lui aura été donné à l'officine. Cependant, le reste du matériel lui est fourni par son fournisseur de services. Après avoir mis en marche la pompe, il sera nécessaire d'effectuer une mesure de la glycémie deux heures après sa mise en place pour la vérification de son bon fonctionnement.

Lorsque le cathéter est changé, la tubulure pourra rester en place pendant encore 3 jours ; cependant, les réservoirs ne sont destinés qu'à une seule utilisation. [8,9]

Il existe deux catégories de pompes externes avec tubulures :

a) Les non connectés [25]

Dans ce qui suis on donne quelques exemples de pompes non connectés :

▪ **LES POMPES ACCU-CHEK (ROCHE Accu-Chek Insight)**

LES POMPES ACCU-CHEK (ROCHE Accu-ChekInsight)

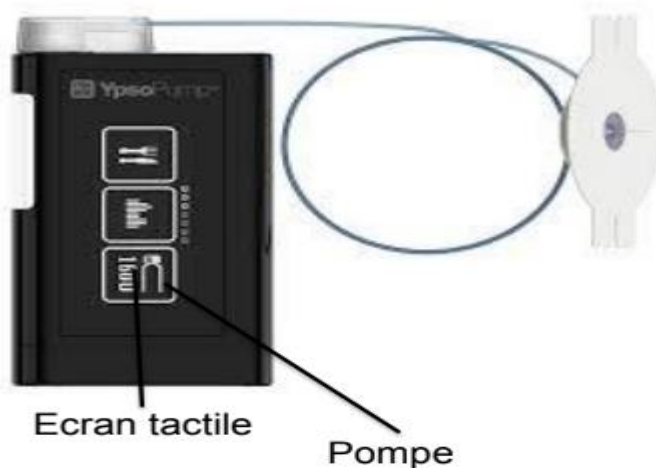


BASALE	<ul style="list-style-type: none"> • Max 62.5U/h (basale temps enclenchée) • 5 programmes possibles • 24 segments • Incréments de 0,01 de 0,02 à 5U/h puis de 0,1 de 5,00 à 25U/h
BASALE TEMPORAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Incrément par 10% • De 15mn à 24h par incrément de 15mn • De 0 à 250%
BOLUS	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus (incrément 0.05-0.1-0.2-0.5-1) • Bolus spéciaux • Possibilité de bolus direct • Assistant bolus • Vitesse inj. Bolus x 4 (3, 6, 9 ou 12U/mn (réglage par défaut)) • Bolus Max 50U • PAS D'ASSISTANT BOLUS EN PASSANT PAR LA POMPE
LOGICIELS	<ul style="list-style-type: none"> • Lisible en utilisant le logiciel Smartpix • Lecture en local sur ordinateur • Sans partage de données
Détails importants	
<ul style="list-style-type: none"> • Poids : 122g environ • Utilisation d'une pile AAA pour la pompe • Plage de fonctionnement de 5°C à 40°C 	<ul style="list-style-type: none"> • Basale de 0.01 à 25U/h • Basale temporaire : De 0 à 250% • Bolus :

<ul style="list-style-type: none"> • Immersion possible à 1.30m pendant 60mn • Exclusivement Cartouche pré-remplie Novorapid ou Fiasp de 160U 	<ul style="list-style-type: none"> – 4 Vitesse (3, 6, 9 ou 12U/mn) – Bolus de 0,05 à Max 50U • Pas d’assistant bolus sur la pompe • Basale max 62.5U/h avec basale temps enclenchée
---	---

▪ **YPSOMED MyLifeYpsopump [25]**

LES POMPES YPSOMED MyLife Ypsopump



<p>BASALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 choix A ou B • Basal Max 40U/h • Incrément de 0,01U/h • Basal min 0.00 puis 0.02U/h
<p>BOLUS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus minimal 0,1U • Bolus max : 30U • Incrément bolus : 0,1, ,05, 1,0 et 2,0U • Bolus avancés et bolus direct possible • PAS D’ASSISTANT BOLUS EN PASSANT DIRECTEMENT PAR LA POMPE • Utiliser Mylife App.

LOGICIELS	<ul style="list-style-type: none"> • Lisible en utilisant le logiciel Smartpix • Lecture en local sur ordinateur • Sans partage de données
-----------	---

Détails importants

<ul style="list-style-type: none"> • Ecran tactile et menu par iconographie • Immersion possible à 1m pendant 60mn max. • Fonctionne entre +5 et +37°C et entre 20 et 95% d'humidité sans condensation • Basale de 0.00 à 40U/h (2 schémas possibles) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus de 0.1 à 30U max • Pas d'assistant bolus sur la pompe. • Cartouche pré remplie avec Novorapid ou Fiasp ou réservoir à remplir avec insuline au choix –160U (compatible avec Lyumjev)
---	--

Nous allons maintenant passer aux pompes connectées avec tubulure :

b) Les connectées avec tubulure [25]

LES POMPES MEDTRONIC

LES POMPES MEDTRONIC (Minimed 780G)



FONCTIONS PRINCIPALE

- Nécessite avant le mode automatique l'utilisation exclusive de l'assistant bolus
- La basale est automatisée avec possibilité d'activer une correction par microbolus
- Elle tentera de corriger la dérive à l'hyperglycémie avec basale +/- les micros-bolus
- Ou s'arrêtera en cas de risque d'hypo
- Elle est infusée toutes les 5mn
- Il existe 3 cibles programmables à 6,7, 6,1 et 5,5mmol/l
- Cible temporaire pour le sport à 8,3 mmol/l
- Auto-apprentissage de la pompe en mode automatique

- Algorithme PID : en 3 parties
 - différence entre la glycémie réelle et la glycémie ciblée
 - temps nécessaire pour atteindre la cible
 - rapidité du changement de glucose
- POMPE : idem 640G pour tout le paramétrage

Détails importants

- Closed-loop (Nécessite la maîtrise de la FIT)
- 3 cibles
- 1 cible sport
- Bolus max de 25U en automatique
- Minimum de 8U/24h

III.2. Pompe à insuline externe sans tubulure

Une pompe externe patch à insuline est un appareil externe qui reproduit le fonctionnement d'un pancréas humain afin de fournir de l'insuline. Son fonctionnement est identique à celui d'une pompe à insuline externe avec tubulure, mais il n'est plus nécessaire de la fixer à des cathéters, destubes ...

Elle est constituée d'un "pod" qui est fixé directement sur la peau après avoir inséré une canule en sous-cutané dans la peau. Ce "pod" contient de l'insuline, ainsi qu'un petit appareil électronique, une télécommande, qui permet de contrôler à distance l'injection de la dose d'insuline sélectionnée.

En revanche, le patient doit constamment remplir sa pompe, qui se présente sous la forme d'un « pod », en utilisant une seringue pour prélever la quantité d'insuline rapide nécessaire. Le prestataire de service fournit les « pod », mais c'est le pharmacien qui fournit l'insuline rapide.

Il est nécessaire de remplacer le « pod », tout comme le cathéter, tous les 3 jours.

Les avantages potentiels de ce type de pompe à insuline patch résident dans sa petite taille et son absence de tubulure, ce qui facilite son utilisation discrète et simple.

Ces appareils sont entièrement ou partiellement jetables.

En outre, il est possible d'inclure un lecteur de glycémie dans les télécommandes qui dirigent à distance les pompes patch et téléguident la mise en place de la canule [20].

Nous allons voir un exemple de pompe patch détaillé :

OMNIPOD AVEC DASH [25]



Détails importants

- 200U/3jours
- Bolus max 30U
- Basal max 30U/h
- Basal minimum 0.05U/h
- Basal temporaire max : 12h
- POD Etanchéité à 7.6m pendant 60mn

➤ **Détails sur le POD**



Fourni avec seringue de remplissage	Altitude maximale 3000m
Durée de vie : 3 jours	Poids 25g
Quantité minimum de remplissage 80U	Pas d'exposition directe au soleil
Quantité maximale 200U	Pas d'exposition au jacuzzi, sauna et bains à remous
Le POD fonctionne idéalement entre 4.4°C et 40°C	Après exposition à l'eau, rincer et sécher

➤ **Détails sur le DASH**



<p>BASALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 30U max • Nbre de programmes possibles : 12 • 24 segments • Basale minimale administrée 0.05U • Max 3U/h
<p>BASALE TEMPORAIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Basal temporaire de 30mn à 12h par incrément de 30mn (12 programmes enregistrables) • Basale temporaire d'Arrêt jusqu'à +95% • Basale minimum infusée 0.05U/h sinon c'est un arrêt ou refus d'une basale diminuée
<p>BOLUS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 30U maximum • Incrément par 0.05, 0.1, 0.5 ou 1.0U • Possible assistant bolus et bolus spéciaux • 7 bolus programmables

Détails importants

<ul style="list-style-type: none"> • Poids avec batterie 106g • Durée de fonctionnement environ 2 jours • Chargeur en mini USB fourni • Fonctionnement entre 5 et 40°C – 20 à 90% d'humidité 	<ul style="list-style-type: none"> • Transmission des données à maximum 1.5m du POD • Etanchéité IP22 (pas de contact avec liquides)
--	--

IV. Pompes à insuline internes (implantable)

La fonctionnalité d'une pompe à insuline implantable est identique à celle d'une pompe à insuline externe, mais avec deux distinctions importantes. Il est nécessaire de placer cette pompe chirurgicalement sous la peau, dans la paroi abdominale, au niveau de la fosse iliaque gauche, sous les muscles du ventre, afin de libérer de l'insuline dans la cavité péritonéale plutôt que dans les poumons.

L'insuline passe dans le péritoine et se dirige directement vers le foie, tout comme l'insuline physiologiquement libérée par le pancréas. Ce qui offre des bénéfices en ce qui concerne la régulation de la glycémie.[1]

De plus, l'insuline utilisée dans les pompes implantables est plus concentrée que celle utilisée dans les pompes externes.

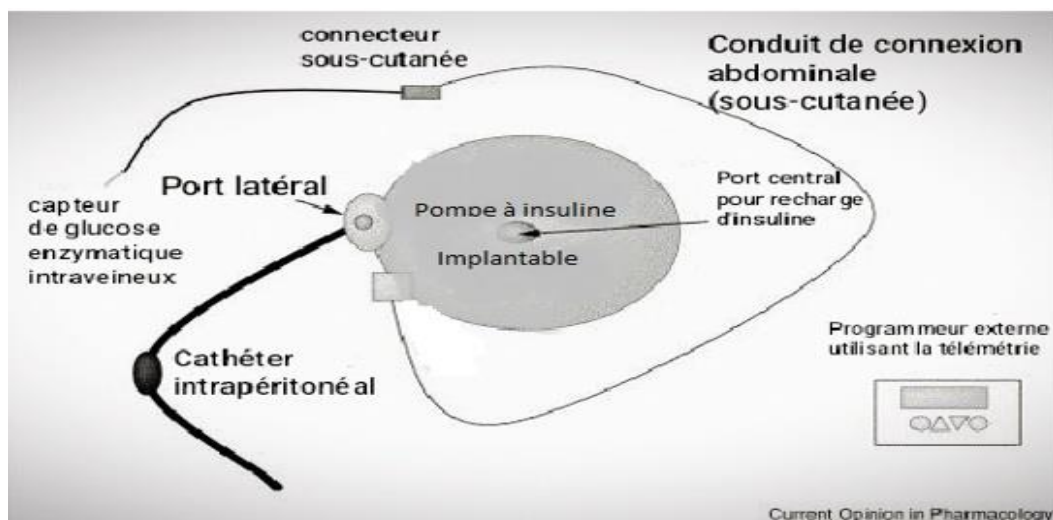


Figure III. 6: Détails sur la pompe à insuline interne [19]

Il n'existe actuellement qu'un seul modèle de pompe (Medtronic MiniMed MMT). La pompe à insuline implantable Medtronic MiniMed MMT est un dispositif de 8,1 cm de diamètre et 2 cm d'épaisseur, équipé d'un réservoir de 15 ml et d'un cathéter en silicone. Elle fonctionne avec une insuline très concentrée (500 unités/ml) et nécessite une injection stérile toutes les 6 semaines. Son utilisation, moins répandue que celle des pompes externes, est réservée à certains centres spécialisés et recommandée pour les patients en échec thérapeutique. Bien que coûteuse et impliquant une intervention chirurgicale, elle améliore significativement le contrôle glycémique et la qualité de vie des patients. Cependant, des

problèmes comme la cristallisation de l'insuline restent à résoudre, poussant à explorer d'autres méthodes, comme le pancréas artificiel. [21]

IV.1. Patients visés par la pompe à insuline interne

La pompe implantable sera proposée pour ses avantages métaboliques de la voie péritonéale. Les patients ciblés seront principalement les diabétiques de type I, insuffisamment contrôlés malgré un traitement intensifié sous-cutané, y compris par pompe externe, ainsi que les patients présentant un déséquilibre caractérisé par une hyperglycémie et/ou des épisodes d'hypoglycémie fréquents ou sévères. Le port d'une pompe implantable impose aux patients d'accepter les contraintes pratiques de ce traitement, telles que le suivi rapproché imposé par l'intervalle entre les remplissages. [21]

V. Comparaison entre les pompes à insulines internes et externes

Tableau III. 1:Caractéristiques des pompes externes [22]

	Pompes à insuline externes
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • L'équilibre glycémique (HbA1c, moyenne glycémique) est amélioré. • D'un jour à l'autre, l'équilibre est plus stable et plus reproductif, ce qui permet de réduire la fréquence des hypoglycémies, des hypoglycémies sévères et des hyperglycémies. • Amélioration du bien-être du patient : flexibilité des prises alimentaires et des horaires de vie en général, diminution du nombre d'injections, gestion simplifiée des activités imprévues (avec la possibilité de réduire temporairement le débit de base au dernier moment).
Risque et inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • La plupart des refus de traitement sont causés par le port de la pompe, qui peut être gênant ou inadapté lors de certaines activités, ce qui peut être amélioré grâce à l'utilisation de cathéters déconnectables. • Les problèmes techniques qui peuvent entraîner une carence en insuline rapide et importante (obstruction du cathéter, fuite d'insuline, bulle d'air), ce qui entraîne un risque accru de cétose ou

Indications	<p>d'acidocétose, ce qui nécessite une surveillance stricte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les troubles de la peau tels qu'une inflammation, une allergie, une infection ou un abcès. La désinfection minutieuse des points de ponction et le changement régulier des cathéters réduisent ces risques. • Le prix est nettement supérieur à celui d'un traitement par plusieurs injections, ce qui nécessite de mettre en place tous les moyens nécessaires pour maintenir un équilibre glycémique adéquat (surveillance, ajustement, diététique) et justifie une évaluation annuelle de l'efficacité du traitement.
	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 1 ou 2 insuffisamment contrôlé par un schéma par multi injections • Il est nécessaire de réaliser un examen ophtalmologique pour vérifier l'absence de rétinopathie ischémique évolutive qui pourrait s'aggraver lors d'une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique.
Précautions	

Tableau III. 2:Caractéristiques des pompes internes [22]

	Pompes à insuline internes
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • IDEM que les pompes à insuline externes • Une augmentation de 0,76 % de l'HbA1c est observée par pompe à insuline interne, contrairement à la pompe à insuline externe. • La résorption rapide de l'insuline par voie péritonéale permet d'obtenir des niveaux élevés d'insuline après le repas et un retour rapide à l'insulinémie normale, ce qui permet un contrôle plus efficace des glycémies après le repas. • Une voie portale plus physiologique pour l'insulinisation, ce qui a contribué à la diminution observée de la fréquence des hypoglycémies.
Risque et inconvénient	<ul style="list-style-type: none"> • Le cout • Les infections de la peau sont rares et chroniques, ce qui entraîne une explantation.

Indications**Précautions**

- Les problèmes techniques, comme la formation de cristaux d'insuline qui perturbe le bon fonctionnement de la pompe (réversible après rinçage de la pompe), ou encore la défaillance électronique de la pompe ou un problème de cathéter qui nécessite une réintervention chirurgicale en cas de problème.
 - En cas d'épisodes d'hypoglycémies sévères
- Tout comme les pompes à insulines externes

VI. Le Pancréas artificiel (boucle fermée)

Au découvert d'insuline, le traitement par multi-injection pour traiter le diabète, puis les pompes à insuline et le système de contrôle glycémique continu, un nouveau système a été développé intitulé le "Pancréas artificiel".

VI.1. Définition

Un pancréas artificiel externe également connu sous le nom de gestion de l'insuline en boucle fermée, est un dispositif médical portable automatisé qui est conçu pour imiter la fonction de régulation de la glycémie du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 1. Il combine plusieurs technologies pour surveiller continuellement les niveaux de glucose dans le sang et administrer automatiquement les doses appropriées d'insuline afin de maintenir les niveaux de glucose dans une plage cible.

La structure du pancréas artificiel rassemble trois composants principaux :

- Un capteur de glucose.
- Une pompe à insuline.
- Algorithme de Contrôle qui permet le calcul automatique de la quantité d'insuline requise dans des conditions réelles (par exemple, en présence de repas et d'exercice, ou pendant la nuit).

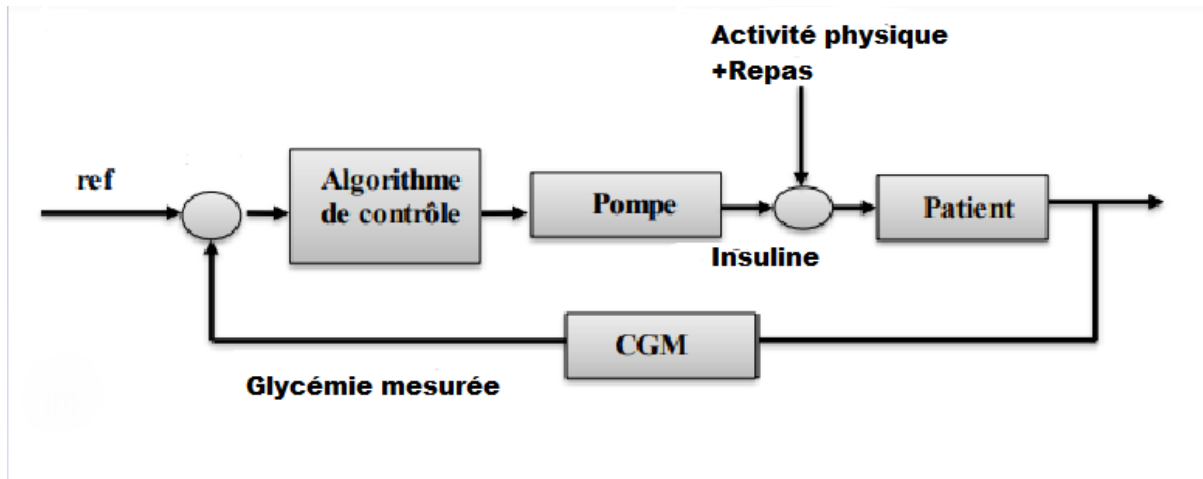


Figure III. 7: Schéma fonctionnel du système « Boucle fermée » [29]

En comparaison avec l'insulinothérapie classique, le pancréas artificiel présente de nombreux avantages potentiels tels que :

- La diminution de la fluctuation du taux de sucre dans le sang : Le système assure une stabilité des niveaux de glucose.
- Grâce à une régulation plus précise de l'insuline, il est possible de réduire le risque d'épisodes d'hypoglycémie.
- Le pancréas artificiel permet de réduire la douleur associée aux piqûres en diminuant la fréquence des piqûres pour mesurer la glycémie et administrer de l'insuline. L'effort global des patients est réduit : Les patients profitent d'une prise en charge plus automatisée de leur diabète, ce qui leur permet d'avoir une plus grande souplesse dans leur style de vie.

Toutefois, jusqu'à présent, aucun système de pancréas artificiel n'a été commercialisé avec les améliorations importantes apportées aux composants du capteur CGM et des pompes CSII, ainsi qu'un algorithme de contrôle en boucle fermée approprié pour la progression du pancréas artificiel. [28.29]

VI.2. Algorithme de contrôle

Afin d'automatiser et de fermer la boucle du schéma de contrôle glycémique, il est important d'avoir un ensemble de règles de décision c'est-à-dire un algorithme qui reçoit en continu les données du capteur de glucose (CGM), pour utiliser ces informations dans le but de

calculer la dose d'insuline appropriée à administrer via la pompe à insuline. L'objectif est de maintenir la glycémie dans une plage cible prédéfinie.

Plusieurs recherches ont déjà largement abordé des algorithmes de contrôle glycémique depuis 1960 jusqu'à nos jours. Ces travaux ont aboutis à la propositions de différents algorithmes de contrôle, tels que Proportionnel-Intégral-Dérivé (PID) qui est un algorithme classique, le contrôle prédictif (MPC) qui est un algorithme plus avancé, le contrôle adaptatif, les approches robustes H_∞ et SMC (commande par mode glissant), ainsi que des commandes intelligentes comme la commande floue et la commande des réseaux neuronaux, la plupart ayant été testés dans des simulations [30,28, 33], tandis que certains ont été testés sur des animaux et même sur des patients diabétiques [32, 31].

L'algorithme PID est l'un des plus couramment employés dans le domaine de la régulation du glucose. En termes simples, la loi de contrôle du PID repose sur l'erreur de sortie (c'est-à-dire la différence entre la glycémie mesurée et la glycémie souhaitée) et son comportement proportionnel dérivé intégral. Il est préférable d'utiliser un tel algorithme car il repose sur des calculs mathématiques et ne nécessite aucune connaissance approfondie du comportement du patient.

Cependant pour développer des systèmes de contrôle automatisés comme les pompes à insuline en boucle fermé il nous faut un modèle du métabolisme glucidique dédiés à la commande [35],[34].

VI.3. Modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande

Un modèle du métabolisme glucidique dédié à la commande est une représentation mathématique et informatique du comportement du glucose et de l'insuline dans le corps humain. Ces modèles sont utilisés pour la conception et l'optimisation des systèmes de régulation automatisée, comme les pompes à insuline en boucle fermée. Ils permettent de prédire les variations des niveaux de glucose sanguin en réponse à différentes doses d'insuline et à d'autres facteurs physiologiques, facilitant ainsi un contrôle précis et personnalisé de la glycémie pour les personnes atteintes de diabète.

Dans la littérature on trouve différents types de modèles mathématiques et informatiques.

VI.3.1 Les modèles compartimentaux

Ce sont des outils mathématiques utilisés pour décrire la dynamique de systèmes biologiques complexes, comme la régulation de la glycémie dans le corps humain. Dans le contexte de la modélisation du système glycémique, ces modèles permettent de simuler et

d'analyser comment le glucose est absorbée, distribuée, et métabolisée dans différents compartiments du corps.

Un modèle compartimental divise le corps en un certain nombre de compartiments (zones ou réservoirs) qui représentent des organes ou des groupes d'organes où des substances comme le glucose peuvent se distribuer ; Chaque compartiment est considéré comme homogène, et les échanges entre les compartiments sont modélisés par des flux.

Donc, une Modélisation du Système Glycémique se compose de Compartiments Principaux, et des entrées et Sorties. Les compartiments Principaux se composent de compartiment central qui représente souvent le sang et les fluides extracellulaires où le glucose est immédiatement disponible, et des compartiments périphériques qui peuvent inclure les tissus comme le foie, les muscles, et les tissus adipeux où le glucose peut être stocké ou métabolisé.

En ce qui concerne les entrées et Sorties ; les entrées représentent l'apport alimentaire (ingestion de glucose), production endogène (gluconéogenèse), tandis que les sorties représentent l'utilisation par les tissus (glycolyse, stockage sous forme de glycogène), excrétion.

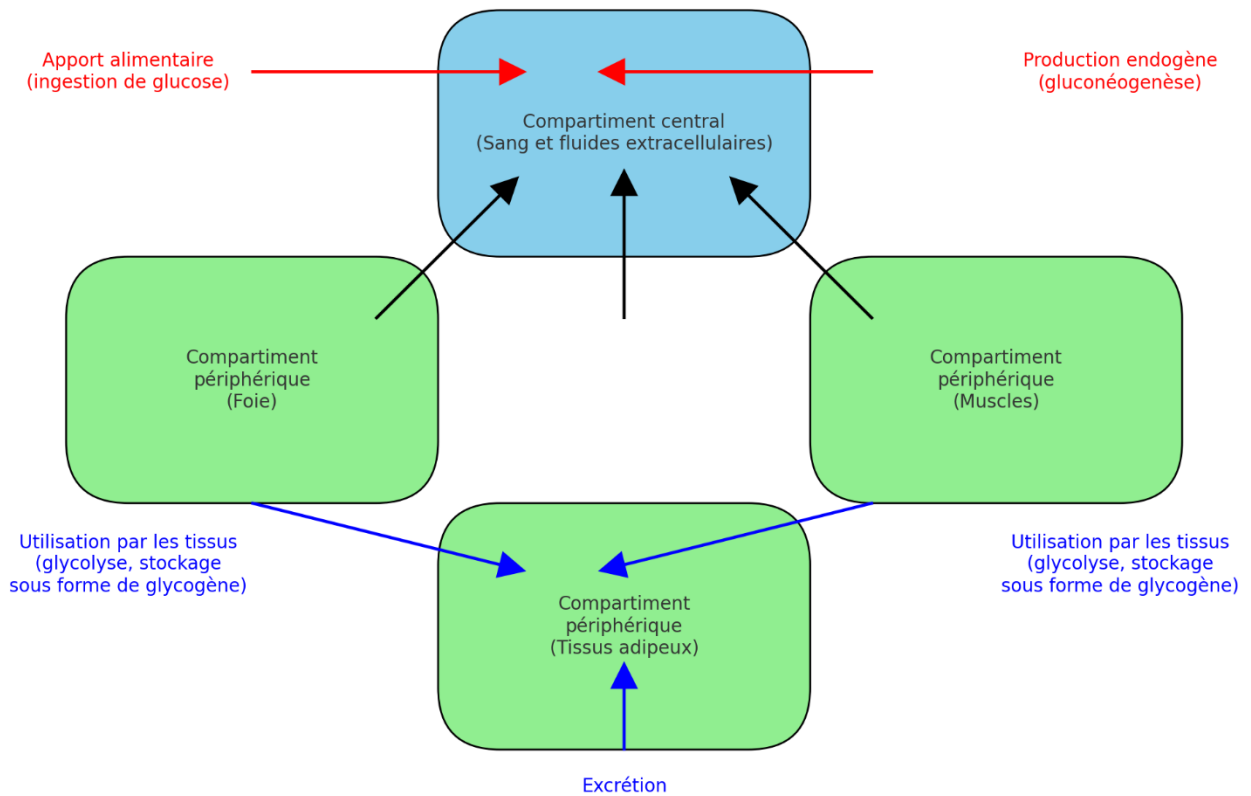


Figure III. 8:Modélisation compartimentale

VI.3.2 Modèle à Un Compartiment

Les modèles à un compartiment sont les plus simples des modèles compartimentaux utilisés pour décrire la dynamique d'une substance dans un système biologique. Dans le contexte de la régulation de la glycémie, un modèle à un compartiment peut être utilisé pour modéliser la concentration de glucose dans le sang. Le principe de ce modèle repose sur l'hypothèse de base que le corps est représenté par un seul compartiment homogène où le glucose se mélange instantanément et uniformément. Le glucose entre dans ce compartiment via l'alimentation et la production hépatique, et en sort via l'utilisation par les tissus et l'excrétion.[38]

Le modèle à un compartiment utilise une équation différentielle pour décrire la variation de la concentration de glucose (G) dans le temps (t). L'équation différentielle de base est donnée par :

$$\frac{dG}{dt} = \text{Entrées} - \text{Sorties}$$

Dans ce cas, l'entrées représente l'apport alimentaire (A) et la production hépatique de glucose (P) ; tandis que les sorties seront l'utilisation par les tissus (U) et les éliminations (E).

$$\frac{dG}{dt} = A(t) + P(t) - U(t) - E(t)$$

Avec :

A(t) : Apport alimentaire de glucose, souvent modélisé comme une fonction impulsionnelle après un repas.

P(t) : Production hépatique de glucose, peut être constante ou varier en fonction de la glycémie et des niveaux d'insuline.

U(t) : Utilisation du glucose par les tissus, dépend de la sensibilité à l'insuline et de la glycémie.

E(t) : Élimination du glucose, qui peut être négligée dans de nombreux modèles simples si elle est minime.

Dans le cas d'un scénario postprandial ou Après un repas, le glucose est absorbé dans le sang, augmentant rapidement la concentration de glucose (G). La production hépatique de glucose peut diminuer en réponse à cette augmentation de la glycémie et à la sécrétion d'insuline. L'insuline stimule l'absorption du glucose par les cellules musculaires et adipeuses. La concentration de glucose retourne progressivement à un niveau de base grâce à l'action de l'insuline.[38][39]

Si on traduit cela numériquement avec des paramètres constants pour illustrer la dynamique :

A(t) : Impulsion de glucose après un repas de 50g de glucose à t=0.

P(t) : Production hépatique constante de 10 mg/min.

U(t) : Utilisation constante de 20 mg/min.

E(t) : Élimination négligeable.

L'équation devient :

$$\frac{dG}{dt} = 50\delta(t) + 10 - 20$$

Où $\delta(t)$ est la fonction delta de Dirac représentant une impulsion de glucose à t=0.

Pour $t > 0$, l'équation simplifie à :

$$\frac{dG}{dt} = -10$$

Intégration : $G(t) = G(0) - 10t$

Si $G(0) = 100 \text{ mg/dL}$ (concentration initiale de glucose dans le sang) alors :

$G(t) = 100 - 10t$, ce qui montre une diminution linéaire de la glycémie après l'impulsion initiale.

Les limites du modèle à un compartiment incluent sa simplicité excessive, qui ne capture pas la complexité de la distribution et de la métabolisation du glucose dans différents tissus, son incapacité à modéliser explicitement la dynamique de l'insuline, et l'absence de compartiments séparés qui empêche de différencier les différents organes et leurs rôles spécifiques. Cependant, ce modèle présente aussi des avantages, notamment sa simplicité et facilité de calcul, ce qui le rend utile pour une première approximation et pour des calculs rapides. De plus, il a des applications pédagogiques en tant que bon point de départ pour comprendre les principes de base avant de passer à des modèles plus complexes.

VI.3.3 Modèle à Compartiments multiple

Les modèles à compartiments multiples sont une extension des modèles compartimentaux simples et sont utilisés pour représenter plus précisément la distribution et le métabolisme du glucose dans le corps humain. Ces modèles prennent en compte plusieurs compartiments interconnectés pour décrire les différentes dynamiques de la glycémie, incluant les interactions entre divers organes et tissus.

Les compartiments typiques de ces modèles incluent le Compartiment Central, qui représente généralement le sang et les fluides extracellulaires, le Foie, qui joue un rôle crucial dans la régulation de la glycémie par la gluconéogenèse et la glycogénolyse, les Muscles, qui utilisent le glucose pour la production d'énergie et stockent du glycogène, les Tissus Adipeux, qui stockent l'excès de glucose sous forme de graisse, et les Intestins, qui absorbent le glucose provenant des aliments.

Ces modèles sont régis comme les modèles uni compartimentaux par des équations différentielles, ou chaque compartiment est décrit par une équation différentielle ordinaire (EDO) qui modélise la variation de la concentration de glucose au cours du temps.

Pour un modèle à trois compartiments (sang, foie, muscles) on obtient le système d'équations suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG_s}{dt} = -k_{s \rightarrow f} G_s + k_{f \rightarrow s} G_f - k_{s \rightarrow m} G_s + \text{Entrée alimentaire} \\ \frac{dG_f}{dt} = k_{s \rightarrow f} G_s - k_{f \rightarrow s} G_f - k_{f \rightarrow m} G_f + \text{Gluconéogenèse} - \text{Utilisation par le foie} \\ \frac{dG_m}{dt} = k_{s \rightarrow m} G_s + k_{f \rightarrow m} G_f - \text{Utilisation par les muscles} \end{array} \right.$$

Avec :

- **Taux de transfert** : $k_{s \rightarrow f}$ (du sang vers le foie), $k_{f \rightarrow s}$ (du foie vers le sang), etc.
- **Production et Utilisation** : Taux de gluconéogenèse, utilisation par les muscles et le foie.
- **Entrée Alimentaire** : Taux d'absorption du glucose provenant des aliments [40]

VI.3.4 Modèle Minimal de Bergman

C'est le modèle le plus utilisé pour étudier la dynamique du glucose et de l'insuline dans le corps c'est le model Minimal de Bergman [36].

Le modèle minimal de Bergman est un outil mathématique qui permet d'analyser la variation de la glycémie et de l'insuline dans le corps humain. Créé dans les années 1980 par Richard N. Bergman et ses collègues, ce modèle simplifié a pour objectif de capturer les principales interactions entre le glucose et l'insuline avec un nombre limité de paramètres. On l'emploie fréquemment dans les études sur le diabète et pour évaluer la sensibilité à l'insuline.[37]

Il comprend deux équations principales :

- **Equation de la dynamique du glucose**

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b + U(t)$$

Où :

- $G(t)$: Concentration de glucose.
- p_1 : Taux de disparition du glucose indépendant de l'insuline.
- $X(t)$: Effet de l'insuline.
- G_b : Niveau basale de glucose.
- $U(t)$: Entrée exogène de glucose (apport alimentaire)

- **Equation de la Dynamique de l'Insuline**

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 I(t) - I_b$$

Où :

- $X(t)$: Effet de l'insuline.
- p_2 : Taux de décroissance de l'effet de l'insuline.
- p_3 : Sensibilité à l'insuline.
- $I(t)$: Concentration d'insuline.
- I_b : Niveau basale d'insuline.

VI.4. Le contrôleur PID (Proportional-Integral-Derivative)

➤ **Composants du Contrôleur PID**

- **Proportionnel(P)**

La partie proportionnelle réagit à l'erreur actuelle, qui est la différence entre la valeur mesurée (glucose actuel) et la valeur cible (glucose désiré).

$$U_P(t) = K_p \cdot e(t)$$

Où :

- $e(t) = G_{\text{cible}} - G(t)$: l'erreur,
- K_p : est le gain proportionnel
- G_{cible} : concentration cible de glucose.

- **Intégral (i)**

La partie intégrale tient compte de la somme des erreurs passées pour corriger toute erreur résiduelle sur une période

$$U_I(t) = K_i \cdot \int_0^t e(t) dt$$

Où :

- K_i : Le gain intégral.

- **Dérivé (D)**

La partie dérivée réagit à la vitesse de changement de l'erreur, ce qui aide à anticiper et réduire les oscillations.

$$U_D(t) = K_d \cdot \frac{de(t)}{dt}$$

Où :

- K_d : Le gain dérivé

- **Combinaison PID**

Les trois composantes sont combinées pour former le signal de commande final :

$$K_p \cdot e(t) + K_i \cdot \int_0^t e(t) dt + K_d \cdot \frac{de(t)}{dt}$$

Pour modéliser l'effet de l'insuline injectée sur le taux de glycémie dans le temps, nous devons utiliser une approche plus sophistiquée qui prend en compte la pharmacocinétique (comment l'insuline est absorbée et éliminée du corps) et la pharmacodynamique (comment l'insuline affecte la glycémie). Voici une approche basée sur un modèle PK/PD simplifié.

VI.5. Modèles Pharmacocinétiques / pharmacodynamiques

Les modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) sont des outils mathématiques utilisés pour décrire et prédire les relations entre la dose d'un médicament, la concentration du médicament dans l'organisme et les effets pharmacologiques résultants. Dans le contexte de la modélisation du système glycémique, ces modèles aident à comprendre comment les médicaments affectent les niveaux de glucose dans le sang.

Les modèles pharmacocinétiques (PK) décrivent comment le corps absorbe, distribue, métabolise et élimine un médicament. Les étapes clés incluent l'absorption, qui se réfère à la manière et à la vitesse avec lesquelles le médicament pénètre dans la circulation sanguine ; la distribution, qui concerne la répartition du médicament dans les tissus et les organes ; le métabolisme, qui désigne la transformation du médicament en métabolites actifs ou inactifs, et l'élimination, qui décrit la manière dont le médicament et ses métabolites sont excrétés du corps.

Les modèles pharmacodynamiques (PD) décrivent les effets pharmacologiques du médicament sur le corps et leur relation avec la concentration du médicament. Ils incluent l'effet E_{max} , qui est la relation entre la concentration du médicament et l'effet pharmacologique maximal, les modèles sigmoïdes E_{max} , qui s'appliquent à des relations plus complexes où l'effet augmente de manière sigmoïdale avec la concentration, et les modèles indirects d'effets, où le médicament peut influencer le système par des mécanismes indirects, comme la libération d'hormones ou d'autres médiateurs.

VI.5.1 Modélisation du Système Glycémique

La modélisation du système glycémique implique de combiner les modèles PK/PD pour comprendre comment les médicaments affectent les niveaux de glucose dans le sang. Cela inclut :

- **Cinétique du glucose** : Comment le glucose est absorbé, distribué et métabolisé dans le corps.
- **Action de l'insuline** : Comment l'insuline, ou les médicaments qui influencent la sécrétion d'insuline, modifie les niveaux de glucose.
- **Modèles combinés** : Intégrant à la fois la cinétique de l'insuline et du glucose pour prédire les effets des médicaments antidiabétiques.

Nous utiliserons deux équations différentielles pour modéliser la concentration d'insuline dans le plasma et son effet sur la glycémie.

- **Equation pour la concentration d'insuline (I(t)) :**

$$\frac{dI(t)}{dt} = -k_e I(t) + D_I(t)$$

- **Equation pour la concentration de glucose (G(t)) :**

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_I \cdot I(t) \cdot G(t) + R_G(t)$$

Explication des termes

- I(t) : Concentration d'insuline dans le plasma à l'instant t.
- Ke : Taux de dégradation de l'insuline.
- DI(t) : Taux d'injection d'insuline exogène (par exemple, bolus d'insuline à un moment donné).
- G(t) : Concentration de glucose dans le sang à l'instant t.
- SI : Sensibilité à l'insuline (un paramètre qui mesure l'efficacité de l'insuline pour réduire le glucose sanguin).
- RG(t) : Taux de production de glucose endogène (par exemple, apport de glucose par l'alimentation).

➤ **Modèle PK (Pharmacocinétique) de l'insuline**

L'équation pour $I(t)$ décrit comment l'insuline est injectée et éliminée du corps. La solution de cette équation est :

$$I(t) = I_0 e^{-k_e t} + \int_0^t D_I(\tau) e^{-k_e(t-\tau)} d\tau$$

Où I_0 est la concentration initiale d'insuline (si aucune injection précédente, $I_0=0$).

➤ **Modèle PD (Pharmacodynamique) du glucose**

L'équation pour $G(t)$ décrit comment la concentration d'insuline affecte la concentration de glucose dans le temps.

➤ **Combinaison des équations**

Pour combiner ces équations, nous devons résoudre le système couplé :

▪ **Concentration d'insuline :**

$$I(t) = I_0 e^{-k_e t} + \int_0^t D_I(\tau) e^{-k_e(t-\tau)} d\tau$$

▪ **Concentration de glucose :**

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_I \cdot I(t) \cdot G(t) + R_G(t)$$

▪ **Simplification pour une injection unique**

Pour une injection unique de dose D_0 à $t=0$, la concentration d'insuline devient :

$$I(t) = D_0 e^{-k_e t}$$

Et la dynamique du glucose devient :

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_I \cdot D_0 e^{-k_e t} \cdot G(t) + R_G(t)$$

▪ **Résolution analytique simplifiée**

Supposons que $R_G(t)$ est constant et égal à R_G , une solution analytique peut être obtenue :

$$G(t) = G_0 e^{-S_I \cdot D_0 \left(\frac{1 - e^{-k_e t}}{k_e} \right)} + \frac{R_G}{S_I \cdot D_0 \left(\frac{1 - e^{-k_e t}}{k_e} \right)}$$

Où G_0 est la concentration initiale de glucose.

➤ **Calcul du temps nécessaire pour injection**

Pour déterminer le temps nécessaire pour que le taux de glucose passe à 1,1 g/dL après une injection d'insuline, nous devons résoudre l'équation différentielle en fonction du temps. Reprenons le modèle simplifié avec une injection unique d'insuline :

➤ **Modèle simplifié**

- **Concentration d'insuline après une injection unique :**

$$I(t) = D_0 e^{-k_e t}$$

- **Équation de la concentration de glucose :**

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_I \cdot D_0 e^{-k_e t} \cdot G(t) + R_G(t)$$

Pour simplifier, supposons $R_G=0$ (aucune production endogène de glucose) :

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_I \cdot D_0 e^{-k_e t} \cdot G(t)$$

➤ Résolution de l'équation différentielle

Séparons les variables et intégrons :

$$\int \frac{1}{G(t)} dG(t) = -S_I \cdot D_0 \int e^{-k_e t} dt$$

La gauche donne $\ln(G(t))$ et la droite donne :

$$\ln(G(t)) = \frac{S_I \cdot D_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t}) + C$$

Où C'est la constante d'intégration. Pour déterminer C, utilisons la condition initiale

$$G(0) = G_0:$$

$$\ln(G_0) = C$$

Donc, l'équation devient :

$$\ln(G(t)) = \ln(G_0) - \frac{S_I \cdot D_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t})$$

En exponentiant les deux côtés, nous obtenons :

$$G(t) = G_0 \exp\left(-\frac{S_I \cdot D_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t})\right)$$

Calcul du temps t pour $G(t) = 1.1$ g/Dl

Nous devons résoudre pour t :

$$1.1 = G_0 \exp\left(-\frac{S_I \cdot D_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t})\right)$$

Prenons le logarithme naturel des deux côtés :

$$\ln(1.1) = \ln(G_0) - \frac{S_I \cdot D_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t})$$

Isolons $e^{-k_e t}$:

$$\ln(1.1) - \ln(G_0) = -\frac{S_I \cdot D_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t})$$

$$\frac{\ln(1.1) - \ln(G_0)}{-\frac{S_I \cdot D_0}{k_e}} = 1 - e^{-k_e t}$$

$$e^{-k_e t} = 1 + \frac{\ln(1.1) - \ln(G_0)}{\frac{S_I \cdot D_0}{k_e}}$$

$$e^{-k_e t} = 1 + \frac{k_e (\ln(1.1) - \ln(G_0))}{S_I \cdot D_0}$$

Prenons le logarithme naturel des deux côtés à nouveau pour isoler t :

$$k_e t = \ln \left(1 - \frac{k_e (\ln(1.1) - \ln(G_0))}{S_I \cdot D_0} \right)$$

Finalement :

$$t = \frac{1}{k_e} \ln \left(1 - \frac{k_e (\ln(1.1) - \ln(G_0))}{S_I \cdot D_0} \right)$$

VI.5.2 Simulation du modèle

Pour étudier les performances de notre modèle, nous l'avons simulé sous Matlab. On a choisi une période d'étude de trois jours avec des pics de glucose correspondant aux intervalles de repas à [8, 12, 19, 24, 32, 40, 48, 56, 64] heures. La sensibilité à l'insuline est fixée à 0,02 g/L/h, et la production endogène basale de glucose est de 0,18 g/L/h. La valeur de référence du glucose est fixée à 1,5 g/L. Les résultats de la simulation sont présentés dans la figure suivante.

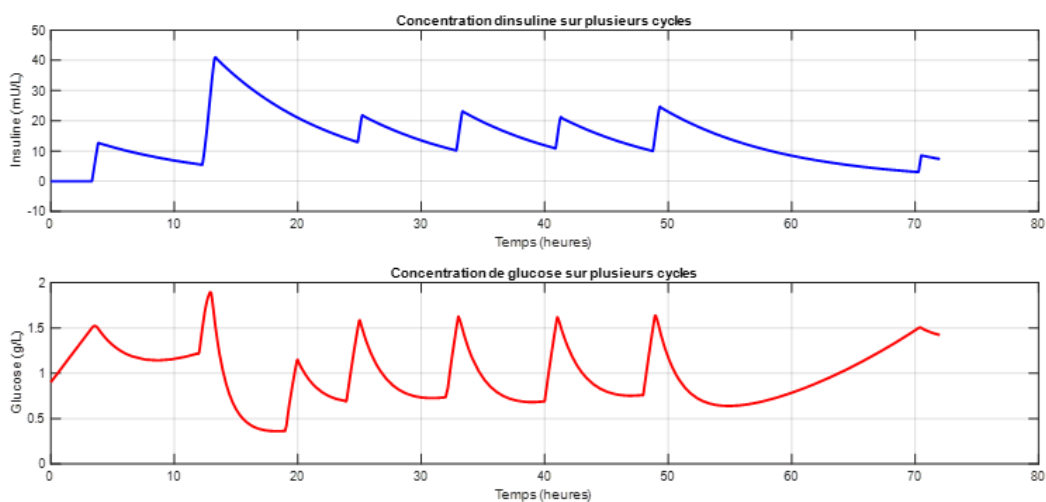


Figure III. 12 : Résultats de la simulation du modèle PK/PD

Nous observons que si les niveaux de glucose sanguin dépassent la valeur de référence, le système injecte la dose appropriée d'insuline pour abaisser le taux de glucose et tente de le maintenir autour de 0,7 g/L. Lors d'un pic de glucose important, le système injecte une dose plus élevée d'insuline, ce qui réduit le taux de glucose en dessous d'un seuil critique pendant une durée de 3 heures. Le système dispose d'un mécanisme d'alerte pour le patient qui l'incite à prendre un bolus de glucose pour remédier à cette chute ; néanmoins, le modèle PK/PD s'avère très précis et automatise parfaitement l'administration d'insuline. Ces résultats nous ont motivés à l'implémenter dans un système de surveillance du glucose.

VII. Comparaison entre le système Boucle ouverte et Boucle fermée

Tableau III. 3: Comparaison entre les différentes caractéristiques des boucles

Caractéristique	Boucle Ouverte	Boucle Fermée
Contrôle de l'insuline	Manuel par l'utilisateur	Automatisé par algorithmes
Surveillance des niveaux de glucose	Manuelle par glucomètre ou CGM	Automatique par CGM
Ajustements des doses	Manuels en fonction des lectures de glucose	Automatiques en temps réel
Charge de gestion	Élevée pour l'utilisateur	Réduite pour l'utilisateur
Précision du contrôle	Dépend de la vigilance de l'utilisateur	Optimisée par les algorithmes
Coût et complexité	Moins coûteuse et moins complexe	Plus coûteuse et plus complexe

Conclusion

Ce chapitre a mis en lumière l'importance des pompes à insuline dans la gestion moderne du diabète. En détaillant les différentes technologies disponibles, des pompes externes aux systèmes internes implantables, nous avons pu comprendre leur rôle crucial dans l'amélioration de la qualité de vie des patients. L'analyse du pancréas artificiel, basé sur un système de boucle fermée, démontre les avancées significatives vers un contrôle autonome et optimisé de la glycémie. En comparant les systèmes de boucle ouverte et fermée, il est clair que les technologies futures tendent vers des dispositifs de plus en plus autonomes et précis, marquant un tournant dans le traitement du diabète

Bibliographie

- [1] L. Dufaitre, "Prise en charge glycémique du diabète : hier, aujourd'hui, demain...", tiré d'Evolution technologique dans le suivi du diabétique, Hôpital St Joseph à Marseille, 27 avril 2017.
- [2] A. De Leiva Hidalgo, E. B. Brugués, and A. de Leiva Pérez, "From pancreatic extracts to artificial pancreas: History, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone," **I: The Pioneers**, ario, vol. 25, no. 1, p. 62, 2009.
- [3] R. Aathira and V. Jain, "Advances in management of type 1 diabetes mellitus," **World Journal of Diabetes**, vol. 5, no. 5, p. 689, 2014.
- [4] M. Hirose, E. A. Beverly, and K. Weinger, "Quality of life and technology : impact on children and families with diabetes," **Current Diabetes Reports**, vol. 12, no. 6, pp. 711-720, 2012.
- [5] F. M. Alsaleh, F. J. Smith, and S. Keady, "Insulin pumps: from inception to the present and toward the future," **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, vol. 35, no. 2, pp. 127-138, 2010.
- [6] Z. Arbouche, "État de lieu de la pompe à insuline en Algérie," disponible en ligne : sadiabdz.com/upload/File/2016/pdf/8-Z.ARBOUCHE.pdf, 2016.
- [7] F. A. Teniou, "Pancréas artificiel," Université Constantine, Faculté des sciences de la technologie, Département d'Electronique, Master 2 : Biomédicale, 25-Apr-2017, [PowerPoint slides].
- [8] C. Gérard-legagneur, "Utilisation du traitement par pompe à insuline chez les enfants diabétiques de type 1 suivis à l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy : étude descriptive de 50 cas," Thèse de Docteur en Médecine, Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2011.
- [9] H. Hanaire, V. Lassmann-Vague, et al., "Treatment of diabetes mellit ususing an external insulin pump : the state of the art," **Diabetes Metab.**, vol. 34, no. 4, pp. 401-423, 2008.
- [10] M. Phillip, T. Battelino, et al., "Use of insulin pump therapy in the pediatricage-group : consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes," **Diabetes Care**, vol. 30, no. 6, pp. 1653-1662, 2007.
- [11] F. J. Ampudia-Blasco, B. Hasbum, and R. Carmena, "A new case of lipotrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications?" *Diabetes Care*, vol. 26, no. 3, pp. 953-954, 2003.

- [12] P. M. Holterhus, R. Odendahl, et al., "Classification of distinct base line insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy," *Diabetes Care*, vol. 30, no. 3, pp. 568-573, 2007.
- [13] D. M. Maahs, L. A. Horton, et al., "The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 12, no. S1, pp. S-59-S-65, 2010.
- [14] S. Girardot, P. Jacquemier, F. Mousin, et al., "All InsulinPumps Are Not Equivalent : A Bench Test Assessment for Several Basal Rates," *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2020, doi: 10.1089/dia.2019.0486.
- [15] D. Deiss, P. Adolfsson, M. Alkemade-van Zomeren, et al. "Insulin Infusion Set Use: European Perspectives and Recommendations," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 18, no. 9, pp. 517-524, 2016, doi : 10.1089/dia.2016.0728.
- [16] H. Hanaire, V. Melki, and N. Puech, "Pompes à insuline externes et implantables dans le diabète de type 1 : bénéfiques et perspectives," *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 6, no. 6, pp. 477-483, 2012.
- [17] B. Soudan, C. Girardot, C. Fermon, E. Verlet, F. Pattou, et M. Vantighem, "Extreme subcutaneous insulin resistance: amisunderstood syndrome," *Diabetes&Metabolism*, vol. 29, no. 5, pp. 539-546, 2003.
- [18] A. Sola-Gazagnes, C. Vigeral, "Hospitalisation de jour en diabétologie : Evaluation des patients sous pompe à insuline externe," tiré des Expérience du service de diabétologie de l'Hôtel-Dieu à Paris, Décembre 2009.
- [19] E. Renard et al., "Insulin PumpTherapy," *Diabetes&Metabolism*, vol. 33, pp. 158-166, 2007.
- [20] La Fédération Française des Diabétiques, "La pompe à insuline : est-ce pour moi ?" Juillet 2021.
- [21] H. Hanaire, V. Melki, et N. Puech, "Pompes à insuline externes et implantables dans le diabète de type 1 : bénéfiques et perspectives," *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 6, no. 6, pp. 477-483, 2012.
- [22] Institut national d'excellence en santé et services sociaux, "Les pompes à insuline dans le traitement du diabète de type 1 : efficacité clinique, dimensions économiques et critères médicaux d'admissibilité au financement public : note informative," Québec, 2015.
- [23] J.-M. Borys, "Je m'informe sur les pompes à insuline," Le Site du Docteur Jean Michel BORYS. [En ligne]. Disponible : <https://jeanmichel-borys.docvitae.fr/les-traitements/je-minforme-sur-les-pompes-a-insuline>. [Consulté le : 30 Mai 2024].
- [24] PAI, "Technologie biomédicale," [En ligne]. Disponible : <https://technologie-biomedicale-22.websself.net/a-propos>. [Consulté le : 30 Mai 2024].

- [25] Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme HDP, "LES POMPES À INSULINE," 08/01/144OLD-2022.11.24Version2.7. [En ligne]. Disponible : https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/edm/LES_POMPES_A_INSULINE_2.7.pdf. [Consulté le : 4 juin 2024].
- [26]Diabete-Infos, "Omnipod DASH®, un système de gestion de l'insuline," [En ligne]. Disponible : <https://www.diabete-infos.com/omnipod-dash-un-systeme-de-gestion-de-linsuline>. [Consulté le : 4 Juin 2024].
- [27] F. Docvitae, "Je m'informe sur les pompes à insuline," [En ligne]. Disponible : <https://jeanmichel-borys.docvitae.fr/les-traitements/je-minforme-sur-les-pompes-a-insuline>. [Consulté le : 15-juin-2024].
- [28] B. W. Bequette, "Défis et progrès dans le développement d'un pancréas artificiel en boucle fermée," dans 2012 American Control Conference (ACC), IEEE, pp. 4065-4071, 2012.
- [29] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, and B. Kovatchev, "Diabetes: models, signals and control," IEEE Reviews in Biomedical Engineering, vol. 3, pp. 4-21, 2010.
- [30] N. P. Balakrishnan, G. P. Rangaiah, and L. Samavedham, "Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients," Industrial & Engineering Chemistry Research, vol. 50, no. 21, pp. 12041-12066, 2011.
- [31] S. A. Weinzimer, G. M. Steil, K. L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, and W. V. Tamborlane, "Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas," Diabetes Care, vol. 31, no. 5, pp. 934-939, 2008.
- [32] E. Atlas, R. Nimri, S. Miller, E. A. Grunberg, and M. Phillip, "MD-logic artificial pancreas system :a pilot study in adults with type 1 diabetes," Diabetes Care, vol. 33, no. 5, pp. 1072-1076, 2010.
- [33] K. Lunze, T. Singh, M. Walter, M. D. Brendel, and S. Leonhardt, "Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review," Biomedical Signal Processing and Control, vol. 8, no. 2, pp. 107-119, 2013.
- [34] C. C. Palerm, "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: a control systems perspective," Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 102, no. 2, pp. 130-137, 2011.
- [35] G. M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, and M. F. Saad, "Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes," Diabetes, vol. 55, no. 12, pp. 3344-3350, 2006.
- [36] M. D'Abbicco, N. Del Buono, P. Gena, M. Berardi, G. Calamita, and L. Lopez, "A model for the hepatic glucose metabolism based on Hill and step functions," Journal of Computational and Applied Mathematics, vol. 292, pp. 746-759, 2016.

- [37] R. Bergman, L. Phillips, and C. Cobelli, "Physiological evaluation of factors controlling glucose tolerance in man," *J. Clin. Invest.*, vol. 68, pp. 1456-1467, 1981.
- [38] J. Gabrielsson and D. Weiner, *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*, CRC Press, 2016.
- [39] R. S. Parker, F. J. Doyle, and N. A. Peppas, "A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 2, pp. 148-157, 1999.
- [40] C. Cobelli and G. Pacini, "Insulin secretion and hepatic extraction in humans by minimal modeling technique," *Methods in Enzymology*, vol. 168, pp. 289-319, 1988.

Chapitre IV

Conception et réalisation du
pancréas artificiel

Sommaire Chapitre IV

Introduction	113
I. Schéma bloc du fonctionnement de la boucle fermé.....	114
II. Conception du glucomètre	115
II.1. Schéma bloc du fonctionnement du glucomètre	115
II.2. Matériels Utilisés	115
II.2.1 Arduino Uno (Utilisation Initiale).....	115
II.2.2 Arduino Nano	117
II.2.3 Arduino Nano RF	118
II.2.4 Amplificateur TLC274.....	120
II.2.5 Module Bluetooth HC-06	121
II.2.6 Capteur de Glucose	122
II.2.7 LED RGB	124
II.2.8 Écran LCD	124
II.2.9 Batterie LiPo (Lithium Polymère) 3,7V 1000mAh.....	125
II.2.10 Module de Charge TP4056.....	126
II.2.11 Module de Conversion de Tension MT3608.....	127
II.2.12 Le module RTC DS3231	128
II.3. Présentation du Circuit du glucomètre	129
II.3.1 Description de chaque étage.....	129
II.3.1.1 Étude de l'Étage du Capteur	129
II.3.1.2 Étude de l'Étage d'Amplification	130
II.3.1.3 Étude de l'Étage d'Acquisition et de Traitement	132
II.3.1.4 Étude de l'Étage de Communication.....	134
II.3.1.5 Étude de l'Étage d'Alimentation.....	134
III. Conception de la pompe à insuline.....	136
III.1. Schéma bloc du fonctionnement de la pompe à insuline	136
III.2. Le matériel utilisé pour la réalisation	136
III.2.1 Arduino Mega 2560	136
III.2.2 Moteur pas à pas 28BYJ-48.....	137
III.2.3 Driver ULN2003A	139
III.2.4 Module nrf24l01	140

III.2.5	Écran OLED	141
III.2.6	Batterie 9V.....	142
III.2.7	Seringue	143
III.3.	Modélisation de la pompe à insuline	144
III.3.1	Mécanisme de base : Système crémaillère-pignon	144
III.4.	Calcul de la dose injectée et Modèle de contrôle : Algorithme de gestion des doses d'insuline	145
III.4.1	Calcul de la dose injectée	145
III.4.2	Modèle de contrôle : Algorithme de gestion des doses d'insuline.....	146
III.4.2.1	Modèle Pharmacocinétique (PK).....	146
III.4.2.2	Modèle Pharmacodynamique (PD)	146
IV.	Réalisation du glucomètre.....	147
IV.1.	La Carte Électronique	147
IV.1.1	Simulation sur Proteus	147
IV.1.1.1	Création du Schéma de Simulation	147
IV.1.1.2	Conversion Analogique-Numérique (ADC) et Principe de Fonctionnement.....	148
IV.1.1.3	Développement et Tests sur Plaque d'Essai de la Carte Électronique.....	148
IV.1.1.4	Évaluation des Capteurs de Glucose : Capteur Interstitiel et Capteur Ampérométrique	149
IV.1.1.5	Intégration du capteur dans le circuit	150
IV.2.	Les Tests d'Étalonnage	151
IV.2.1	Analyse des Résultats et Modélisation Mathématique	152
IV.3.	Optimisation du Système : Amélioration de la Plateforme Électronique et des Modules de Communication.....	153
IV.3.1	Remplacement de l'Arduino Uno par l'Arduino Nano et Calibration de la Tension.....	153
IV.3.1.1	Étapes de Calibration.....	154
IV.3.1.2	Graphe et Correction de Calibration.....	154
IV.3.2	Ajout des Modules de Communication : Bluetooth HC-06 et NRF24L01	156
IV.3.2.1	Module Bluetooth HC-06.....	156
IV.3.2.2	Module NRF24L01	156
IV.3.3	Remplacement de l'Arduino Nano par l'Arduino Nano RF	158
IV.4.	L'Alimentation.....	158
IV.5.	Conception et Réalisation du PCB	161

IV.6.	Tests de validation	162
IV.6.1	Comparaison avec un glucomètre homologué	162
IV.6.2	Résultats et discussion	164
V.	Réalisation de la pompe	165
V.1.	Conception 3D	165
V.2.	Modélisation 3d	166
V.3.	Rendus et Visualisations 3D	167
V.4.	Intégration des Composants et Câblage	169
V.4.1	Moteur Pas à Pas et Driver ULN2003AN	169
V.4.2	Module NRF24L01	170
V.4.3	Écran OLED 1.3 Pouces	170
V.4.4	Indicateurs Visuels et Boutons Poussoirs	171
V.4.5	Alimentation par Batterie 9V	172
V.4.6	Schéma Fonctionnel du Code de Gestion de la pompe a inuline	173
VI.	Développement du soft sous Android	173
VI.1.	Présentation l'Android.....	173
VI.2.	L'architecture de la plateforme Android	174
VI.3.	Les avantages d'Android.....	175
VI.4.	Le développement d'applications sous Android studio	176
VI.5.	Principe de fonctionnement de l'application « Diacontrol ».....	178
VI.5.1	Connexion sécurisée	179
VI.5.2	Connexion au glucomètre via Bluetooth	180
VI.5.3	Suivi des données de glycémie.....	180
VI.5.4	Alertes et notifications	181
VI.5.5	Interface utilisateur intuitive.....	181
VI.5.6	Test du fonctionnement de l'application	182
VII.	Assemblage du système complet et phase de tests	182
VII.1.	Tests d'intégration globale.....	182
VII.2.	Tests fonctionnels	183
	Conclusion	184
	Bibliographie	185

Introduction

Ce chapitre est consacré à la réalisation technique de notre projet de fin d'études, un Pancréas artificiel externe. Après avoir exploré diverses solutions à faible coût, nous avons choisi d'utiliser les cartes Arduino pour leur flexibilité et leur disponibilité.

L'Arduino Uno a été utilisé pour le prototypage initial, mais pour la version finale du projet, nous avons opté pour l'Arduino Nano. Ce choix a permis de miniaturiser le dispositif tout en conservant toutes les fonctionnalités requises. Le glucomètre, conçu avec l'Arduino Nano, mesure la glycémie et transmet les données via Bluetooth à une application Android que nous avons également développée. Cette application permet une lecture et une gestion faciles des données de glucose sur un smartphone.

En parallèle, les données de glycémie sont envoyées par radiofréquence à une pompe à insuline automatisée que nous avons conçue et réalisée. Cette pompe est actionnée par un moteur pas à pas contrôlé par l'Arduino Mega 2560, utilisant un système de pignon et crémaillère pour une administration précise de l'insuline.

Au cours du développement de ce projet, nous avons mis l'accent sur plusieurs aspects clés

- **Économie de la consommation énergétique** : Afin de maximiser l'autonomie des dispositifs et garantir une utilisation prolongée.
- **Miniaturisation du prototype** : Réduire la taille du dispositif pour le rendre plus pratique et facile à transporter.
- **Mobilité** : Assurer une utilisation facile et adaptable dans différents environnements.
- **Réduction des coûts de réalisation** : Sélectionner des composants économiques tout en maintenant une haute qualité et fonctionnalité.

Dans ce chapitre nous détaillerons les étapes de la réalisation de notre glucomètre connecté, ainsi que la conception et la réalisation de la pompe à insuline et de l'application mobile, en mettant en lumière les défis rencontrés et les solutions apportées pour répondre aux objectifs du projet.

I. Schéma bloc du fonctionnement de la boucle fermé

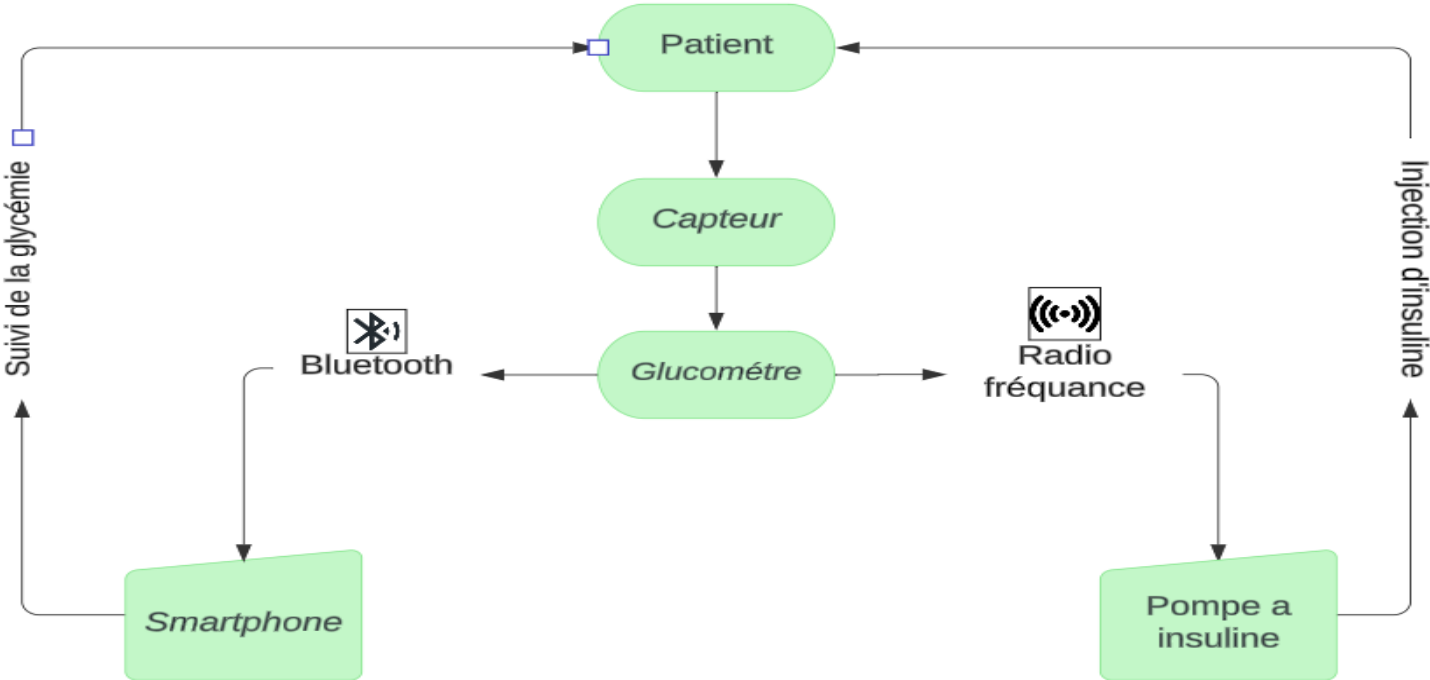


Figure IV. 1:Schéma bloc du fonctionnement de notre prototype

II. Conception du glucomètre

II.1. Schéma bloc du fonctionnement du glucomètre

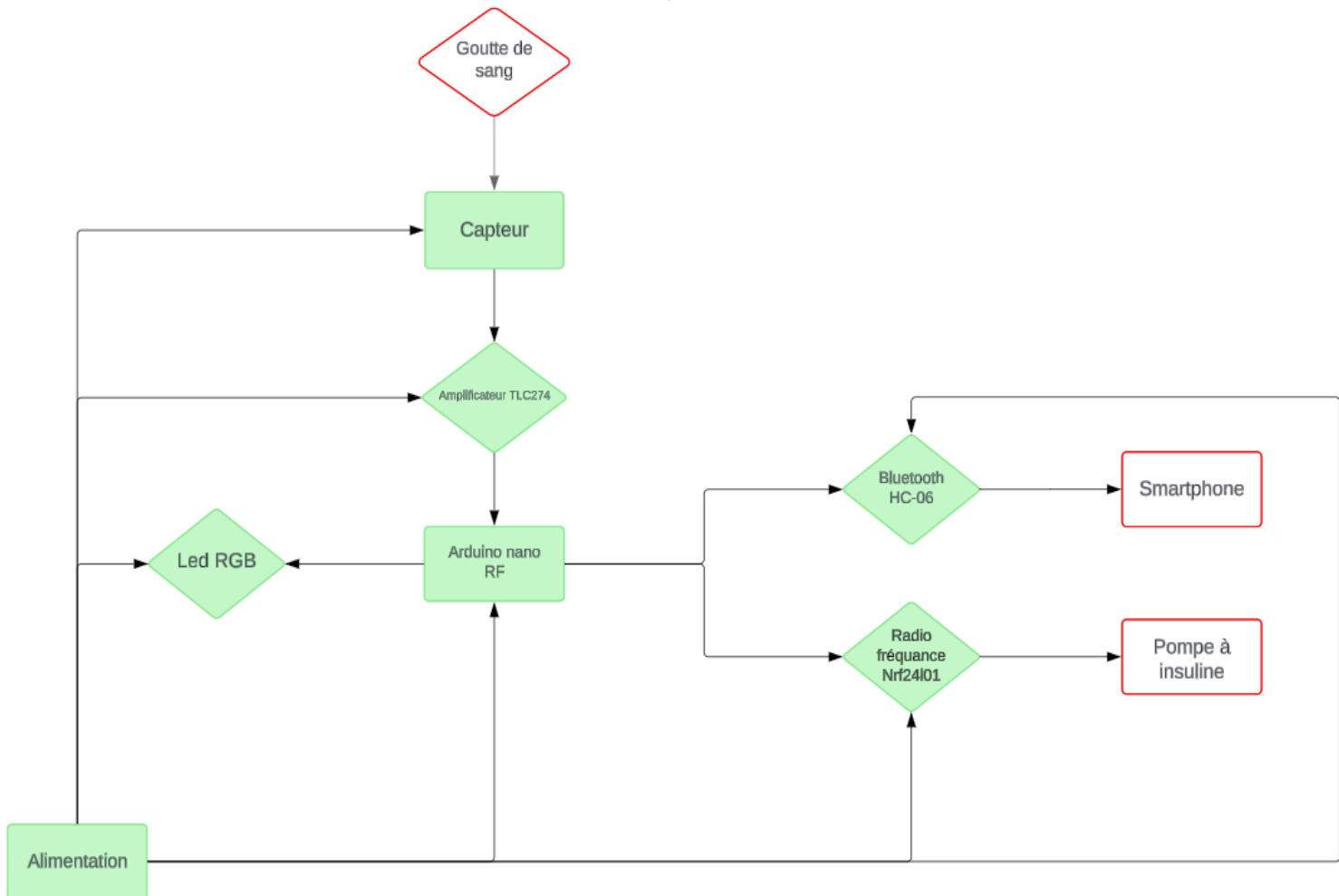


Figure IV. 2:Schéma bloc du Glucomètre

II.2. Matériels Utilisés

II.2.1 Arduino Uno (Utilisation Initiale)

Dans les premières phases de développement du glucomètre, nous avons opté pour l'utilisation de l'Arduino Uno par rapport à sa simplicité d'utilisation et sa large compatibilité avec divers modules et capteurs. L'Arduino Uno, basé sur l'ATmega328P, est un microcontrôleur populaire pour les prototypes et les projets d'initiation.

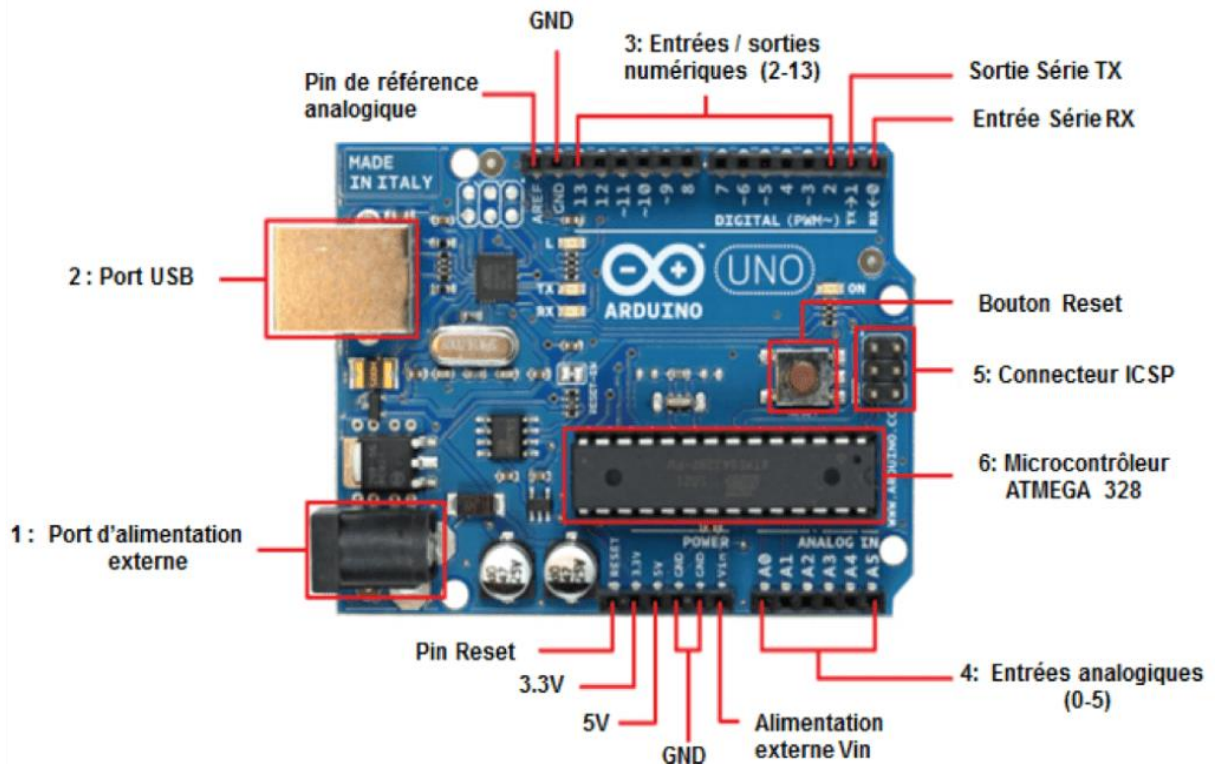


Figure IV. 3: Composants de l'Arduino UNO

- **Caractéristiques principales :**

- Tension de fonctionnement : 5V
- Tension d'alimentation (via USB) : 5V
- Tension d'alimentation (via broche Vin) : 7-12V
- Broches d'E/S numériques : 14 (dont 6 peuvent être utilisées en PWM)
- Broches PWM : 6
- Broches d'entrée analogique : 6
- Courant maximum par broche I/O : 40 mA
- Mémoire flash : 32 KB (0.5 KB utilisés par le boot loader)
- Mémoire SRAM : 2 KB
- Mémoire EEPROM : 1 KB
- Fréquence d'horloge : 16 MHz
- Interface USB : Mini-B
- Dimensions : 68 mm x 53 mm
- Poids : Environ 25 g

Bien que l'Arduino Uno ait été utile pour les tests et les premiers prototypes, sa taille relativement grande et son encombrement ne convenaient pas pour la version finale du glucomètre, où la miniaturisation était un objectif clé. C'est pourquoi nous avons remplacé l'Arduino Uno par l'Arduino Nano, plus compact, tout en conservant les mêmes fonctionnalités essentielles.[1]

II.2.2 Arduino Nano

Nous avons choisi L'Arduino Nano pour remplacer l'Arduino Uno afin de miniaturiser le système. Cette transition nous a permis d'intégrer le glucomètre dans un espace plus réduit, tout en maintenant les capacités de traitement et de communication requises.[1]

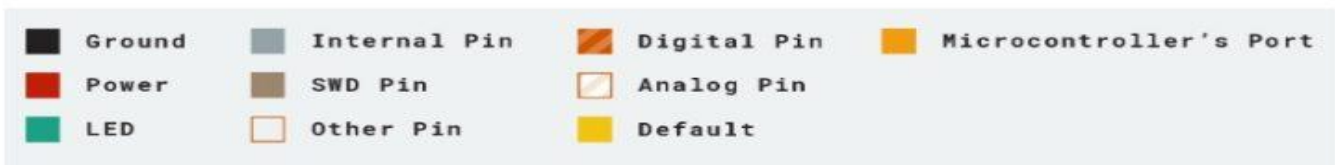
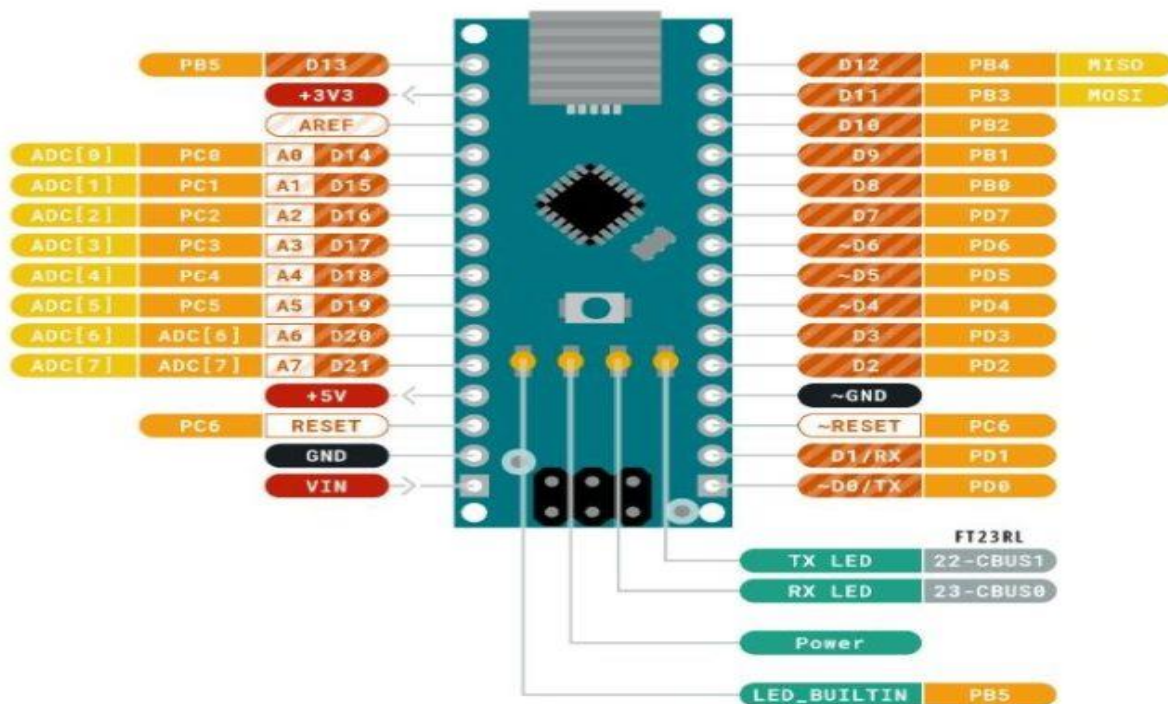


Figure IV. 4:Arduino nano

- **Caractéristiques principales :**
 - Microcontrôleur : ATmega328
 - Tension de fonctionnement : 5V
 - Tension d'alimentation (via USB) : 5V
 - Tension d'alimentation (via broche Vin) : 7-12V
 - Broches d'E/S numériques : 14 (dont 6 peuvent être utilisées en PWM)
 - Broches PWM : 6
 - Broches d'entrée analogique : 8
 - Courant maximum par broche I/O : 40 mA
 - Mémoire flash : 32 KB (0.5 KB utilisés par le boot loader)
 - Mémoire SRAM : 2 KB
 - Mémoire EEPROM : 1 KB
 - Fréquence d'horloge : 16 MHz
 - Interface USB : Mini-B
 - Dimensions : 18 mm x 45 mm
 - Poids : Environ 7 g.

II.2.3 Arduino Nano RF

Après avoir expérimenté avec l'Arduino Nano, nous avons décidé de la remplacer par l'Arduino Nano RF pour la version finale du prototype. Cette carte offre les mêmes avantages de taille compacte et de puissance que l'Arduino Nano, mais avec une fonctionnalité supplémentaire cruciale : un module RF intégré. Cela nous a permis d'optimiser la conception en éliminant la nécessité d'ajouter un module RF externe, tout en améliorant la fiabilité et la stabilité des communications sans fil.

L'Arduino Nano RF est équipée d'un microcontrôleur ATmega328P, 14 broches numériques d'entrée/sortie, et un module RF intégré. Cette intégration directe du module RF permet une communication plus efficace, et réduit l'encombrement du circuit. Le choix de cette carte a été essentiel pour la miniaturisation du prototype et pour garantir une transmission de données fiable entre le glucomètre et la pompe à insuline automatisée.

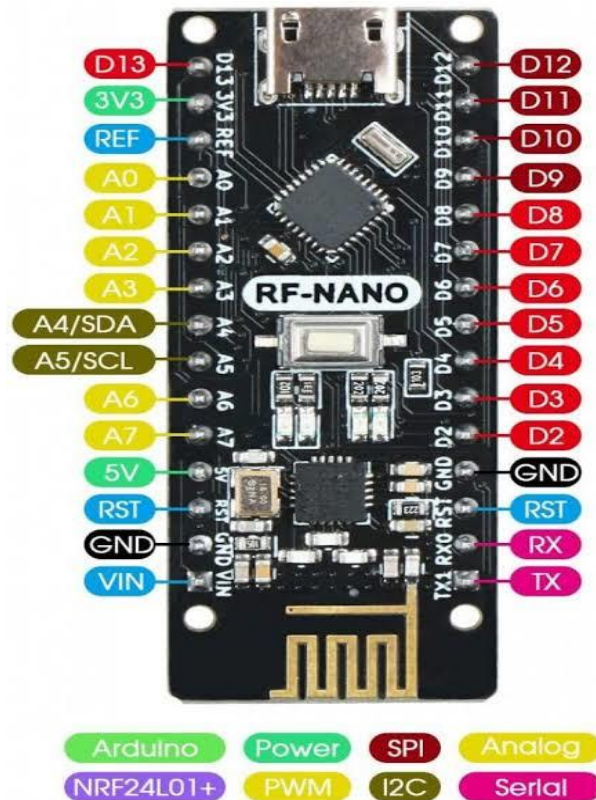


Figure IV. 5: Arduino Nano Rf

Caractéristiques spécifiques à l'Arduino Nano RF

- **Module RF intégré** : L'Arduino Nano RF intègre un module radiofréquence Nrf24l01, ce qui permet des communications sans fil directement depuis la carte sans nécessiter de module externe.
- **Antenne intégrée** : Le module RF possède une antenne intégrée ou connectée via une antenne externe selon le modèle, permettant des communications à courte ou moyenne portée.
- **Fréquence de communication** : est de 2.4 GHz, qui fait partie de la bande ISM (Industrial, Scientific, and Medical). Les bandes ISM sont des fréquences radio réservées par la réglementation internationale pour l'utilisation dans les domaines industriels, scientifiques et médicaux, sans nécessiter de licence
- **Compatibilité RF** : Compatible avec d'autres dispositifs RF pour des applications comme la communication entre capteurs, l'Internet des objets (IoT), ou le contrôle à distance. [1]

II.2.4 Amplificateur TLC274

L'amplificateur TLC274 est un amplificateur opérationnel CMOS (Complementary Metal-Oxide-Semi conductor) à quatre canaux, très utilisé dans les applications nécessitant une faible consommation d'énergie et une précision élevée. Nous l'avons choisi pour ce projet en raison de ses performances en termes de faible courant de polarisation et de tension de décalage, ce qui est crucial pour des mesures précises du signal provenant du capteur de glucose.

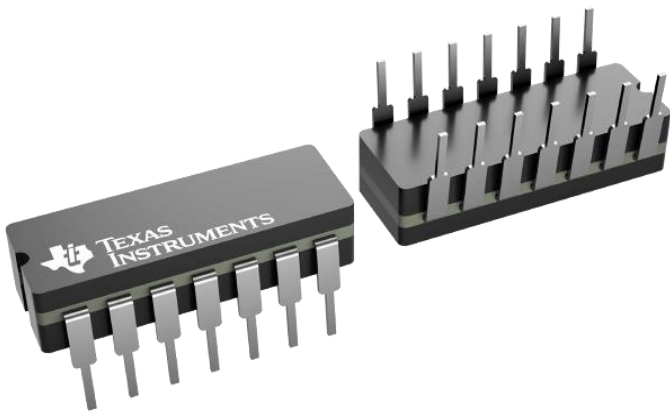


Figure IV. 7: Amplificateur TLC274

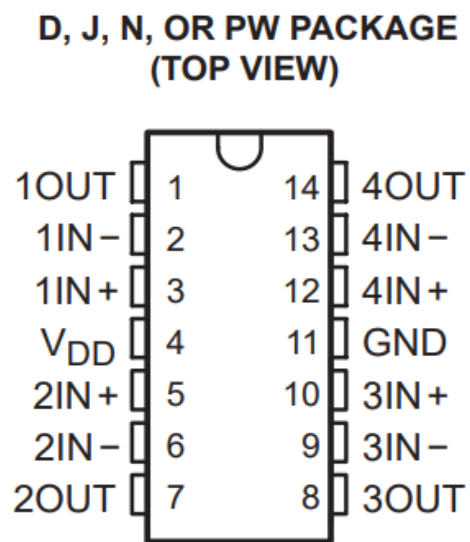


Figure IV. 6: Schéma représentatif de l'Amplificateur TLC274

- **Caractéristiques principales :**

- Type de composant : Amplificateur opérationnel CMOS quad (quatre canaux)
- Tension d'alimentation : 3V à 16V (unipolaire) ou $\pm 1.5V$ à $\pm 8V$ (bipolaire)
- Courant de polarisation d'entrée : 1 pA (typique), idéal pour les capteurs hauts impédance
- Tension de décalage d'entrée : 2 mV (typique)
- Plage de tension d'entrée commune : 0V à $V_{cc} - 1.5V$ (unipolaire), symétrique pour les alimentations bipolaires
- Bande passante en boucle ouverte : 1.7 MHz (typique)
- Taux de balayage : 3.6 V/ μs (typique), permettant de suivre rapidement les changements de signal

- Courant de repos : 200 μA par canal (typique), faible consommation pour les systèmes alimentés par batterie
- Température de fonctionnement : -40°C à $+85^{\circ}\text{C}$
- Format du boîtier : Disponible en boîtier SOIC et PDIP pour une intégration facile dans les circuits. [2]

II.2.5 Module Bluetooth HC-06

Le Bluetooth est un standard de communication sans fil permettant l'échange bidirectionnel de données à courte distance en utilisant des ondes radio dans la bande UHF (Ultra Haute Fréquence). Le module Bluetooth HC-06, largement utilisé pour les projets de microcontrôleurs tels que l'Arduino Uno, permet d'ajouter une connectivité Bluetooth à ces dispositifs. Ce module communique avec le microcontrôleur via une interface série TTL, ce qui facilite son intégration dans divers projets électroniques.

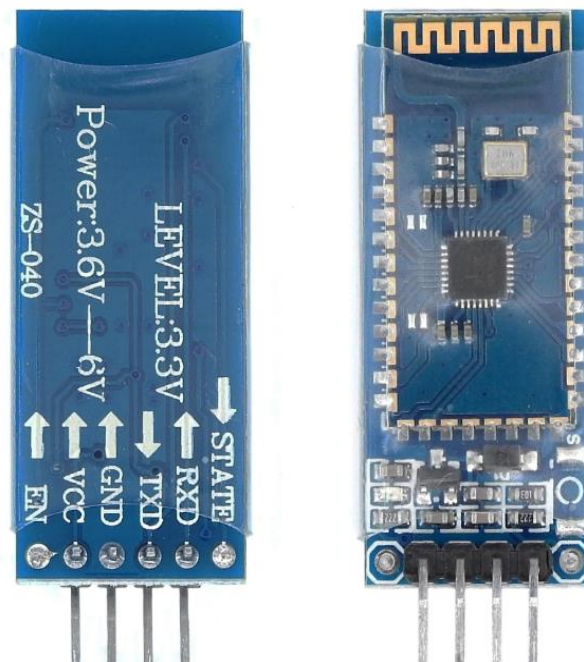


Figure IV. 8: Module HC-06.

- **Caractéristiques principales :**
 - Tension d'alimentation : 3.3V à 5V
 - Distance de communication : Jusqu'à 10 mètres
 - Vitesse de transmission : 9600 bps par défaut, mais configurable jusqu'à 1382400 bps
 - Mode de fonctionnement : Esclave uniquement
 - Capacité de connexion : Peut se connecter à d'autres appareils Bluetooth tels que des smartphones, des ordinateurs ou d'autres modules Bluetooth [3]

II.2.6 Capteur de Glucose

Le capteur de glucose est un élément clé du système, permettant de mesurer les concentrations de glucose dans le sang ou les fluides interstitiels.

- **Capteur de Glucose Interstitiel :** Le capteur de glucose Enlite™ est un dispositif de surveillance continue du glucose (CGM) développé par Medtronic. Il utilise un filament mince et flexible inséré sous la peau pour mesurer les niveaux de glucose dans le liquide interstitiel. Ce filament est doté d'une enzyme, la glucose oxydase, qui réagit avec le glucose pour produire un signal électrique proportionnel à la concentration de glucose il a une durée de vie d'environ 6 jours avant de nécessiter un remplacement. Sa conception compacte et sa faible taille permettent un port confortable, et il est capable de détecter rapidement les variations glycémiques



Figure IV. 9:Capteur de glucose interstitiel

Initialement envisagé, le capteur de glucose Enlite™ a été utilisé dans le prototype malgré certaines limitations. Sa compatibilité avec les systèmes Medtronic reste une contrainte majeure. Nous avons rencontré des difficultés lors de la calibration, car les solutions de glucose disponibles sont conçues pour imiter le sang, tandis que le capteur interstitiel mesure la glycémie au niveau du liquide interstitiel. En conséquence, le capteur ne reconnaît pas correctement les valeurs du sang, rendant la calibration difficile et limitant la précision des mesures.

Pour pallier ces problèmes, nous avons opté pour un capteur ampérométrique, plus adapté à notre besoin de précision et de personnalisation. Ce capteur, avec une réponse directe aux variations de glucose, a permis une meilleure adéquation avec notre système de mesure et une calibration plus fiable.

- **Capteur Ampérométrique :** Le capteur ampérométrique de glucose est constitué de deux éléments principaux : une bandelette de test et un connecteur. La bandelette, dotée d'une enzyme telle que la glucose oxydase et d'une électrode, catalyse une réaction électrochimique avec le glucose présent dans un échantillon de sang, générant un courant électrique proportionnel à la concentration de glucose. Ce signal est ensuite transmis au dispositif de mesure via le connecteur, permettant une lecture précise du niveau de glucose.

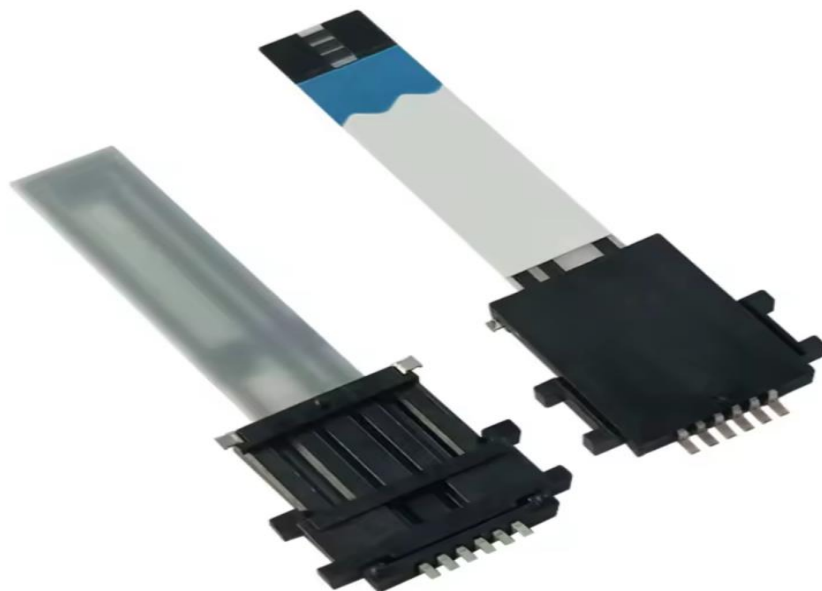


Figure IV. 10: Capteur ampérométrique

Lors de notre réalisation, nous avons opté pour ce capteur en raison de son coût inférieur, de sa flexibilité d'intégration et de son accès direct aux données brutes.

II.2.7 LED RGB

Nous avons utilisé La LED RGB (Rouge, Vert, Bleu) pour fournir une indication visuelle du fonctionnement de notre prototype.



Figure IV. 11:LED RGB

II.2.8 Écran LCD

Au début du développement du glucomètre, nous avons utilisé un écran LCD pour afficher les valeurs de glucose mesurées par le capteur. Cet affichage local a facilité les tests et la visualisation directe des données pendant le développement.

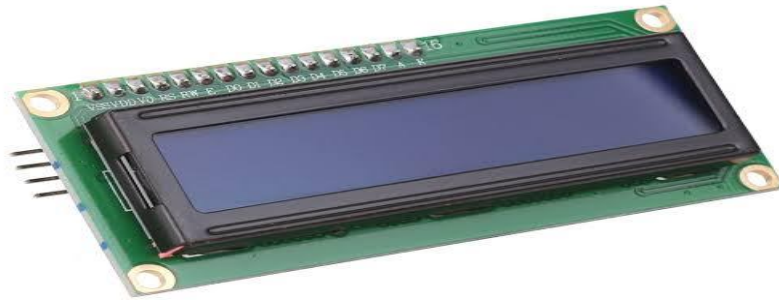


Figure IV. 12: Ecran LCD

- **Caractéristiques principales :**
 - Type d'écran : Écran LCD 16x2 (16 caractères x 2 lignes)
 - Type de rétroéclairage : Rétroéclairage LED (souvent bleu ou blanc)
 - Type de contrôleur : HD44780 ou compatible (contrôleur LCD standard)
 - Interface de communication : Interface parallèle (broches de données et de contrôle)
 - Tension d'alimentation : 5V
 - Dimensions : Environ 80 mm x 36 mm
 - Température de fonctionnement : -20°C à +70°C
 - Contrôle de luminosité : Réglable via un potentiomètre externe [4]

II.2.9 Batterie LiPo (Lithium Polymère) 3,7V 1000mAh

La batterie LiPo est une batterie rechargeable qui utilise des électrolytes en polymère pour stocker l'énergie. Elle est connue pour sa légèreté et sa capacité à fournir une grande densité d'énergie, ce qui en fait un choix populaire pour les projets électroniques et les applications nécessitant une haute capacité dans un format compact.

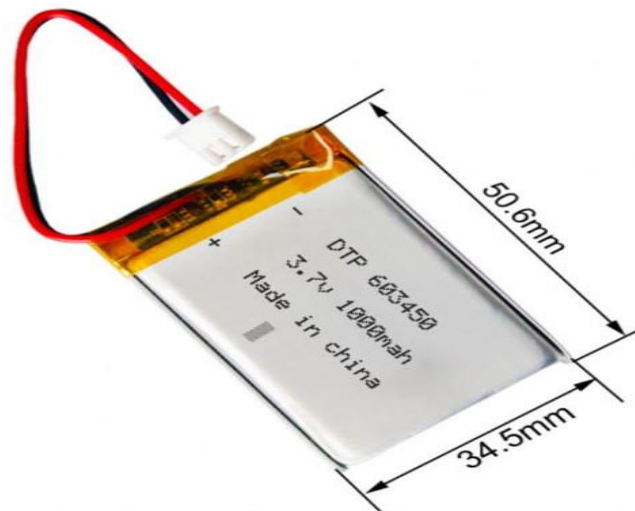


Figure IV. 13: Batterie LiPo (Lithium Polymère) 3 ;7V 1000mAh

- **Caractéristiques principales :**

- Tension nominale : 3,7V
- Capacité : 1000mAh (milliampères-heure)
- Type : Lithium polymère
- Poids : Léger et compact
- Durée de vie : Longue durée avec un bon entretien
- Décharge maximale : Varie selon le modèle, généralement autour de 1C à 2C [5]

II.2.10 Module de Charge TP4056

Le module TP4056 est un régulateur de charge dédié à la gestion de la charge des batteries LiPo. Il assure la sécurité de la charge en régulant le courant et en protégeant contre les surcharges et les décharges profondes. Il est souvent utilisé dans les circuits pour recharger efficacement les batteries LiPo.

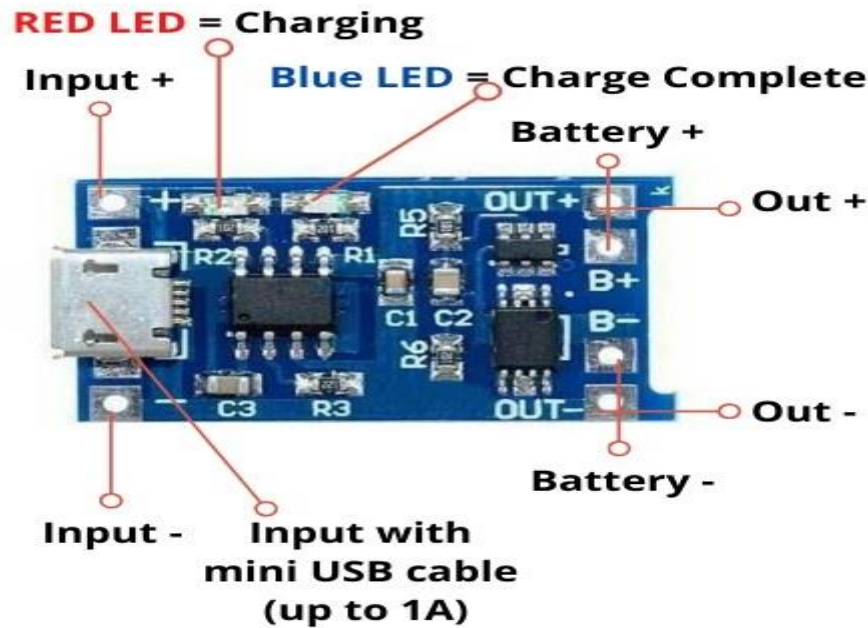


Figure IV. 14:Module TP4056

- **Caractéristiques principales :**
 - Entrée : 4,5V à 5,5V (USB ou autre source)
 - Courant de charge maximal : Jusqu'à 1A (défini par la résistance externe)
 - Tension de charge : $4,2V \pm 1\%$
 - Protection : Contre les surcharges, les décharges profondes et les courts-circuits
 - Indicateur LED : Pour montrer l'état de charge (chargement, pleine charge) [6]

II.2.11 Module de Conversion de Tension MT3608

Le module MT3608 est un convertisseur de tension à élévation (boost Converter) qui augmente une tension d'entrée plus basse à une tension de sortie plus élevée. Ce module est utilisé pour fournir une tension stable et plus élevée nécessaire pour les circuits électroniques, notamment lorsque la source d'alimentation est une batterie à faible tension.

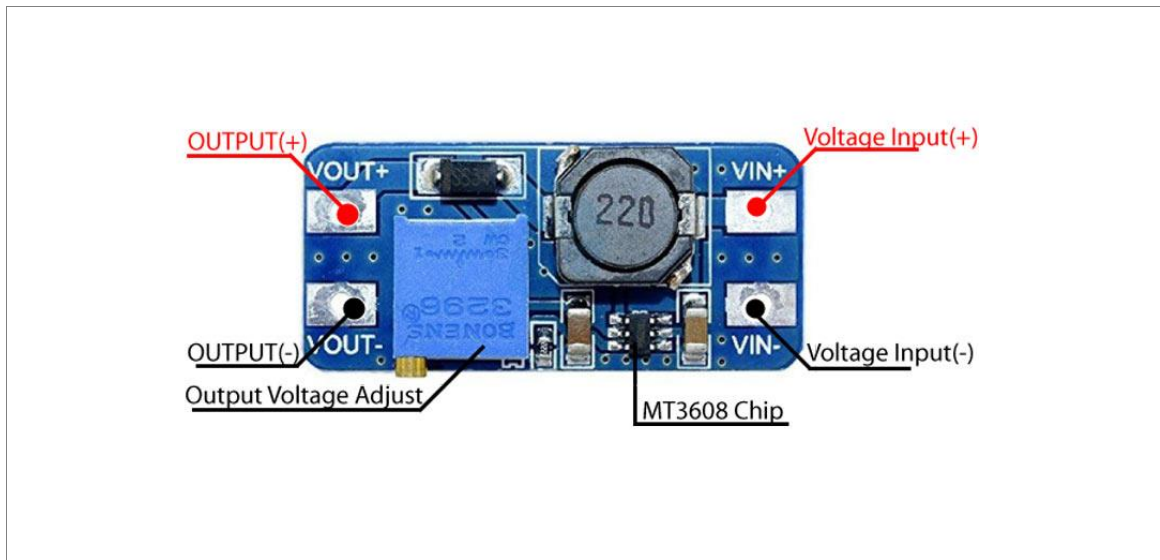


Figure IV. 15: Module de conversion de tension MT3608

- **Caractéristiques principales :**

- Entrée : 2V à 24V (typique pour une batterie LiPo)
- Sortie : 5V à 28V (ajustable via un potentiomètre)
- Courant de sortie maximal : 2A
- Efficacité : Environ 90%
- Tension de sortie : Régulée et stable, ajustable pour répondre aux besoins spécifiques des composants [7]

II.2.12 Le module RTC DS3231

Le DS3231 est une horloge temps réel (RTC) basée sur un oscillateur à quartz haute précision, conçue pour fournir des informations de date et d'heure avec une très haute précision.

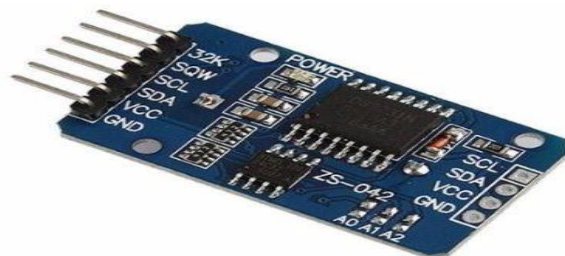


Figure IV. 16 : Module RTC ds3231

- **Caractéristiques principales :**

- Précision : Le DS3231 est connu pour sa haute précision, avec une dérive typique de seulement ± 2 minutes par an, grâce à son oscillateur à cristal compensé en température (TCXO).
- Interface : Il communique avec les microcontrôleurs via une interface I2C (Inter-Integrated Circuit), utilisant les broches SDA (Serial Data) et SCL (Serial Clock).
- Alimentation : Fonctionne généralement avec une alimentation de 3,3V à 5V. Il intègre une batterie de secours (pile CR2032) qui permet de maintenir l'heure même en cas de coupure de courant. [8]

II.3. Présentation du Circuit du glucomètre

II.3.1 Description de chaque étage

II.3.1.1 Étude de l'Étage du Capteur

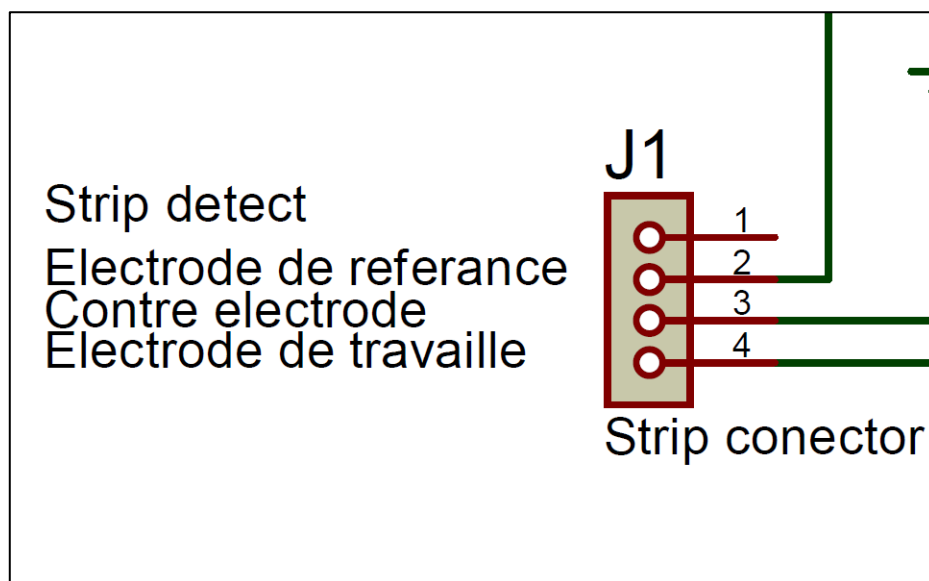


Figure IV. 17: Etage du capteur sous Proteus

L'étage du capteur est le cœur du système de mesure de glucose. Il est constitué principalement d'un capteur ampérométrique qui exploite les propriétés électrochimiques de la bandelette de test de glucose pour détecter la concentration en glucose dans le sang.

a. Principe de Fonctionnement

Lorsque le sang est déposé sur la bandelette, une réaction enzymatique se produit au niveau des électrodes. Cette réaction génère un courant électrique proportionnel à la concentration de glucose qui est transporté via l'électrode de travail de la bandelette. Les électrodes présentes dans le capteur sont :

- **Électrode de travail** : Où se déroule la réaction d'oxydation du glucose.
- **Électrode de référence** : Qui fournit un potentiel stable pour assurer une mesure précise.
- **Contre électrode** : Utilisée pour compléter le circuit électrique et maintenir la stabilité du système.

Le courant généré par la réaction électrochimique est très faible et nécessite une amplification et une conversion en tension avant d'être traité par l'Arduino. C'est le rôle de l'étage d'amplification.

II.3.1.2 Étude de l'Étage d'Amplification

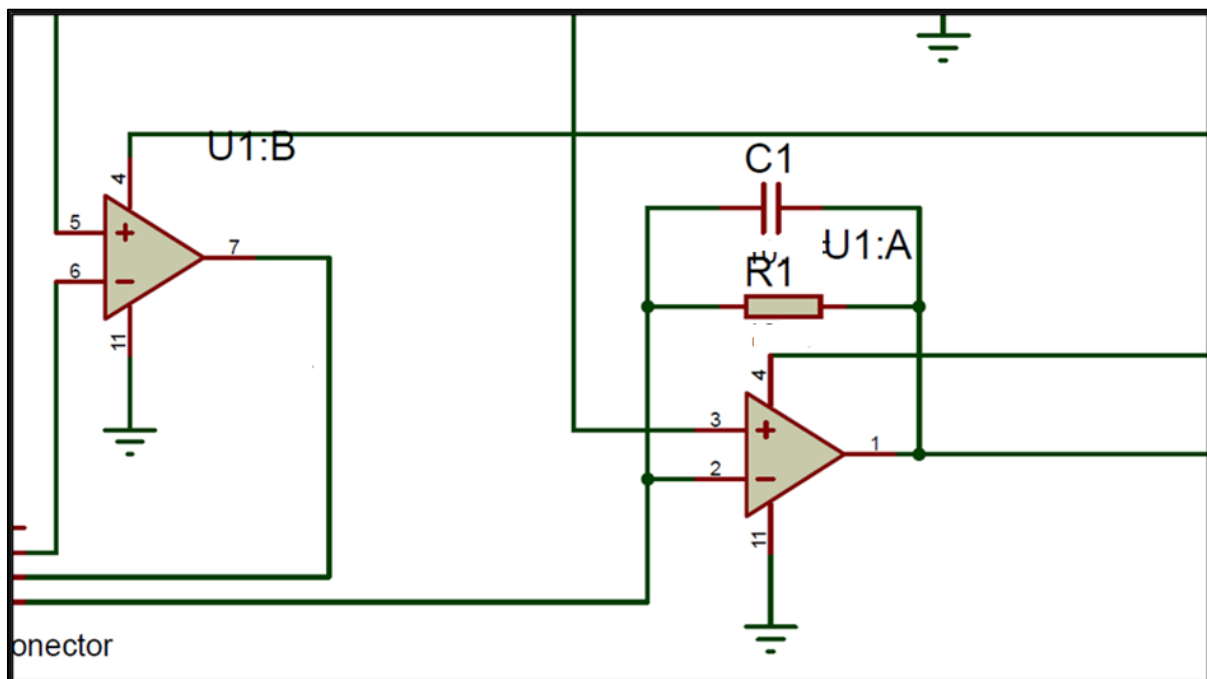


Figure IV. 18: Etage d'amplification sous Proteus

L'étage d'amplification est crucial pour convertir le faible courant issu du capteur en une tension proportionnelle, exploitable par le microcontrôleur. Cet étage est constitué de deux amplificateurs opérationnels (AOP) TLC274, chacun ayant une fonction spécifique :

a. Premier Amplificateur (U1 : A)

Un amplificateur trans-impédance (TIA) est un dispositif électronique essentiel pour convertir des signaux de courant en tensions, souvent mis en œuvre à l'aide d'un amplificateur opérationnel (op-AMP). Ce type d'amplificateur est particulièrement utile lorsque le capteur associé génère une réponse en courant qui est plus linéaire par rapport à la réponse en tension.

b. Deuxième Amplificateur (U1 : B)

Dans cette étape de conception, une tension de polarisation est générée pour assurer le bon fonctionnement du capteur de glycémie. Cette tension est essentielle pour le capteur, étant spécifique à chaque espèce chimique. Pour le capteur utilisé dans notre système, la tension de polarisation requise est d'environ -400 mV.

- **Diviseur de tension**

Pour établir cette tension de polarisation, nous avons utilisé un diviseur de tension composé de deux résistances de $1\text{K}\Omega$ chacune, connectées en série entre une source de 5V . Ce diviseur de tension permet de créer une tension de sortie de 2.5 V .

Cette tension de 2.5V est appliquée à l'entrée positive de l'amplificateur opérationnel. L'entrée négative de l'amplificateur est connectée à l'électrode de référence du capteur. L'amplificateur ajuste la tension pour obtenir la tension de polarisation requise de -400 mV, assurant ainsi la stabilité et la linéarité des mesures du capteur.

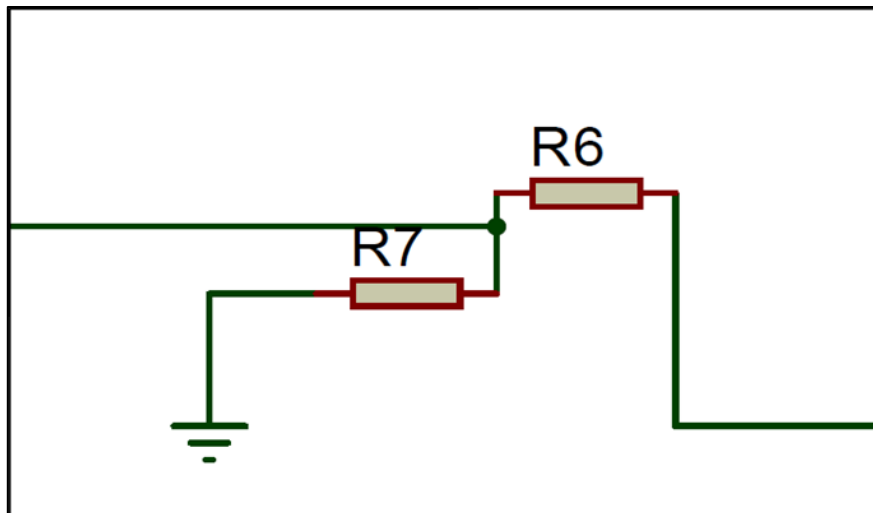


Figure IV. 19:Diviseur de tension

- **Importance de l'Étage d'Amplification**

L'étage d'amplification assure non seulement la conversion du courant en une tension mesurable, mais il stabilise également le signal pour éviter les interférences et les erreurs de mesure. Ce double rôle est essentiel pour obtenir des mesures précises et fiables, ce qui est crucial dans un glucomètre.

II.3.1.3 Étude de l'Étage d'Acquisition et de Traitement

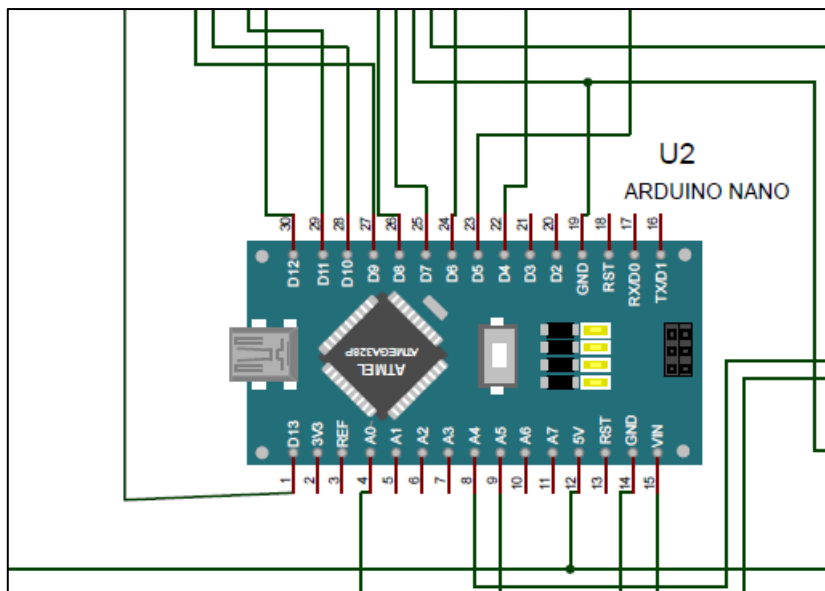


Figure IV. 20:Etage d'acquisition et de traitement sous Proteus

L'étage d'acquisition et de traitement repose sur un microcontrôleur ATmega328P Arduino Nano, qui joue un rôle central dans la gestion des données issues du capteur de glycémie. Il est responsable de l'acquisition des signaux analogiques en provenance de l'étage d'amplification, de leur conversion en valeurs numériques précises, ainsi que de leur traitement pour déterminer la concentration de glucose

a. Traitement du Signal

Le signal analogique issu de l'étage d'amplification est acquis par l'entrée analogique A0 de l'Arduino Nano. Ce signal est ensuite numérisé par le convertisseur analogique-numérique (CAN) intégré dans le microcontrôleur.

- **Equation :** La tension en sortie de l'étage d'amplification V_{amp} est convertie en une valeur numérique N par le CAN selon la relation suivante :

$$N = \left(\frac{V_{amp}}{V_{ref}} \right) \times 1023$$

- Où V_{ref} est la tension de référence du CAN (généralement 5V pour l'Arduino Nano).

Cette relation permet d'obtenir une valeur numérique proportionnelle à la tension mesurée, sur une échelle de 0 à 1023, correspondant à la plage de tension 0-5V.

b. Traitement Numérique

Une fois le signal analogique converti en numérique, un algorithme spécifique, intégré dans le microcontrôleur, calcule la concentration de glucose. Ce calcul s'appuie sur les données de calibration du capteur et les facteurs de conversion spécifiques au système. L'algorithme prend en compte les variations potentielles du signal pour fournir une mesure précise de la concentration de glucose dans le sang, essentielle pour une interprétation médicale fiable.

c. Communication des Résultats

Enfin, les résultats des calculs sont transmis à d'autres composants du système. Cela peut inclure l'affichage des données sur un écran LCD, ou l'envoi des informations via un module

de communication, tel qu'un module Bluetooth ou NRF24L01, à un appareil externe comme un smartphone ou une pompe à insuline.

II.3.1.4 Étude de l'Étage de Communication

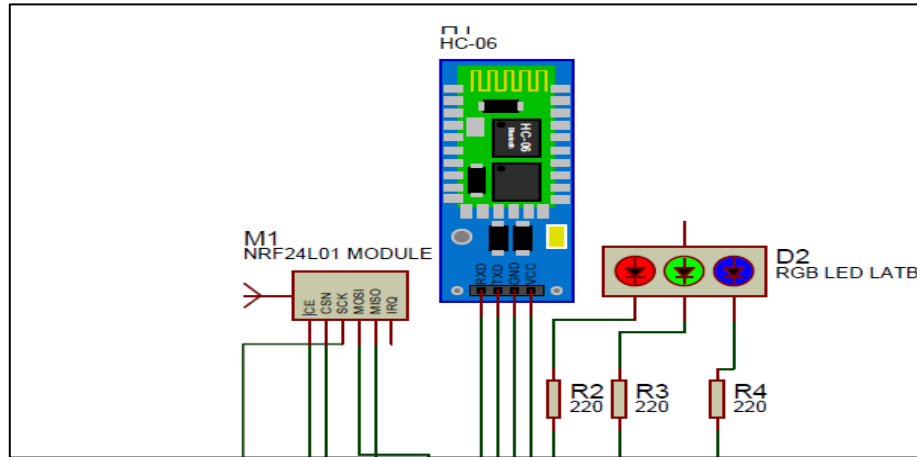


Figure IV. 21: Etage de communication sous Proteus

L'étage de communication est un composant essentiel de notre système, garantissant la transmission des données de glucose vers des appareils externes pour une surveillance continue et en temps réel. Cet étage repose sur deux modules de transmission distincts : le module Bluetooth HC-06 et le module radio NRF24L01. Chaque module joue un rôle spécifique, avec le HC-06 transmettant les données vers un smartphone, et le NRF24L01 communiquant avec une pompe à insuline, assurant ainsi une gestion complète et intégrée des niveaux de glucose.

II.3.1.5 Étude de l'Étage d'Alimentation

L'étage d'alimentation de notre système est conçu pour fournir une tension stable et appropriée à tous les composants électroniques, assurant ainsi le bon fonctionnement du circuit. Ce système repose sur une batterie LiPo de 3,7V et 1000mAh, reliée à un module de charge TP4056. Ce module assure la gestion de la charge de la batterie. Ensuite, la tension de 3,7V est élevée à 7V à l'aide d'un module de conversion de tension MT3608. Cette tension est nécessaire pour alimenter l'Arduino Nano ainsi que d'autres composants critiques du système, tels que les modules de communication et les capteurs.

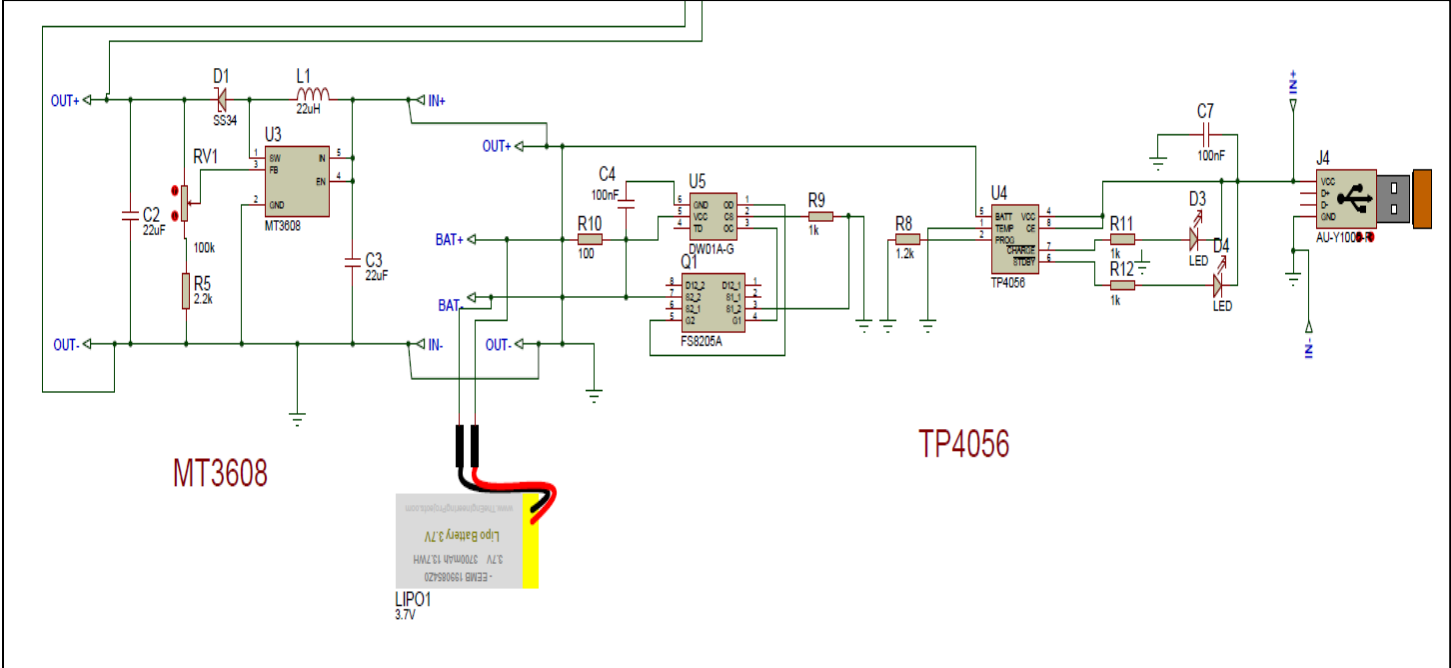


Figure IV. 22: Etage d'alimentation sous Proteus

III. Conception de la pompe à insuline

III.1. Schéma bloc du fonctionnement de la pompe à insuline

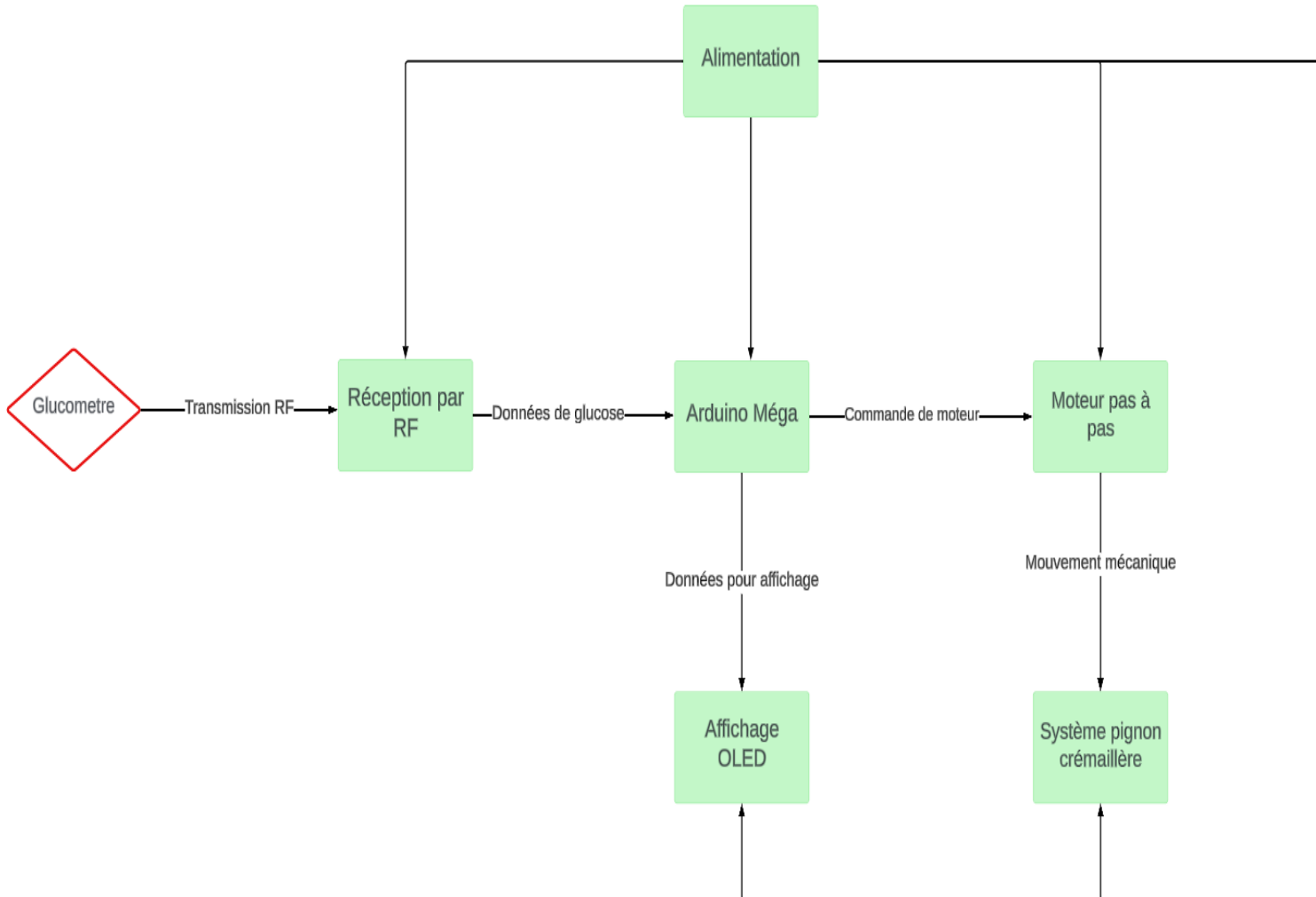


Figure IV. 23:Schéma bloc du fonctionnement de la pompe à insuline

III.2. Le matériel utilisé pour la réalisation

III.2.1 Arduino Mega 2560

L'Arduino Mega 2560 est une carte microcontrôleur basée sur le microcontrôleur ATmega2560. Nous l'avons utilisé pour gérer l'ensemble des opérations de la pompe à insuline, notamment le calcul des doses d'insuline, le contrôle du moteur pas à pas, et la communication avec d'autres composants.

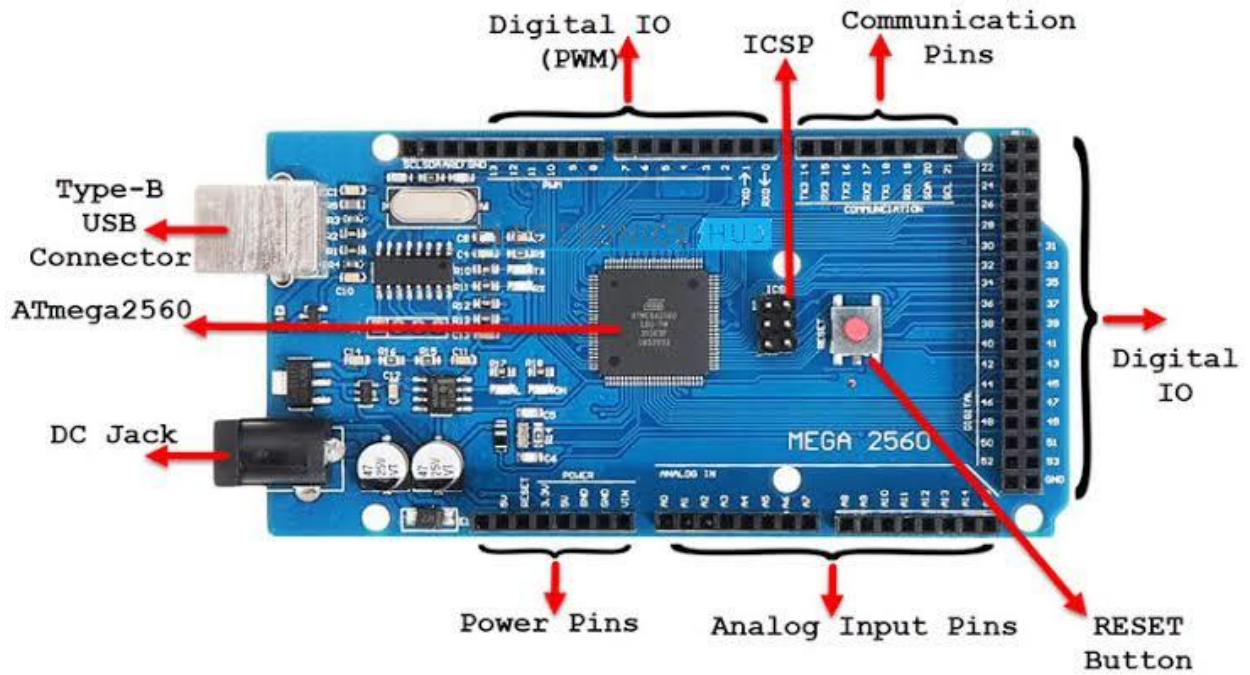


Figure IV. 24:Arduino Mega 2560

- **Caractéristiques principales :**

- Microcontrôleur : ATmega2560.
- Tension de fonctionnement : 5V.
- Nombre de broches numériques : 54, dont 15 peuvent être utilisées comme sorties PWM.
- Entrées analogiques : 16.
- Mémoire flash : 256 KB.
- Fréquence d'horloge : 16 MHz.
- Interfaces de communication : UART, I2C, SPI. [1]

III.2.2 Moteur pas à pas 28BYJ-48

Le moteur pas à pas 28BYJ-48 est un moteur à courant continu (DC) qui fonctionne en pas, ce qui signifie qu'il déplace son axe par petits incréments discrets. Il est généralement associé à un driver de moteur, tel que l'ULN2003, qui permet de le contrôler avec une précision élevée.

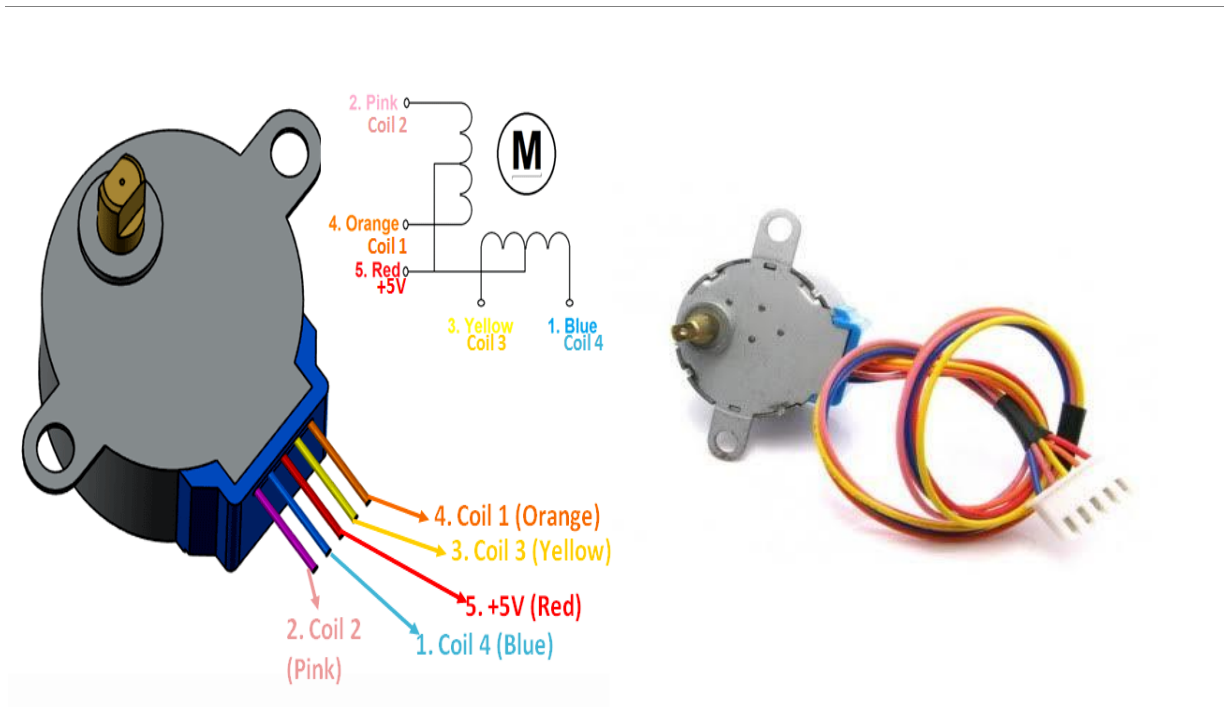


Figure IV. 25: Moteur pas à pas 28BYJ-48

- **Caractéristiques principales :**

- Type de moteur : Moteur pas à pas unipolaire à 4 fils.
- Angle de pas : $5,625^\circ$ par pas, ce qui donne un total de 64 pas par tour complet.
- Tension d'alimentation : Typiquement 5V (certains modèles peuvent fonctionner avec 12V).
- Courant par phase : Environ 300 mA.
- Nombre de phases : 4 phases.
- Couple : Environ 34 à 40 N·cm (Newton-centimètre), bien que cela puisse varier en fonction des conditions de fonctionnement.
- Dimensions : Environ 32 mm de diamètre et 27 mm de longueur.
- Poids : Environ 40 grammes.

Fonctionnement

Le moteur 28BYJ-48 utilise des enroulements électromagnétiques pour créer un champ magnétique rotatif, ce qui fait tourner le rotor du moteur pas à pas. En contrôlant l'alimentation des différentes bobines dans un ordre spécifique, on peut faire avancer le rotor par incréments très précis. Le moteur est souvent piloté par un driver comme le ULN2003 qui

permet de gérer les signaux nécessaires pour contrôler le moteur à partir d'une source telle qu'un Arduino.[9]

III.2.3 Driver ULN2003A

Le ULN2003A est un relais de transistor à courant élevé et à haute tension. Il est composé de sept transistors NPN Darlington configurés en parallèle, permettant de piloter des charges inductives telles que des moteurs pas à pas, des relais, et des lampes à courant élevé. Ce circuit intégré est couramment utilisé pour contrôler des moteurs pas à pas comme le 28BYJ-48, en fournissant l'amplification nécessaire pour faire fonctionner le moteur avec des signaux logiques.

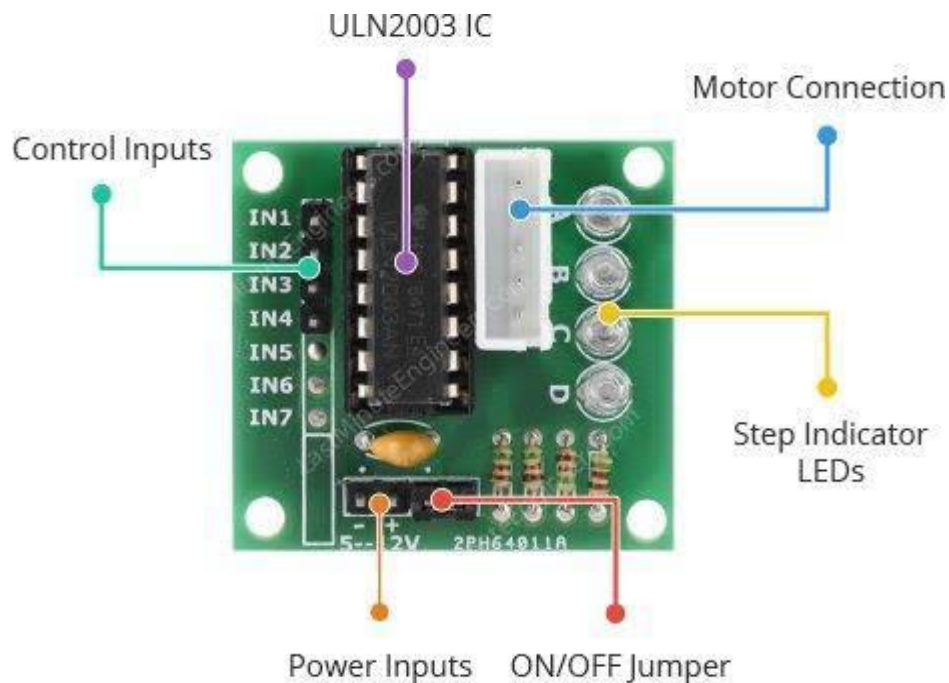


Figure IV. 26:Driver ULN2003A

- **Caractéristiques principales :**
 - Nombre de canaux : 7 canaux (chaque canal peut piloter une charge).
 - Type de transistor : Transistor Darlington NPN.
 - Tension maximale de collecteur à émetteur (V_{ce}) : 50V.
 - Courant maximal de collecteur (I_c) : 500 mA par canal.
 - Courant de sortie total : 2.5A maximum pour les 7 canaux combinés.
 - Tension d'alimentation : Fonctionne avec une tension d'alimentation jusqu'à 50V pour les charges.

- Diodes de roue libre intégrées : Chaque canal comprend une diode de roue libre pour protéger le circuit des pics de tension générés par les charges inductives, comme les moteurs.
- Type de boîtier : DIP-16 (Dual In-line Package à 16 broches).
- Température de fonctionnement : Typiquement de -40°C à $+85^{\circ}\text{C}$. [9]

III.2.4 Module nrf24l01

Le NRF24L01 est un module de transceiver (émetteur-récepteur) qui fonctionne dans la bande de fréquence de 2,4 GHz. Il est souvent utilisé dans des projets électroniques pour établir des communications sans fil entre dispositifs, comme les Arduino, les Raspberry Pi, ou d'autres microcontrôleurs. Ce module est basé sur le circuit intégré Nordic Semi conductor nRF24L01, qui offre une solution économique et efficace pour la transmission de données à courte portée.

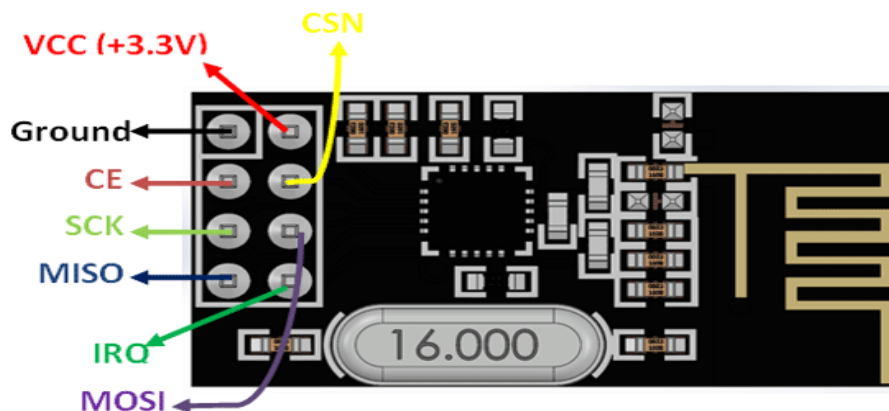


Figure IV. 27:Module nrf24l01

- **Caractéristiques principales :**

- Fréquence de fonctionnement : 2,4 GHz ISM (Industrial, Scientific, and Medical) bande.
- Vitesse de transmission : Jusqu'à 2 Mbps (mégabits par seconde).
- Portée : Typiquement 50 à 100 mètres en espace libre ; peut varier en fonction des obstacles et des interférences.

- Tension d'alimentation : 1,9V à 3,6V (5V non supporté).
- Interface : SPI (Serial Peripheral Interface) pour la communication avec le microcontrôleur.
- Canaux de communication : 125 canaux disponibles pour éviter les interférences.
- Modulation : GFSK (Gaussian Frequency Shift Keying) pour une communication efficace.
- Configuration : Le module est configurable via des registres SPI pour adapter la communication à différents besoins, tels que la puissance de transmission, le canal, et le taux de transmission.[10]

III.2.5 Écran OLED

L'écran OLED (Organic Light Emitting Diode) de 1,3 pouces est un écran à matrice de points qui utilise des diodes électroluminescentes organiques pour produire des images et du texte. Contrairement aux écrans LCD, les écrans OLED ne nécessitent pas de rétroéclairage, car chaque pixel émet sa propre lumière. Cela permet des noirs plus profonds, un contraste élevé et une consommation d'énergie plus faible.

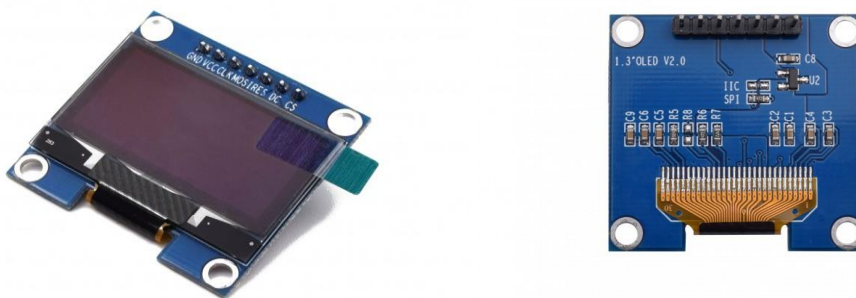


Figure IV. 28:Écran OLED

- **Caractéristiques principales :**
 - Taille de l'écran : 1,3 pouces en diagonale.
 - Résolution : Typiquement 128 x 64 pixels.
 - Type de panneau : OLED (Organic Light Emitting Diode).
 - Couleur : Noir et blanc ou couleur (certains modèles peuvent offrir des couleurs limitées).
 - Consommation d'énergie : Faible, car seuls les pixels allumés consomment de l'énergie.
 - Interface de communication :
 - I2C : Interface série utilisée pour la communication avec le microcontrôleur, nécessitant généralement deux broches (SDA et SCL).
 - SPI : Interface série alternative pour des taux de transfert de données plus élevés.
 - Alimentation : Généralement entre 3V et 5V, dépendant du modèle spécifique.[10]

III.2.6 Batterie 9V

Une batterie 9V est une source d'alimentation électrique compacte et rectangulaire, souvent utilisée dans des applications nécessitant une tension stable et fiable. Elle est couramment employée dans les appareils électroniques portables et les équipements de mesure



Figure IV. 29: Batterie 9V

Caractéristiques Principales :

- Type : Batterie rectangulaire avec des arêtes arrondies
- Tension nominale : 9 volts
- Chimie : Disponible en plusieurs types, y compris alcaline, lithium, nickel-cadmium (NiCd), nickel-hydrure métallique (NiMH), et lithium-ion
- Capacité : Varie selon la chimie, typiquement entre 400 mAh (carbone-zinc) et 1200 mAh (lithium)
- Dimensions : Environ 48,5 mm x 26,5 mm x 17,5 mm
- Connecteurs : Deux bornes (positive et négative) sur un des côtés, facilitant la connexion en série pour augmenter la tension.[11]

III.2.7 Seringue

La seringue de 5 ml est utilisée comme réservoir d'insuline dans le système. Elle stocke l'insuline qui sera administrée au patient selon les besoins. Le réservoir permet de contenir une quantité suffisante d'insuline pour plusieurs doses, facilitant ainsi la gestion du traitement en assurant une réserve prête à être injectée lorsque nécessaire.



Figure IV. 30:Seringue

III.3. Modélisation de la pompe à insuline

Dans cette section, nous allons détailler le fonctionnement mécanique et les principes physiques de la pompe à insuline. La modélisation permet de comprendre comment les différents composants interagissent pour garantir une administration précise d'insuline. En particulier, nous nous concentrerons sur le mécanisme de conversion de la rotation en mouvement linéaire, crucial pour délivrer l'insuline avec précision.

III.3.1 Mécanisme de base : Système crémaillère-pignon

Notre pompe utilise un système crémaillère-pignon pour convertir la rotation du moteur pas à pas en un mouvement linéaire, qui pousse le piston de la seringue. Ce mécanisme repose sur deux éléments principaux : le pignon, une roue dentée fixée au moteur, et la crémaillère, une barre dentée qui se déplace linéairement en fonction de la rotation du pignon.

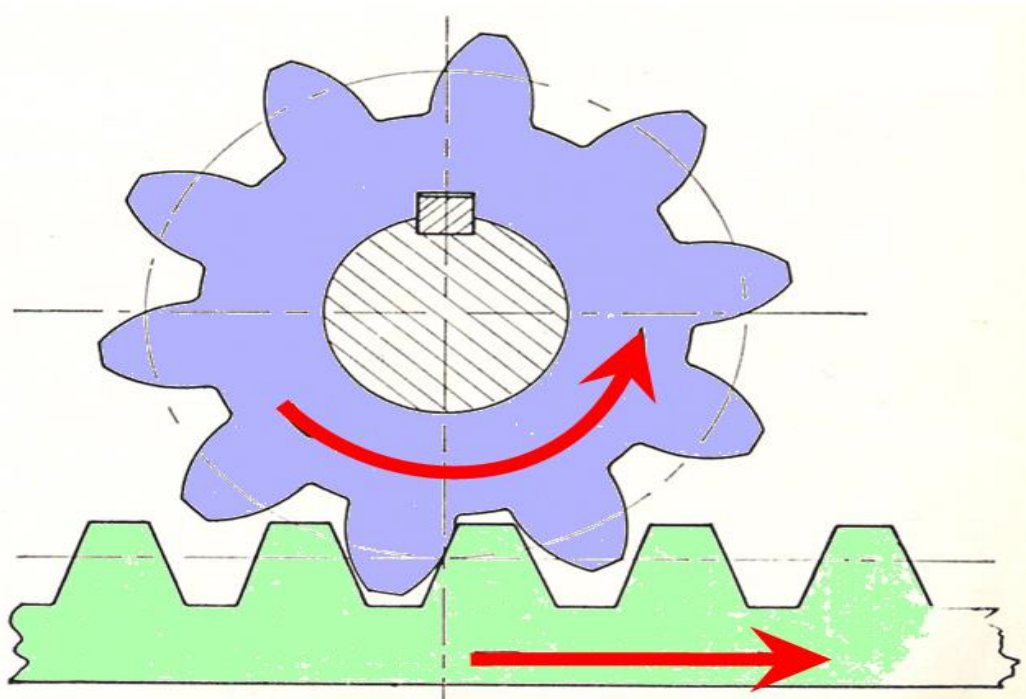


Figure IV. 31: Pignon et crémaillère

- **Pignon** : Le moteur pas à pas fait tourner ce pignon. À chaque rotation, la crémaillère se déplace d'une distance précise.

- **Crémaillère** : Connectée au piston de la seringue, la crémaillère permet de pousser l'insuline hors de la seringue en déplaçant le piston dans une direction linéaire. Ce mouvement est directement proportionnel au nombre de rotations du pignon.

Le mouvement du système crémaillère-pignon est principalement influencé par le diamètre du pignon et le pas de la crémaillère. Le diamètre du pignon détermine la distance parcourue par la crémaillère à chaque rotation complète du moteur : plus le diamètre est grand, plus le déplacement linéaire est important. Le pas de la crémaillère correspond à la distance que celle-ci parcourt pour un tour complet du pignon, assurant une conversion précise du mouvement rotatif en déplacement linéaire.

III.4. Calcul de la dose injectée et Modèle de contrôle : Algorithme de gestion des doses d'insuline

III.4.1 Calcul de la dose injectée

Le calcul de la dose d'insuline injectée est une étape cruciale dans la gestion du diabète, car il permet de réguler la glycémie du patient en fonction des besoins réels. Dans notre système, ce calcul repose sur plusieurs facteurs :

- **Taux de glucose mesuré** : Le taux de glucose dans le sang est mesuré en temps réel via un glucomètre et envoyé au système par un module RF24. Cette mesure est ensuite utilisée pour déterminer la dose d'insuline nécessaire.
- **Paramètres du système d'injection**
 - **Volume d'insuline injectée** : La dose d'insuline est calculée en fonction du déplacement de la crémaillère entraînée par le moteur pas à pas. Le nombre de pas nécessaire pour injecter une certaine quantité d'insuline est préalablement déterminé.
 - **Déplacement du piston** : Le volume d'insuline injecté est proportionnel au déplacement du piston dans la seringue, qui est contrôlé par le moteur pas à pas via le système crémaillère-pignon.

III.4.2 Modèle de contrôle : Algorithme de gestion des doses d'insuline

Le modèle de contrôle utilise un algorithme pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) simplifié pour optimiser la gestion des doses d'insuline. Ce modèle est essentiel pour prédire comment l'insuline administrée influencera la glycémie du patient.

III.4.2.1 Modèle Pharmacocinétique (PK)

Absorption et Distribution : Ce modèle prédit comment l'insuline est absorbée et distribuée dans le corps après l'injection. Il permet de calculer la concentration d'insuline dans le plasma à différents moments après l'injection.

Métabolisme et Élimination : Le modèle prend également en compte la vitesse à laquelle l'insuline est métabolisée et éliminée par l'organisme.

III.4.2.2 Modèle Pharmacodynamique (PD)

Effet sur la Glycémie : Le modèle PD prédit comment la concentration d'insuline affecte la glycémie. Il permet de simuler l'effet de l'insuline sur le métabolisme du glucose et de déterminer l'impact de la dose administrée sur la glycémie du patient.

L'algorithme utilise ces modèles pour :

Prédire la concentration d'insuline : Calculer comment la concentration d'insuline évoluera dans le temps après l'injection, afin de prévenir les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Ajuster les doses en temps réel : Modifier la dose d'insuline administrée en fonction de la réponse glycémiquement attendue, assurant ainsi un contrôle fin de la glycémie.

L'algorithme intègre les mesures de glucose en temps réel avec le modèle pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) pour déterminer la dose optimale d'insuline à injecter. Il ajuste les doses de manière précise pour maintenir la glycémie du patient dans une fourchette cible, tout en tenant compte de la dynamique complexe de l'insuline dans le corps. Les paramètres d'absorption, d'élimination et d'effet de l'insuline ont été spécifiquement adaptés en utilisant les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline Novorapid Aspart.

Cela met en évidence l'utilisation des données spécifiques pour le modèle tout en conservant la clarté de l'explication.

IV. Réalisation du glucomètre

Introduction

Dans cette section, nous détaillons les étapes de conception, de réalisation, et de validation du prototype de glucomètre connecté. Ce processus comprend la création et l'optimisation de la carte électronique, en passant par les tests sur plaque d'essai et la fabrication du PCB. Nous abordons également l'intégration des différents modules, tels que l'alimentation, la gestion de l'énergie et la connectivité. Les méthodes d'étalonnage et de validation sont également décrites, notamment à travers des tests comparatifs avec un glucomètre homologué, afin d'assurer la fiabilité et la précision du dispositif développé.

IV.1. La Carte Électronique

IV.1.1 Simulation sur Proteus

Pour assurer la validité de la conception avant la réalisation physique, nous avons effectué une simulation détaillée à l'aide du logiciel Proteus. Cette phase de simulation a été cruciale pour vérifier le fonctionnement du circuit et optimiser les performances des différents composants.

IV.1.1.1 Création du Schéma de Simulation

La phase initiale du développement a impliqué la conception d'un schéma de simulation détaillé à l'aide du logiciel Proteus. Ce schéma a intégré les principaux composants du circuit pour valider leur interaction et leur performance dans des conditions simulées :

- **Amplificateur TLC274 en Configuration Transimpédance** : L'amplificateur opérationnel TLC274 a été configuré en mode transimpédance pour convertir le courant généré par le capteur de glucose en une tension mesurable. Cette configuration a permis de simuler avec précision le comportement du capteur dans un environnement contrôlé. L'objectif était d'évaluer la précision de la conversion de courant en tension et de s'assurer que le circuit fonctionnait conformément aux spécifications théoriques.
- **Carte Arduino Uno** : L'Arduino Uno a été intégré au schéma pour assurer le traitement des signaux de sortie du TLC274 et la gestion de l'affichage des résultats. Cette configuration permet à l'Arduino de recevoir les données analogiques converties par l'amplificateur, de les traiter efficacement, et de les

afficher sur un écran LCD virtuel. De plus, elle a facilité les tests et la validation des algorithmes de conversion de la tension en taux de glucose, garantissant ainsi une précision optimale dans les mesures.

IV.1.1.2 Conversion Analogique-Numérique (ADC) et Principe de Fonctionnement

Dans ce projet, l'Arduino Uno joue un rôle essentiel en convertissant les signaux analogiques, générés par l'amplificateur transimpédance TLC274, en valeurs numériques via son convertisseur ADC intégré. Le signal de tension est échantillonné et quantifié avec une résolution de 10 bits, permettant de convertir des tensions entre 0 et 5 volts en valeurs numériques de 0 à 1023. Chaque unité correspond à 4,88 millivolts. Les données numériques obtenues sont ensuite utilisées pour calculer la concentration en glucose simulée, qui est affichée sur un écran LCD. Ce processus est crucial pour interpréter les signaux analogiques en données exploitables par le système.

IV.1.1.3 Développement et Tests sur Plaque d'Essai de la Carte Électronique

Après avoir réalisé et validé notre prototype de manière théorique à travers des simulations précises, nous avons entrepris l'intégration des différents composants sur une plaque d'essai. Cette étape pratique a pour objectif de confirmer la faisabilité du montage, de vérifier les interactions entre les composants en conditions réelles, et de procéder aux ajustements nécessaires avant la conception finale.

L'utilisation d'une plaque d'essai nous a permis de tester rapidement les connexions et le fonctionnement global du système, tout en offrant la flexibilité de modifier les branchements si nécessaire. Au cours de cette phase, nous avons soigneusement observé les performances du circuit, notamment la conversion du courant en tension par l'amplificateur TLC274, ainsi que la précision des données traitées par l'Arduino Uno.

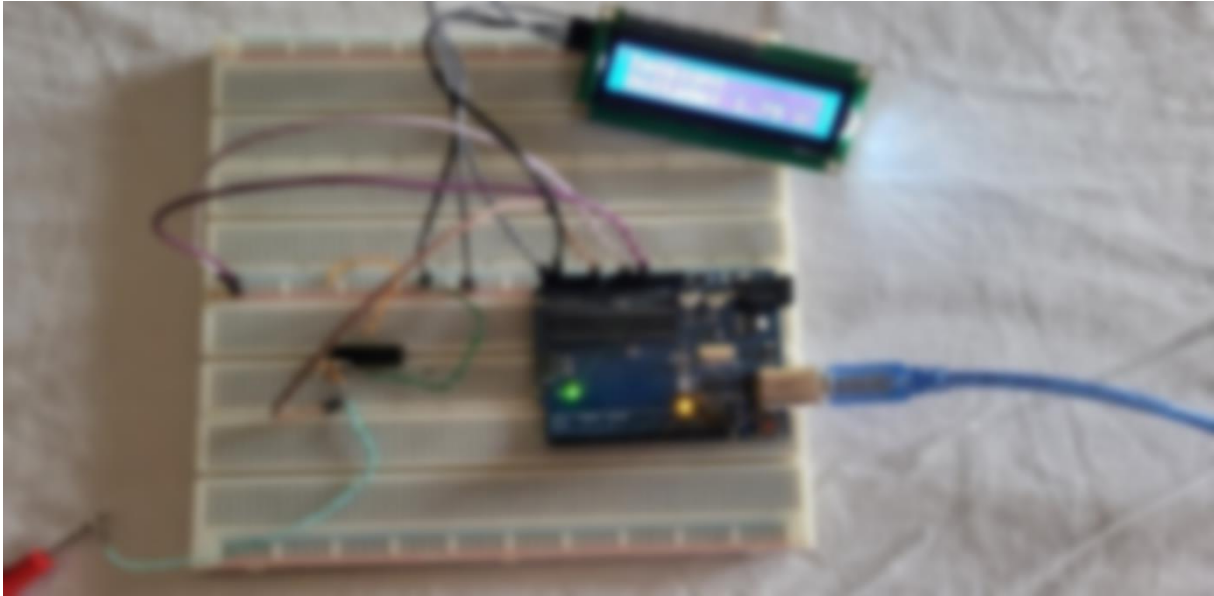


Figure IV. 32:Arduino Uno avec TLC274 et LCD branché sur plaque d'essai

IV.1.1.4 Évaluation des Capteurs de Glucose : Capteur Interstitiel et Capteur Ampérométrique

Après avoir réalisé et validé les tests initiaux sur la plaque d'essai, nous avons intégré un capteur de glucose pour une évaluation plus approfondie. Initialement, nous avons utilisé le capteur interstitiel Medtronic Enlite™, malgré des difficultés d'accès à ce dispositif, car il n'est pas facilement disponible en Algérie nous avons dû l'importer de l'étranger ce qui nous a coûté plus de 70 euros.

Cependant, nous avons rapidement rencontré plusieurs problèmes techniques. Le capteur Medtronic Enlite™ a une durée de vie limitée à **6 jours**, ce qui a compliqué nos tests à long terme. De plus, le processus de calibration s'est avéré particulièrement problématique, car nous disposions uniquement de solutions de glucose reproduisant les conditions sanguines et non interstitielles. Or, ce capteur est conçu pour mesurer le glucose dans le liquide interstitiel, ce qui a entraîné des incohérences dans les résultats.

Face à ces contraintes, nous avons opté pour l'utilisation d'un capteur ampérométrique à bandelette, qui offre une accessibilité et une simplicité d'intégration accrues dans notre système. Nous avons utilisé des bandelettes de test Vital Check de la marque Vital Care. Cependant, l'identification des électrodes, essentielles pour convertir la réaction chimique avec le glucose en un courant électrique mesurable, a été un défi majeur. Ces électrodes, protégées par des brevets et avec des informations disponibles limitées, ont compliqué

l'intégration et la calibration du capteur. Les difficultés rencontrées incluent la précision des mesures et la calibration adéquate, rendant la mise en œuvre du capteur dans notre système complexe.

Pour surmonter ces contraintes, nous avons entrepris un stage pratique en entreprise. Cette expérience a été déterminante pour acquérir des compétences supplémentaires et pour développer des solutions adaptées aux défis rencontrés. Grâce à ce stage, nous avons pu affiner nos méthodes de calibration et d'intégration du capteur ampérométrique, assurant ainsi une mise en œuvre efficace et réussie dans notre prototype.

IV.1.1.5 Intégration du capteur dans le circuit

Après avoir surmonté les défis liés à l'intégration du capteur ampérométrique à bandelette, nous avons installé et testé ce capteur sur une plaque d'essai en l'intégrant au montage existant. Ce montage incluait l'amplificateur TLC274 en configuration transimpédance, la carte Arduino Uno, et un écran LCD, pour former un système complet de mesure du glucose.

Le capteur ampérométrique à bandelette a été monté sur la plaque d'essai avec une attention particulière portée à la connexion précise des électrodes. Dans ce système, l'électrode de travail entre en contact avec le réactif chimique, générant un courant proportionnel à la concentration de glucose ; l'électrode de référence fournit une mesure stable ; et l'électrode de contre-électrode complète le circuit électrique en permettant le passage du courant.

Pour les tests, nous avons utilisé des solutions de contrôle de glucomètre, contenant des concentrations connues de glucose. Ces solutions ont été utilisées pour immerger les bandelettes et mesurer les réponses du capteur. Les résultats obtenus ont été transmis au circuit intégré, où le TLC274 a converti le courant en tension, puis l'Arduino Uno a traité ces données pour les afficher sur l'écran LCD.



Figure IV. 33: Solutions de glucose

Les tests effectués ont permis de vérifier la précision du capteur ampérométrique à bandelette en comparant les mesures obtenues avec les concentrations connues des solutions de contrôle. Cette phase a confirmé le fonctionnement du capteur mais a également souligné la nécessité d'un étalonnage précis pour assurer une mesure fiable du glucose. L'étape suivante consistera donc à procéder à l'étalonnage du capteur pour ajuster les mesures et optimiser la précision du système.

IV.2. Les Tests d'Étalonnage

La procédure d'étalonnage a consisté à appliquer des solutions de contrôle avec des concentrations de glucose précises sur les bandelettes du capteur ampérométrique. Ces solutions ont d'abord été testées sur un glucomètre commercial pour vérifier les valeurs de glucose, puis appliquées sur notre prototype pour obtenir des mesures comparatives. À chaque étape, nous avons mesuré la tension de sortie du TLC274 à l'aide d'un multimètre.

Chaque concentration de glucose a été testée plusieurs fois pour assurer la reproductibilité des mesures. Ces tensions mesurées reflètent directement la réponse électrique du capteur aux différentes concentrations de glucose, permettant ainsi de tracer une courbe de calibration.

IV.2.1 Analyse des Résultats et Modélisation Mathématique

Après avoir mesuré les tensions de sortie pour chaque concentration de glucose à l'aide du multimètre, nous avons procédé à l'analyse des résultats. Ces données, obtenues à partir des solutions de contrôle appliquées sur les bandelettes de test, ont été comparées aux valeurs théoriques attendues.

L'analyse statistique des données a montré une cohérence dans les mesures, avec une faible variation entre les répétitions pour chaque concentration, confirmant ainsi la reproductibilité des résultats. Cependant, de légères différences entre les mesures obtenues et les valeurs théoriques étaient présentes, nécessitant une modélisation mathématique pour établir une relation précise entre la tension mesurée et la concentration de glucose.

- **Modélisation Mathématique**

La modélisation mathématique que nous avons réalisée a consisté à ajuster les données expérimentales à une droite de calibration, décrite par la fonction linéaire suivante :

$$V_{sortie} = a \cdot [Glucose] - b$$

Où :

- **V_{sortie}** : Est la tension mesurée à la sortie du TLC274,
- **$[Glucose]$** : Est la concentration de glucose des solutions testées,
- **a** : Est le coefficient directeur (pente de la droite),
- **b** : Est l'ordonnée à l'origine, qui représente la tension correspondant à une concentration de glucose nulle.

Nous avons déterminé les valeurs des coefficients **a** et **b** en utilisant une régression linéaire sur nos données expérimentales. Pour cela, nous avons tracé les points expérimentaux sur un graphique, puis ajusté une droite aux données. La pente **a** a été calculée en appliquant la formule suivante entre deux points distincts de la courbe :

$$a = \frac{V_{sortie,2} - V_{sortie,1}}{[Glucose_2] - [Glucose_1]}$$

Ensuite, nous avons déterminé l'ordonnée à l'origine **b** en isolant ce terme à partir de l'équation d'un point donné :

$$b = V_{sortie,1} - a \cdot [Glucose_1]$$

Cette courbe de calibration linéaire nous permet de convertir directement les tensions mesurées en concentrations de glucose de manière précise.

Grâce à cette modélisation, nous avons validé la relation linéaire qui nous permet de convertir les tensions électriques en concentrations de glucose exploitables dans notre système.

IV.3. Optimisation du Système : Amélioration de la Plateforme Électronique et des Modules de Communication

Dans le cadre de l'amélioration de notre prototype de glucomètre connecté, nous avons pris l'initiative de remplacer certains composants pour optimiser la performance, réduire l'encombrement et ajouter des fonctionnalités de communication avancées. Cette optimisation s'est déroulée en plusieurs étapes clés, chacune visant à améliorer la modularité et l'efficacité du système.

IV.3.1 Remplacement de l'Arduino Uno par l'Arduino Nano et Calibration de la Tension

L'une des premières améliorations apportées au système a été de remplacer l'Arduino Uno par une Arduino Nano. Cette démarche a été motivée par le besoin de réduire la taille globale du système, tout en conservant la même capacité de traitement. L'Arduino Nano offre les mêmes fonctionnalités que l'Uno, mais dans un format plus compact, facilitant son intégration sur la plaque d'essai.

Cependant, après avoir effectué cette substitution, nous avons constaté que la tension mesurée par l'Arduino Nano ne correspondait pas exactement aux valeurs relevées par un multimètre, ce qui a nécessité un calibrage pour assurer la précision des mesures.

IV.3.1.1 Étapes de Calibration

Pour corriger cette divergence, nous avons procédé au calibrage de la tension au niveau de la broche analogique de l'Arduino Nano. La procédure consistait à injecter des tensions variables comprises entre 0,5V et 4V sur la broche analogique, puis à comparer les valeurs mesurées par l'Arduino Nano avec celles mesurées par un multimètre. Ces valeurs étaient ensuite affichées sur un écran LCD pour vérifier leur précision.

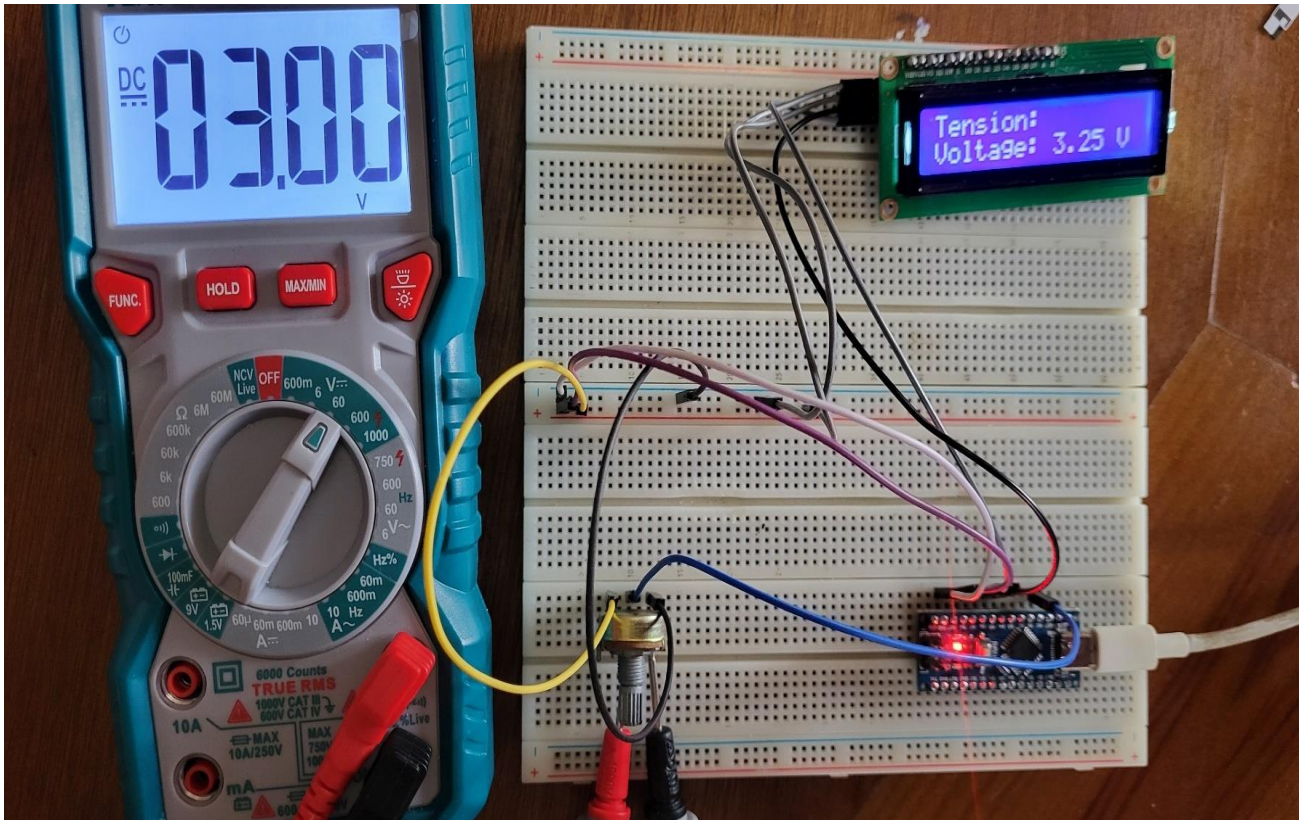


Figure IV. 34:calibrage de la tension au niveau de la broche analogique de l'Arduino Nano avec un Multimètre

IV.3.1.2 Graphe et Correction de Calibration

Après avoir injecté des tensions variables entre 0,5V et 4V sur la broche analogique de l'Arduino Nano, nous avons comparé les valeurs mesurées par la Nano avec celles relevées par un multimètre. Ces données ont permis de tracer un graphe de calibration, qui a révélé un écart systématique entre les mesures de l'Arduino Nano et les valeurs réelles.

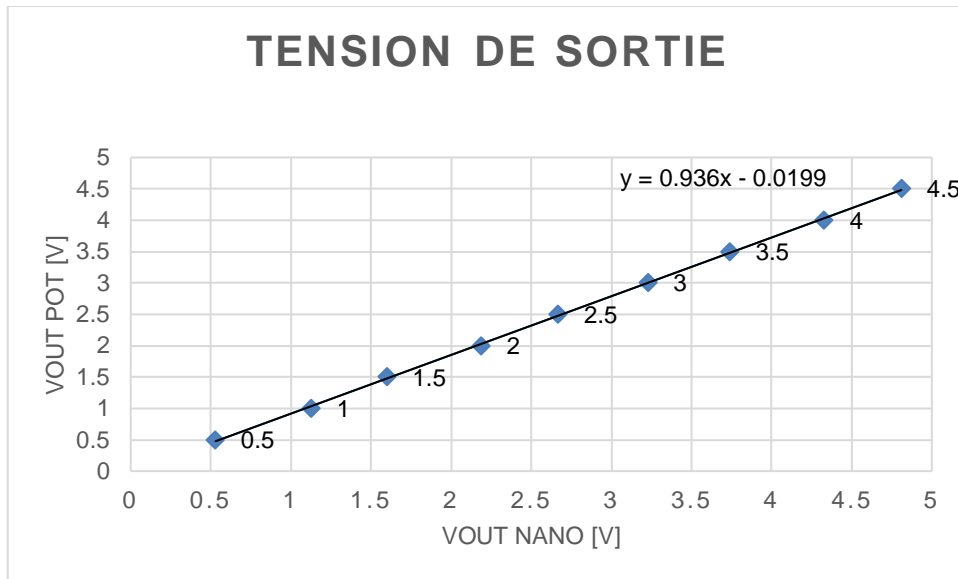


Figure IV. 35: Tension de sortie (Vout POT) par rapport à Vout NANO

Tableau IV. 1 : Comparaison des tensions de sortie (Vout Nano et Vout Pot)

VoutNano (V)	Vout Pot (v)
0,53	0,50
1,13	1,00
1,60	1,50
2,19	2,00
2,67	2,50
3,23	3,00
3,74	3,50
4,33	4,00
4,81	4,50

Pour corriger cet écart, nous avons défini une fonction de correction linéaire basée sur les données du graphe, qui prend la forme suivante :

$$V_{\text{corrigé}} = a \cdot V_{\text{mesuré}} - b$$

Où a et b sont des coefficients ajustés en fonction des résultats du graphe. Cette fonction a ensuite été intégrée directement dans le code de l'Arduino Nano pour corriger les tensions mesurées. Ainsi, chaque valeur lue par la Nano est automatiquement ajustée pour refléter avec précision la tension réelle, assurant une meilleure fidélité des mesures dans l'ensemble du système.

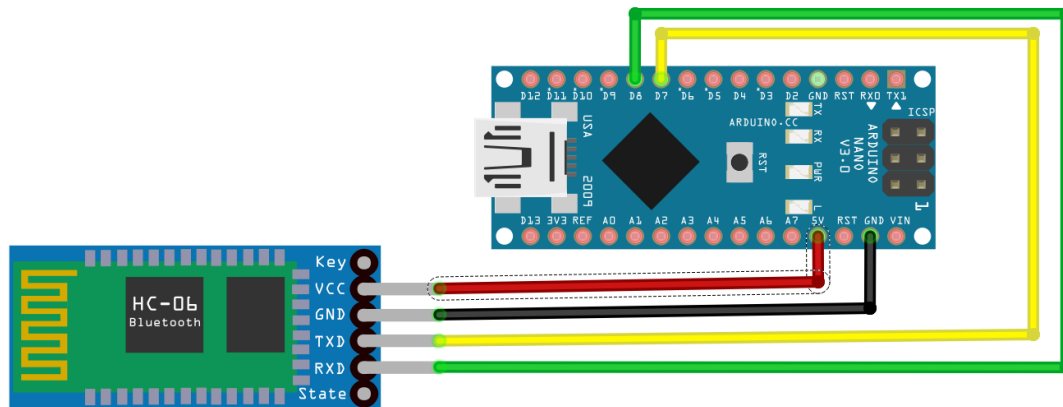
IV.3.2 Ajout des Modules de Communication : Bluetooth HC-06 et NRF24L01

Nous avons ajouté les modules de communication Bluetooth HC-06 et NRF24L01 pour étendre les fonctionnalités de notre système et améliorer sa connectivité avec d'autres appareils.

IV.3.2.1 Module Bluetooth HC-06

Nous avons intégré le module Bluetooth HC-06 pour permettre la communication sans fil avec un smartphone. Voici les étapes que nous avons suivies :

- **Configuration du Module :** Nous avons configuré le HC-06 pour fonctionner en mode esclave, permettant ainsi à un smartphone de se connecter et de recevoir les données envoyées par l'Arduino Nano. Nous avons établi la communication série entre l'Arduino et le HC-06 en utilisant les broches D7 et D8 de l'Arduino Nano.



zing

Figure IV. 36:Branchement du Module Bluetooth HC-06

IV.3.2.2 Module NRF24L01

Nous avons également ajouté le module NRF24L01 pour permettre la communication sans fil avec une pompe à insuline automatisée. Voici les étapes de l'intégration :

- **Configuration du Module :** Nous avons connecté le NRF24L01 à l'Arduino Nano en utilisant les broches SPI pour la communication. La configuration du module a été réalisée avec l'aide des bibliothèques RF24 pour gérer la communication sans fil.

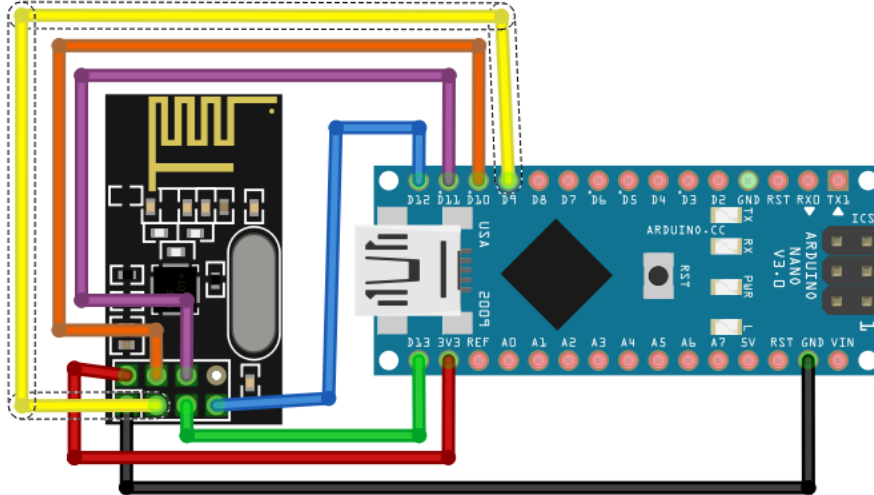


Figure IV. 37:Branchement du Module NRF24L01

- **Transmission des Données :** Nous avons configuré le système pour envoyer les mesures de glucose, traitées par l'Arduino, au module NRF24L01. Ces données sont ensuite transmises à la pompe à insuline pour ajuster la dose d'insuline en fonction des niveaux de glucose mesurés.

IV.3.3 Remplacement de l'Arduino Nano par l'Arduino Nano RF

Dans le but d'optimiser l'espace disponible et de simplifier le câblage sur notre plaque d'essai, nous avons procédé au remplacement de l'Arduino Nano et du module NRF24L01 séparé par une carte Arduino Nano RF, qui intègre directement le module de communication sans fil.

IV.4. L'Alimentation

Pour alimenter notre prototype, nous avons opté pour une batterie LiPo de 3,7 V avec une capacité de 1000 mAh. Cette batterie est reliée à un module de charge TP4056 pour la gestion et la protection de la batterie pendant le processus de charge. Afin de répondre aux exigences de tension plus élevées de notre système, nous avons également intégré un convertisseur DC-DC MT3608, capable d'augmenter la tension de 3,7 V à 7 V.

Cette configuration permet de connecter directement l'alimentation aux broches **Vin** et **GND** de l'Arduino, assurant ainsi une alimentation stable et fiable pour tous les composants du système.

➤ **Gestion de l'Énergie**

Pour optimiser la gestion de l'énergie et prolonger la durée de vie de la batterie, nous avons intégré un module d'horloge RTC DS3231 pour gérer un cycle de veille et de réveil du prototype. Le système fonctionne selon le cycle suivant :



Figure IV. 38:Le circuit de charge

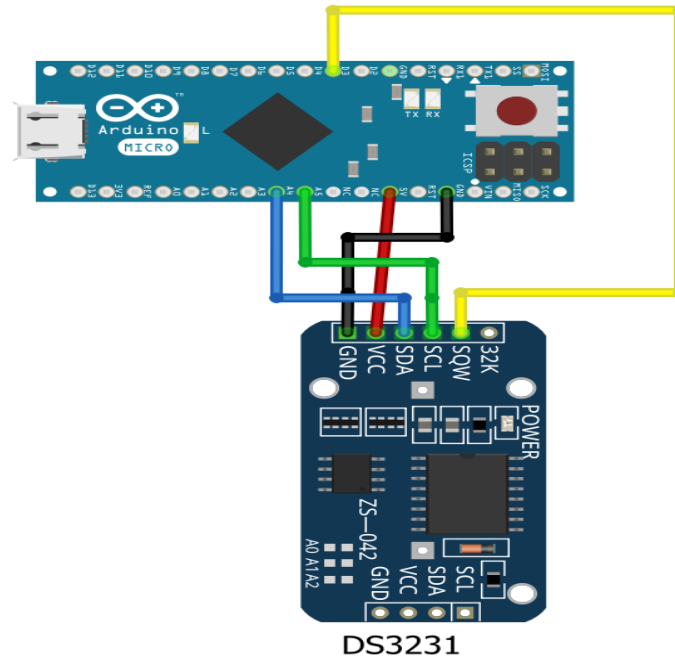


Figure IV. 39: Branchement du RTC DS3231

- **Fonctionnement Actif** : Le prototype est actif pendant une minute, avec une consommation moyenne de 92 mA. Durant cette période, il effectue la mesure du glucose, transmet les données via Bluetooth et radio fréquence (RF), et traite les informations nécessaires.
- **Mode Veille** : Après chaque mesure et transmission, le système entre en mode veille pendant 3 minutes, avec une consommation moyenne réduite à 14 mA. Pendant ce temps, la consommation énergétique est minimisée pour économiser la batterie.

Pour estimer la durée de vie de la batterie, nous avons calculé la consommation moyenne du prototype sur une période complète de fonctionnement. En considérant les cycles d'activité et de veille, la consommation moyenne totale est donnée par :

$$I_{moy} = \frac{(I_{actif} \times t_{actif}) + (I_{veille} \times t_{veille})}{t_{total}}$$

Où :

- $I_{actif} = 92$ mA (consommation en fonctionnement actif)
- $I_{veille} = 14$ mA (consommation en veille)
- $t_{actif} = 1$ minute

- $t_{veille} = 3$ minutes
- $t_{total} = 4$ minutes (cycle complet)

En remplaçant les valeurs dans la formule :

$$I_{moy} = \frac{(I_{actif} \times t_{actif}) + (I_{veille} \times t_{veille})}{t_{total}} = 33.5 \text{mA}$$

Avec une capacité de batterie de 1000 mAh, la durée de vie estimée de la batterie est :

$$Durée = \frac{1000}{33.5} \approx 29.9 \text{heures}$$

Ainsi, la batterie LiPo de 1000 mAh devrait durer environ 30 heures en fonctionnement avec les cycles d'activité et de veille spécifiés.

IV.5. Conception et Réalisation du PCB

- **Réalisation du schéma**

Nous avons utilisé le logiciel de conception de Proteus ares, pour créer le schéma du circuit imprimé intégrant tous les composants du prototype. Une fois les composants placés, nous avons procédé au routage des connexions en optimisant l'agencement pour minimiser les interférences et les pertes de signal.

Le routage a permis de relier efficacement les composants essentiels comme l'Arduino Nano RF, le module Bluetooth HC-06, le module RTC DS3231, et le convertisseur MT3608.

- **Fabrication, Montage et Tests du PCB**

Après avoir finalisé le schéma et le routage des connexions dans le logiciel de conception, nous avons procédé à la fabrication du PCB. Une fois le PCB fabriqué, tous les composants, ont été montés sur le circuit imprimé.

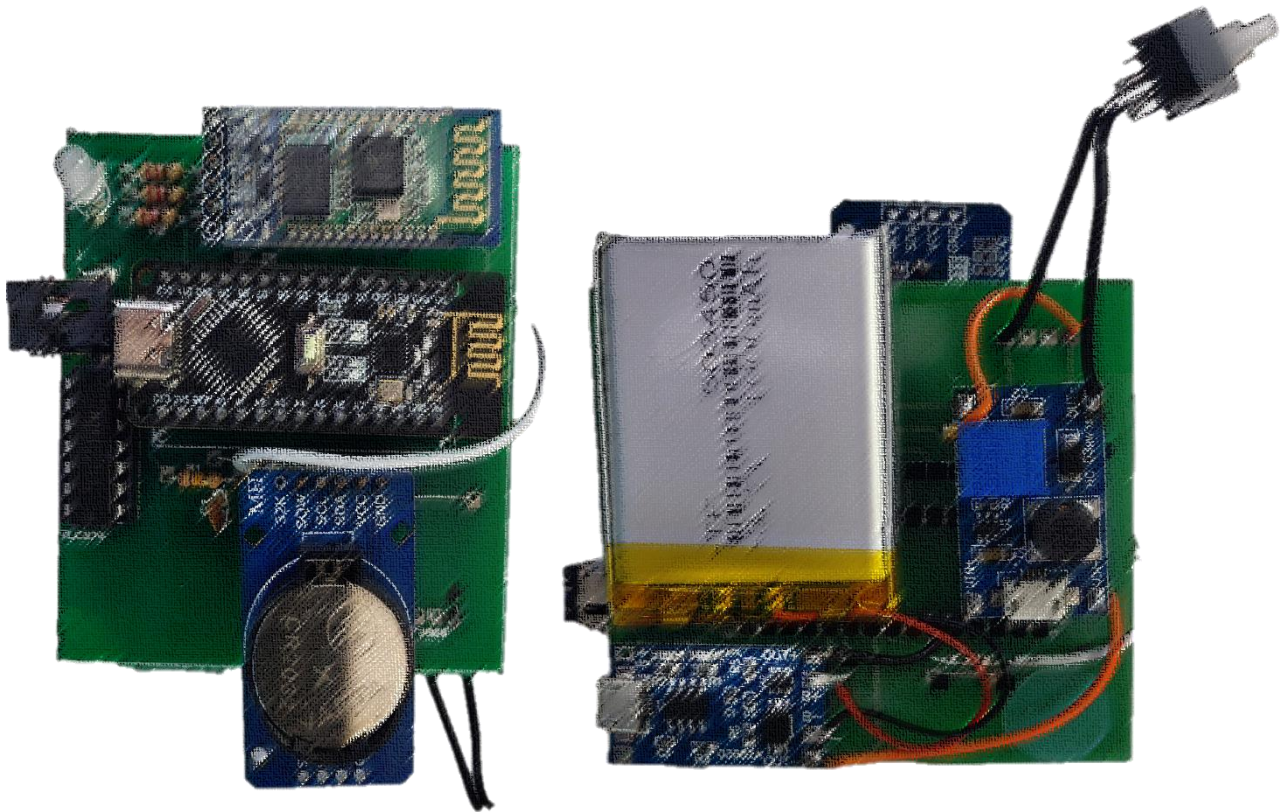


Figure IV. 40: Carte PCB finale du glucomètre après assemblage des composants

Nous avons ensuite effectué une série de tests pour vérifier la continuité des connexions et la fonctionnalité globale du système, garantissant ainsi que chaque composant interagissait correctement dans l'ensemble du prototype.

IV.6. Tests de validation

IV.6.1 Comparaison avec un glucomètre homologué

Dans le cadre de la validation de notre glucomètre, nous avons réalisé des tests comparatifs avec un glucomètre homologué par le ministère de la santé VitalChek. Ces tests ont été effectués sur quatre patients de notre entourage de différents âges, afin d'évaluer la précision de notre dispositif par rapport à un glucomètre commercial reconnu.

Les tests ont été réalisés dans les conditions suivantes :

- Patient 1 : 25 ans, non diabétique.
- Patient 2 : 26 ans, diabète de type 1.

- Patient 3 : 28ans, diabète de type 1.
- Patient 4 : 50 ans, diabète de type 2.

Les patients ont mesuré leur taux de glucose sanguin avec le glucomètre Vital Chek en suite avec notre glucomètre dans des conditions identiques après un jeûne de 8 heures. Les résultats sont résumés ci-dessous.

Tableau IV. 2: Comparaison entre notre Glucomètre conçue avec celui de Vital Chek

Patient	Âge	Résultat Vital Chek (g/L)	Résultat Glucomètre conçu (g/L)	Différence (%)
1	25	0,92	0,88	4.55%
2	26	2,34	2,23	4.55%
3	28	2,89	2,75	5.09%
4	50	1,96	1,85	5.95%

Pour une évaluation plus approfondie de la performance de notre glucomètre, nous avons suivi le **Patient 2**, atteint de diabète de type 1, pendant une journée entière. Les résultats détaillés de cette surveillance sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV. 3: Résultats de la surveillance glycémique sur 24 heures du Patient 2 (diabète de type 1)

Heure	Condition	Glycémie (Glucomètre conçu) (mg/dL)	Glycémie (Vital Chek) (mg/dL)	Différence (%)
8 :00	Au réveil	234	223	4,55 %
10 :00	2 heures après petit-déjeuner	163	155	3,23 %
12 :00	Avant déjeuner	130	124	4,00 %
14 :00	2 heures après déjeuner	223	214	2,33 %
18 :00	Avant dîner	160	155	3,23 %
20 :00	2 heures après dîner	146	132	3,57 %

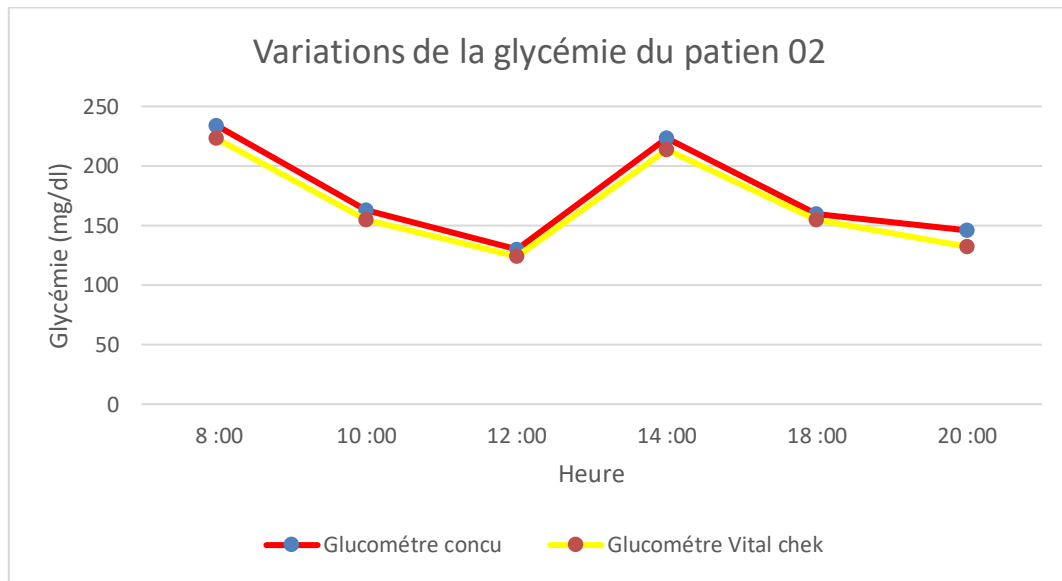


Figure IV. 41:Graphique de l'évolution glycémique du Patient 2 sur 24 heures (diabète de type 1)

Les résultats montrent une légère différence entre les deux appareils, avec une surévaluation moyenne de **4,78 %** de la glycémie par notre glucomètre par rapport au Vital Chek. Cette différence est cohérente avec les résultats observés lors de la comparaison globale.

IV.6.2 Résultats et discussion

Les résultats globaux montrent une variation moyenne de 4,78 % entre les mesures du glucomètre conçu et celles du Vital Chek. Bien que notre appareil ait une légère tendance à surestimer les résultats, cette variation reste dans les marges d'erreur acceptables pour des dispositifs à usage domestique. En général, les glucomètres commerciaux permettent une marge d'erreur allant jusqu'à 10 %, notamment lorsqu'ils sont utilisés dans des contextes non professionnels.

Les différences observées peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment la calibration du capteur de notre prototype, la qualité des composants utilisés, ainsi que les conditions de test (par exemple, des variations de température ou des différences dans la manipulation des appareils).

Néanmoins, ces résultats confirment que notre glucomètre conçu est à la fois fonctionnel et précis pour une utilisation quotidienne dans la gestion de la glycémie, tout en restant dans les tolérances acceptables pour un dispositif à usage domestique. Le suivi des fluctuations glycémiques sur 24 heures démontre la capacité de notre dispositif à fournir des résultats cohérents, bien que de légers ajustements restent nécessaires avant une utilisation clinique plus large.

V. Réalisation de la pompe

Introduction

Dans cette partie, nous allons aborder la réalisation de la pompe à insuline, qui constitue une pièce maîtresse de notre projet de pancréas artificiel. Après avoir détaillé la conception du glucomètre, qui mesure le taux de glucose et envoie les données par radiofréquence, nous nous concentrons maintenant sur le prototype de la pompe à insuline.

Cette pompe, contrôlée par une carte Arduino Mega, est équipée d'un moteur pas à pas relié à un système de pignon-crémaillère. Ce mécanisme permet d'actionner une seringue et d'injecter la dose précise d'insuline nécessaire en fonction des taux de glucose reçus du glucomètre.

Nous allons explorer la conception 3D du boîtier, l'assemblage des composants mécaniques et électroniques, ainsi que les algorithmes utilisés pour le contrôle du moteur et la gestion des doses. Ce prototype vise à offrir une solution fiable pour réguler le taux de glucose, automatisant ainsi la gestion du diabète pour une meilleure qualité de vie des patients.

V.1. Conception 3D

La conception 3D est une étape essentielle dans la réalisation de la pompe à insuline, car elle permet de définir l'agencement des composants mécaniques et électroniques dans un boîtier compact et ergonomique. L'objectif principal est d'intégrer efficacement le moteur pas à pas, le système de pignon-crémaillère, la seringue, ainsi que la carte Arduino Mega et les autres composants électroniques tout en facilitant l'assemblage et l'entretien.

V.2. Modélisation 3d

La modélisation du prototype a été réalisée à l'aide du logiciel Fusion 360, en suivant une approche méthodique et professionnelle. Dans un premier temps, nous avons concentré nos efforts sur la modélisation du pignon et de la crémaillère. Ces éléments ont été conçus en tenant compte des calculs précis effectués pour assurer une intégration parfaite et un fonctionnement fluide du mécanisme. Cette phase critique a permis de garantir que le système de pignon-crémaillère fonctionne avec la précision requise pour l'injection d'insuline.

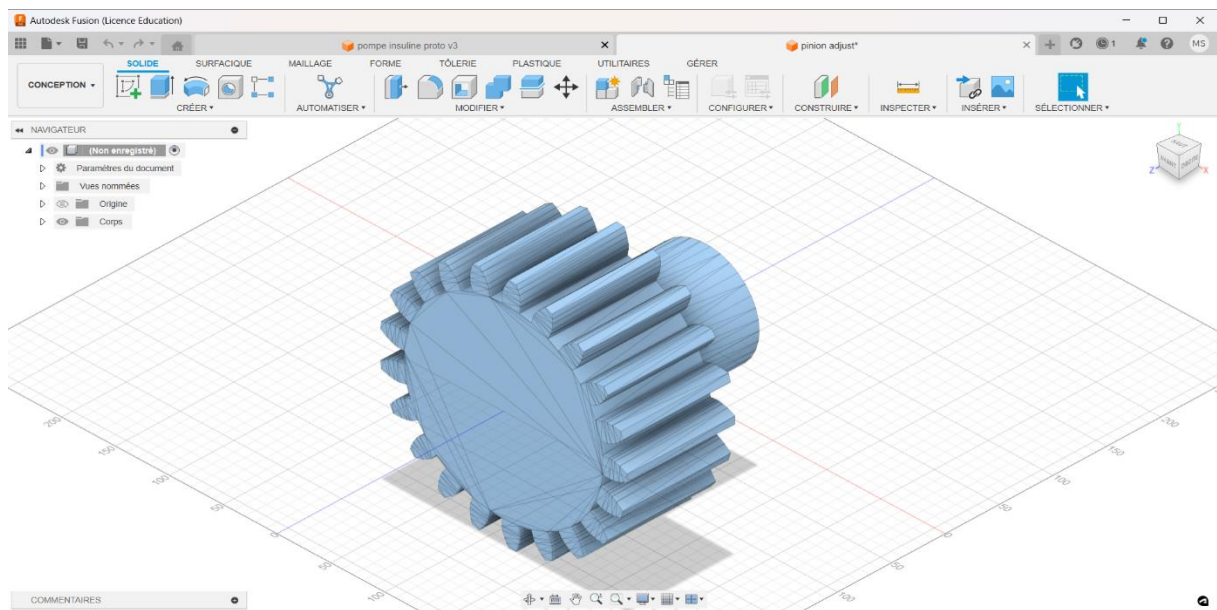


Figure IV. 42:Pignon sur Fusion 360

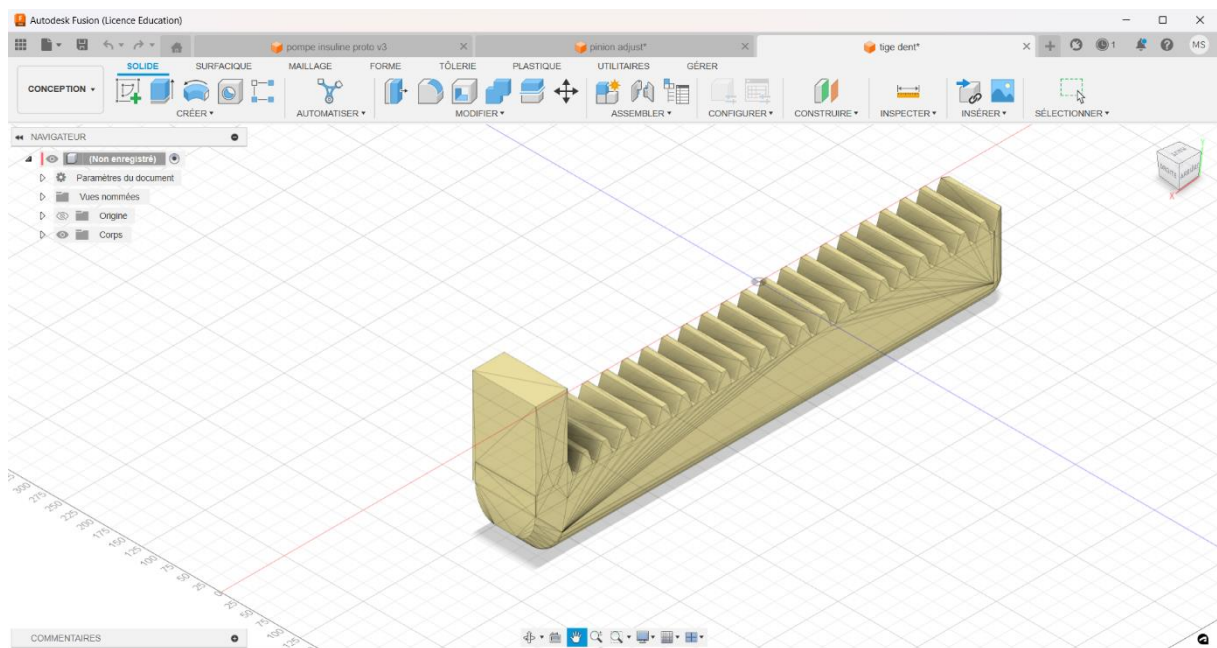


Figure IV. 43:Crémaillère sur Fusion 360

Ensuite, nous avons abordé la conception du support et des fixations. Chaque composant électronique et mécanique a été intégré dans des supports spécifiquement conçus pour répondre aux exigences du prototype. Les fixations ont été soigneusement adaptées pour chaque composant.

Cette étape a été essentielle pour garantir une installation stable et sécurisée de tous les éléments du système, tout en facilitant l'accès et la maintenance.

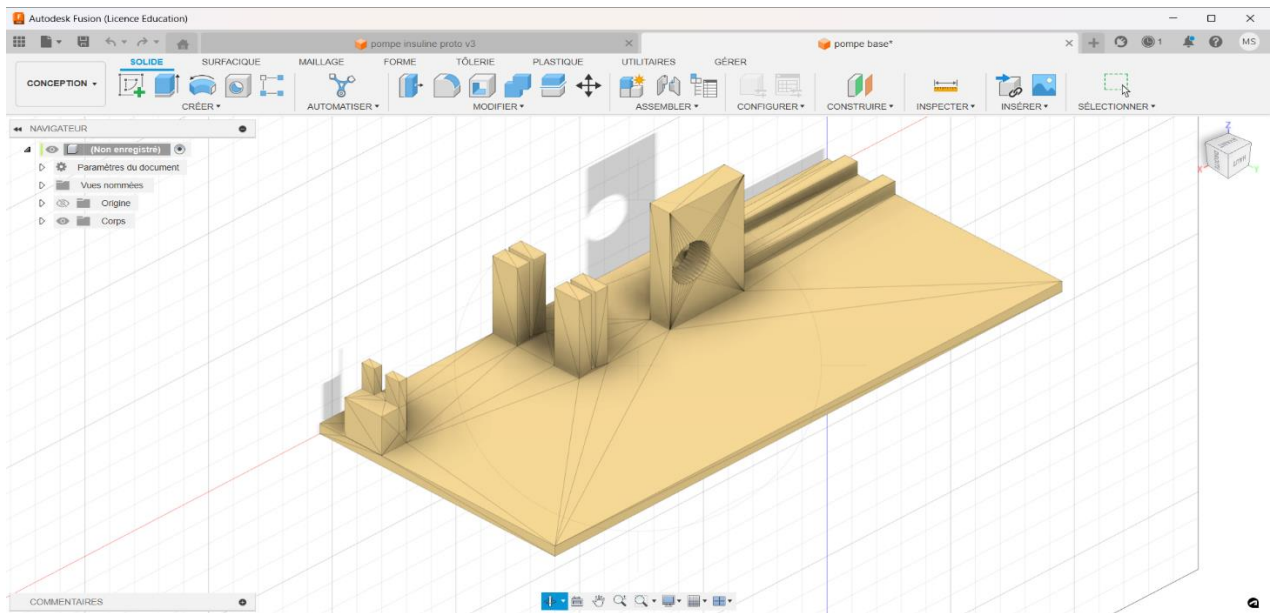


Figure IV. 44:Support de la pompe sur Fusion 360

V.3. Rendus et Visualisations 3D

- **Rendus Graphiques** : Des rendus 3D du prototype complet ont été générés pour visualiser l'agencement des composants et vérifier l'intégration des différents éléments avant l'impression.

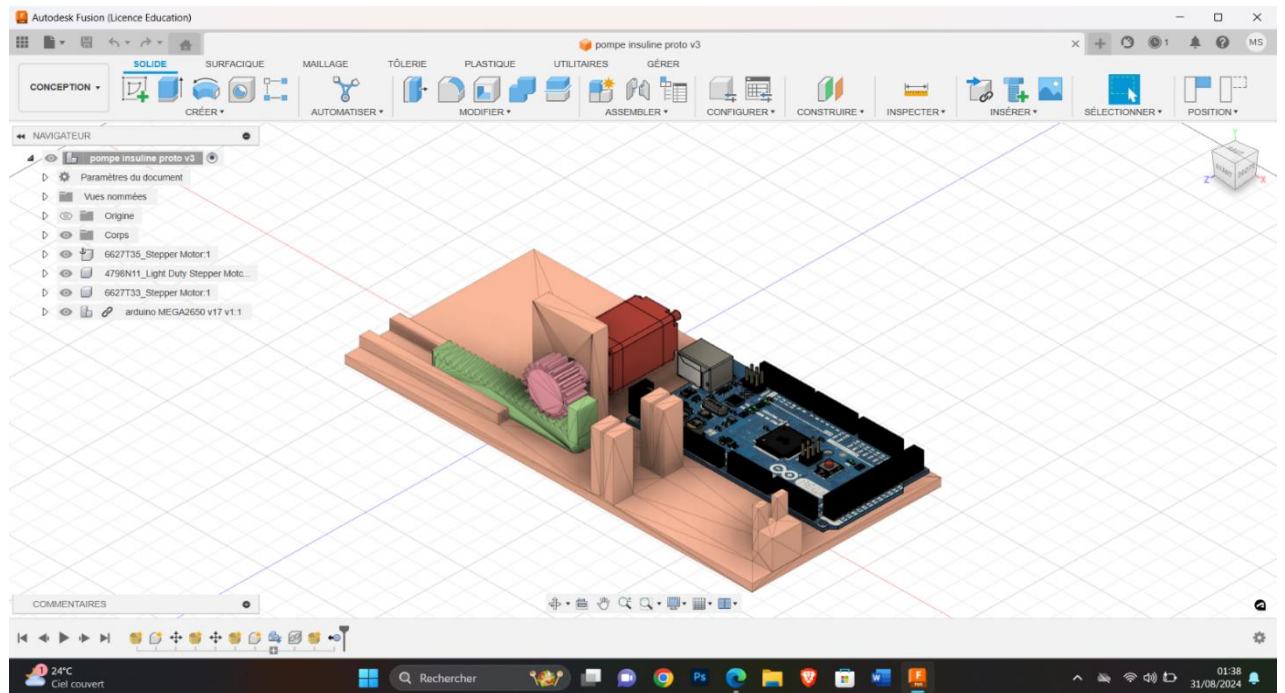


Figure IV. 45: Capture du prototype de la pompe complète sur Fusion 360

- **Simulation et Validation** : Des simulations de mouvement et de contrainte ont été réalisées dans Fusion 360 pour tester la fiabilité du système de pignon-crémaillère et vérifier la robustesse du boîtier face aux forces appliquées lors de l'injection.
- **Impression 3D et Ajustements**

Après validation des modèles 3D, le boîtier et les autres pièces ont été imprimés en 3D. Les pièces ont ensuite été testées pour vérifier leur ajustement et leur fonctionnalité. À la suite de ces tests pratiques, des ajustements ont été réalisés pour optimiser la fixation des composants et améliorer le fonctionnement global du prototype.

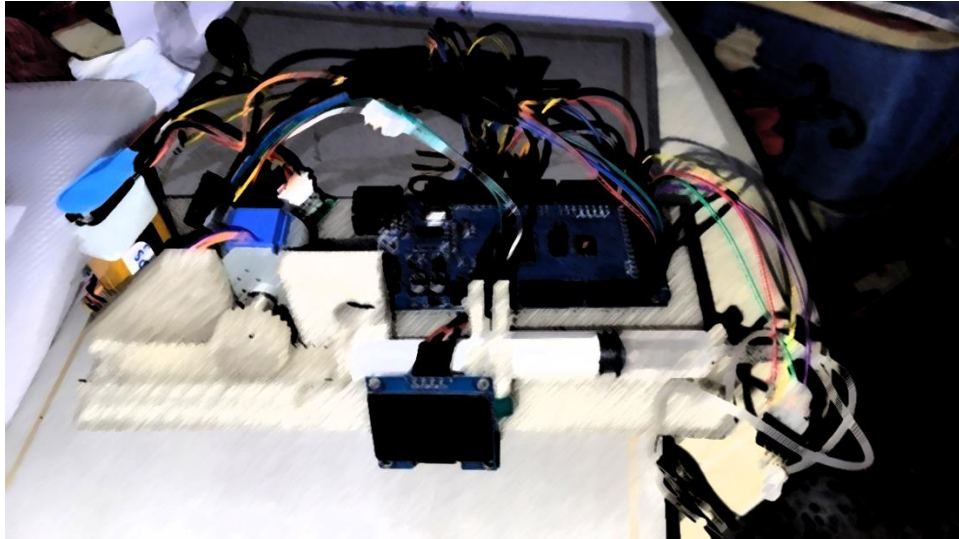


Figure IV. 46:Photos réel de la pompe après impression

V.4. Intégration des Composants et Câblage

Après l'impression 3D des pièces mécaniques et du support, nous avons procédé à l'intégration des divers composants électroniques nécessaires au bon fonctionnement du prototype. Chaque composant a été installé avec soin, et le câblage a été réalisé selon un schéma précis pour assurer une interconnexion optimale.

V.4.1 Moteur Pas à Pas et Driver ULN2003AN

Le moteur pas à pas actionne le système de pignon-crémaillère, assurant ainsi l'injection d'insuline avec précision. Le contrôle du moteur est géré par un driver ULN2003AN, qui permet de moduler les signaux et l'alimentation envoyés au moteur. Le driver est connecté à l'Arduino Méga, garantissant un mouvement fluide et précis.

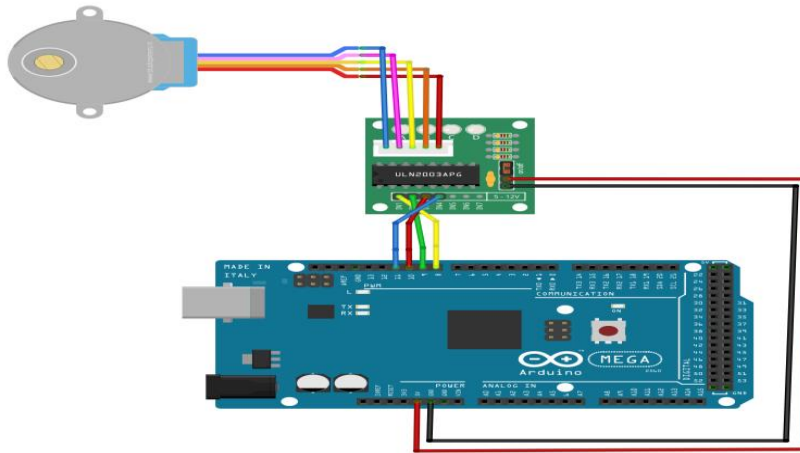


Figure IV. 47: Branchement entre le moteur pas à pas, le driver et l'Arduino Mega

V.4.2 Module NRF24L01

Le module NRF24L01 assure la communication sans fil entre le glucomètre et la pompe à insuline. Il transmet en temps réel les données de glucose, que l'Arduino utilise pour ajuster la dose d'insuline. Le module est connecté à l'Arduino Mega, avec une antenne bien positionnée pour minimiser les interférences et optimiser la portée.

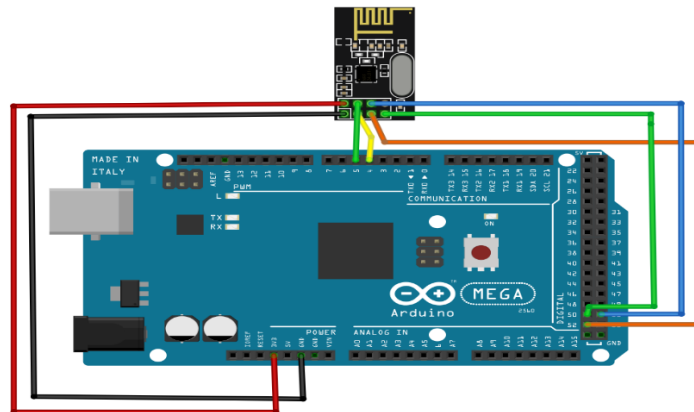


Figure IV. 48: Branchement du Module NRF24L01 vers l'Arduino Mega

V.4.3 Écran OLED 1.3 Pouces

L'écran OLED 1.3 pouces est utilisé pour afficher des informations essentielles telles que le taux de glucose, la dose d'insuline restante, et les alertes du système. Il est connecté à l'Arduino Mega via le protocole I2C (SDA et SCL). Cet affichage permet une interface utilisateur claire et intuitive.

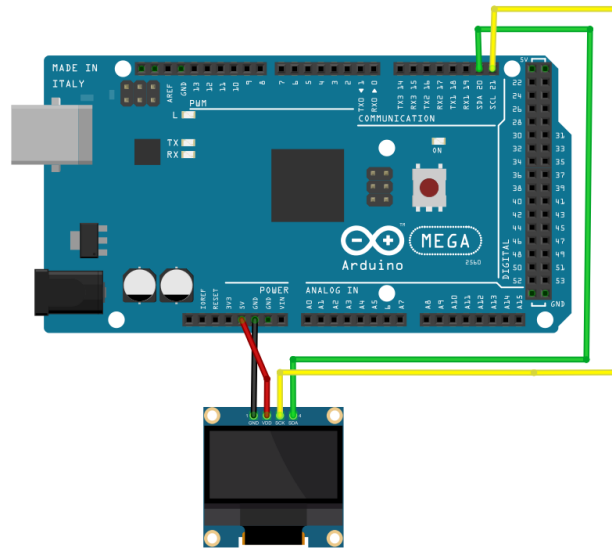


Figure IV. 49: Branchement de l'Écran OLED 1.3 Pouces

V.4.4 Indicateurs Visuels et Boutons Poussoirs

Pour faciliter l'interaction avec la pompe à insuline, des indicateurs visuels et trois boutons poussoirs ont été intégrés au système.

La **LED RGB** joue un rôle crucial en fournissant un retour d'information visuel sur l'état du système :

- **Vert** : lorsque la pompe est allumée et fonctionne normalement.
- **Bleu** : lors d'une injection d'insuline.
- **Rouge** : lorsque le réservoir d'insuline est vide ou qu'un problème est détecté.

Les **trois boutons poussoirs** permettent un contrôle intuitif du système :

- **Bouton ON/OFF** : allume et éteint la pompe.
- **Bouton de recul de la crémaillère** : utilisé pour reculer le mécanisme de la crémaillère lorsque l'utilisateur doit recharger l'insuline dans la seringue.

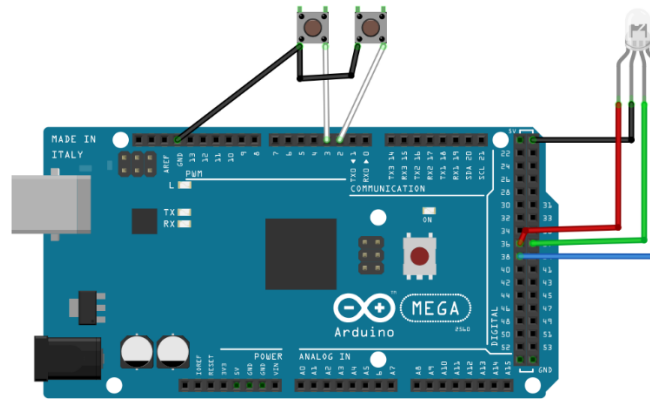


Figure IV. 50: Branchement des trois boutons poussoirs

Cette configuration assure un contrôle complet et un retour visuel clair à l'utilisateur, contribuant à une expérience d'utilisation fluide et sécurisée.

V.4.5 Alimentation par Batterie 9V

L'alimentation du système est assurée par une **batterie 9V** reliée directement au **DC jack** de l'Arduino Mega, fournissant ainsi l'énergie nécessaire à tous les composants. Cette configuration permet une alimentation stable et autonome, idéale pour un système portable comme la pompe à insuline.

La batterie de 9V alimente à la fois l'Arduino et tous les composants électroniques, incluant le moteur pas à pas, l'écran OLED, le module NRF24L01, la LED RGB, et les autres circuits. Cette approche simplifie le câblage en centralisant l'alimentation via l'Arduino Mega.

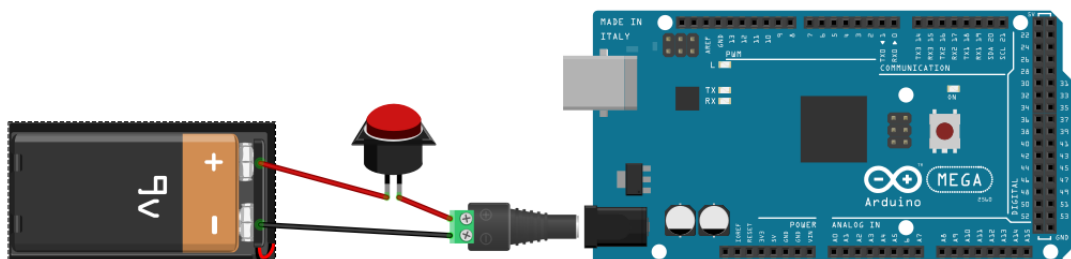


Figure IV. 51: Branchement de la batterie 9V connectée au DC jack de l'Arduino

V.4.6 Schéma Fonctionnel du Code de Gestion de la pompe a inuline

Le code de la pompe à insuline assure la gestion automatisée de la glycémie. Il reçoit les données du glucomètre, calcule la dose d'insuline à administrer selon un modèle PK/PD, et contrôle l'injection via un moteur pas à pas. Le système vérifie également les seuils de sécurité, et affiche les informations sur un écran OLED ainsi que sur l'application mobile.

VI. Développement du soft sous Android

Pour le développement du logiciel permettant la liaison entre la pompe à insuline et le lecteur de glucose, nous avons choisi de créer une simple application Android que nous avons nommé « Diacontrol ». Cette solution mobile offre une interface intuitive permettant aux utilisateurs de surveiller et contrôler en temps réel leur taux de glucose ainsi que l'administration d'insuline.

VI.1. Présentation l'Android

Android est un système d'exploitation open source conçu pour les smartphones, tablettes, et TV connectées. Initialement développé par la start-up Android Inc., il a été acquis par Google en 2005 et lancé officiellement en 2007. Basé sur le noyau Linux, Android est distribué sous la licence Apache, permettant aux fabricants d'appareils d'intégrer facilement les outils nécessaires à son fonctionnement sur leurs terminaux mobiles. Bien que proposé à tous les constructeurs, Android est souvent modifié par chacun, ce qui explique les différences notables entre les versions d'un appareil à l'autre.



Figure IV. 52:Mascotte du système d'exploitation d'Android (Bugdroid)

VI.2. L'architecture de la plateforme Android

L'architecture d'Android suit une approche ascendante (bottom-up), structurée en quatre niveaux principaux : le noyau Linux, les bibliothèques et la machine d'exécution, le Framework pour le développement d'applications, et enfin, les différentes applications. Chaque niveau joue un rôle essentiel dans la performance et la flexibilité du système.

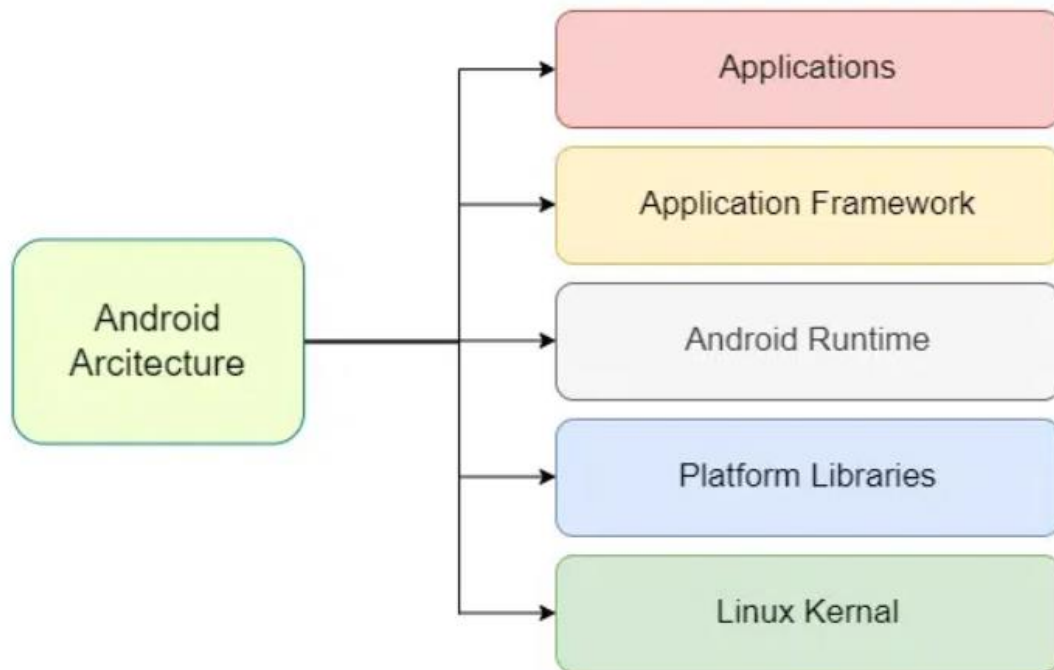


Figure IV. 53: Architecture de la plateforme Android

VI.3. Les avantages d'Android

- **Open Source**

Android est un système open source, ce qui signifie que son code source est accessible à tous. Les utilisateurs et les développeurs peuvent télécharger, modifier et personnaliser Android à leur guise.

- **Gratuit (ou presque)**

Android est gratuit pour les utilisateurs ainsi que pour les fabricants d'appareils. Les développeurs qui créent des applications pour Android peuvent les publier sur le Play Store moyennant un paiement unique de 25 dollars, ce qui leur permet de publier un nombre illimité d'applications à vie.

- **Facile à développer**

Le développement sous Android est facilité par la grande quantité d'API (interfaces de programmation d'applications) disponibles. Ces API sont complètes et faciles d'accès, ce qui permet un développement rapide et efficace des applications.

- **Flexible**

Android est extrêmement adaptable et fonctionne sur une grande variété d'appareils, allant des smartphones aux tablettes, en passant par les appareils sans clavier ou trackball, et même certaines micro-ondes ! Cette flexibilité offre une multitude d'opportunités pour les développeurs et facilite l'adaptation des applications aux spécificités matérielles des différents terminaux.

- **Innovant**

L'architecture d'Android favorise la création d'applications composites, où plusieurs composants, même différents, peuvent être combinés pour créer des solutions puissantes. Par exemple, l'intégration d'une caméra et d'un GPS permet de capturer et de publier les coordonnées géographiques des photos prises.

VI.4. Le développement d'applications sous Android studio

Android Studio est l'environnement de développement intégré (IDE) officiel pour le développement d'applications Android. Il offre une suite complète d'outils pour créer, tester et déployer des applications sur la plateforme Android. Voici une description des éléments principaux de l'interface d'Android Studio :

android studio



Figure IV. 54 : L'aire de développement Android Studio

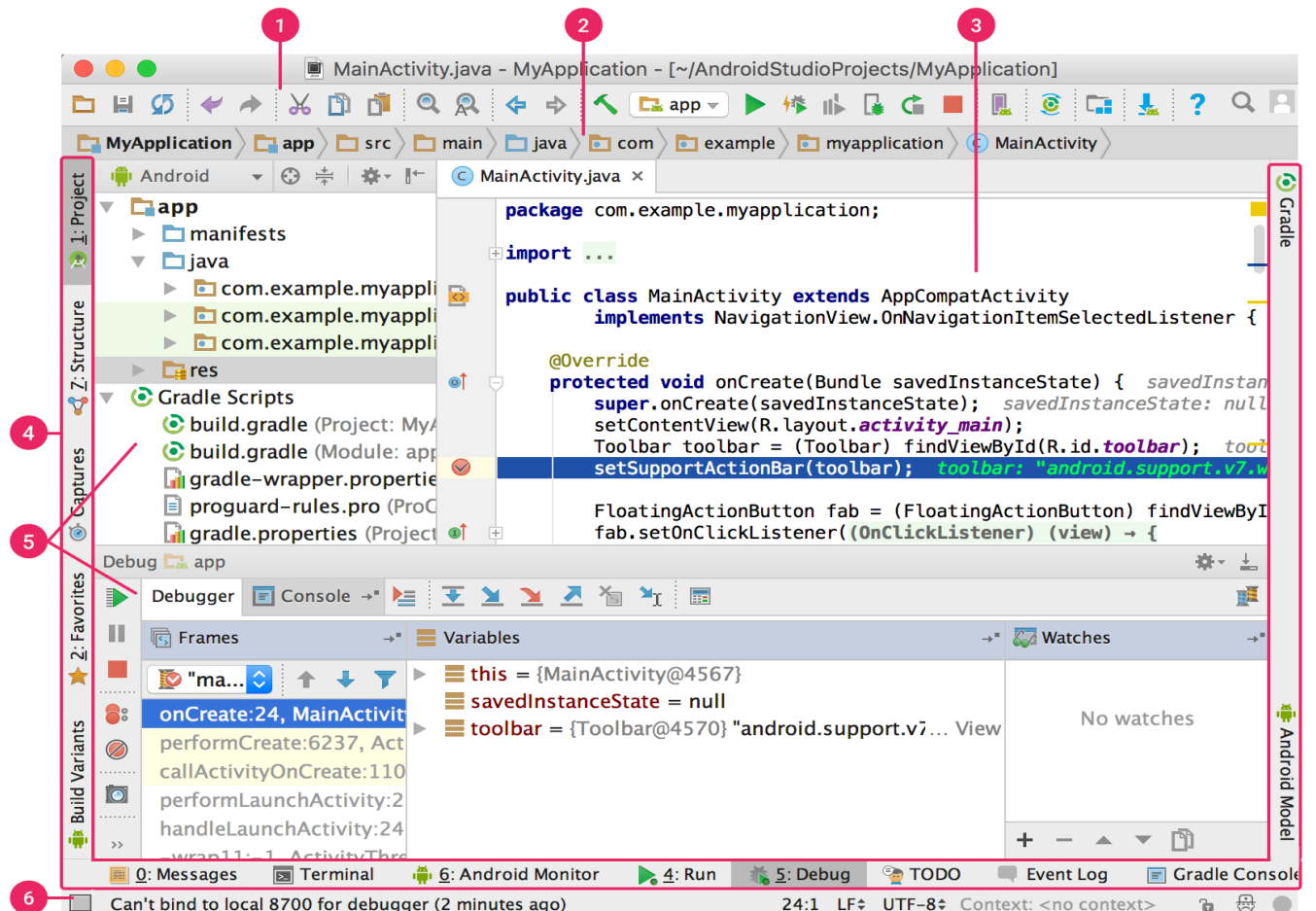


Figure IV. 55: Interface Android Studio

1. **Barre d'outils** : Située en haut de l'IDE, elle contient des boutons pour exécuter et déboguer l'application, ainsi que pour accéder à des fonctionnalités de gestion de projet.

2. **Panneau de navigation** : Permet de naviguer entre les différents fichiers et dossiers du projet. Il est généralement situé sur la gauche et inclut des vues comme "Project", "Android", et "Favorites".

3. **Éditeur de code** : L'endroit où les développeurs écrivent et modifient le code source. Il propose des fonctionnalités comme la coloration syntaxique, l'auto-complétion et la refactorisation.

4. **Concepteur d'interface utilisateur** : Permet de créer et de gérer les layouts d'application visuellement. Il offre des outils pour glisser-déposer des éléments d'interface utilisateur et ajuster leur disposition.

5. **Panneau de sortie** : Affiche les messages de compilation, d'exécution, et de débogage. Il est situé en bas de l'IDE et fournit des informations sur l'état du projet et les erreurs éventuelles.

6. **Panneau de configuration** : Offre des options pour configurer le projet, gérer les dépendances, et ajuster les paramètres de build.

7. **Console d'exécution** : Montre les logs de l'application lors de son exécution sur un émulateur ou un appareil physique, facilitant ainsi le débogage.

VI.5. Principe de fonctionnement de l'application « Diacontrol »

L'application « Diacontrol » a été développée pour faciliter le suivi de la glycémie à travers une connexion avec un glucomètre. Cette interface mobile offre un moyen simple et efficace de consulter les données liées au taux de glucose, en temps réel, tout en s'appuyant sur une connexion Bluetooth sécurisée.



Figure IV. 56: Icône de l'application

VI.5.1 Connexion sécurisée

L'accès à l'application commence par une étape de connexion, où l'utilisateur doit entrer un nom d'administrateur et un mot de passe. Cette sécurité est indispensable pour garantir que seules les personnes autorisées puissent accéder aux informations médicales sensibles, protégeant ainsi la confidentialité des données du patient.

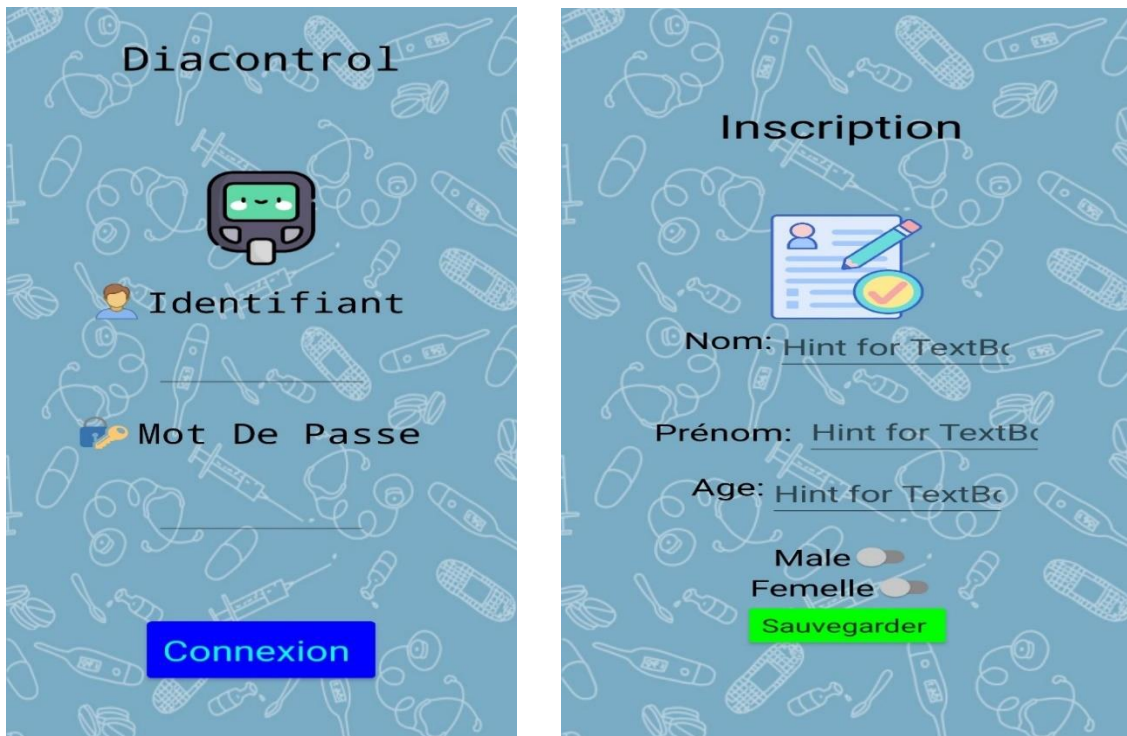


Figure IV. 57: Interfaces d'accueils de notre Application

VI.5.2 Connexion au glucomètre via Bluetooth

Une fois connecté, l'utilisateur peut lier l'application à son glucomètre via Bluetooth. L'application détecte les périphériques disponibles à proximité et affiche une liste des appareils compatibles. En sélectionnant le glucomètre, la connexion est établie, permettant ainsi de recevoir en temps réel les mesures de glycémie directement sur l'interface.

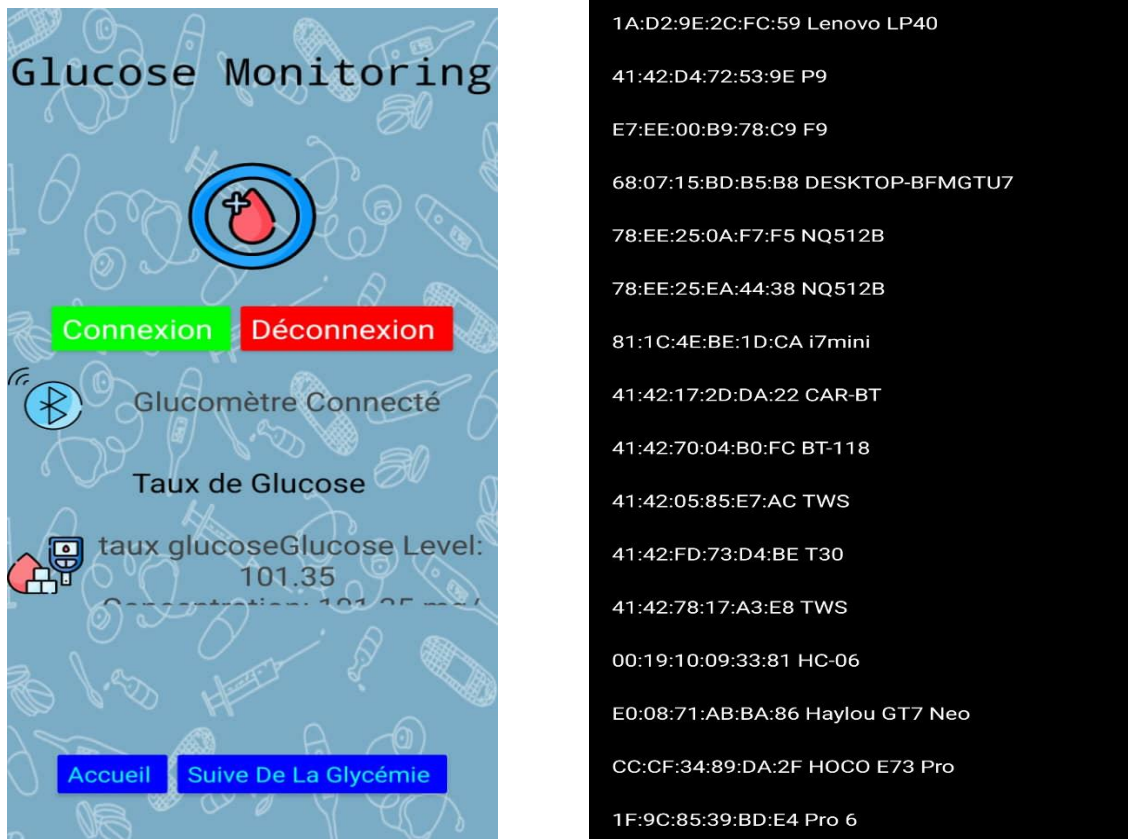


Figure IV. 58: Ecran suivi du taux de glycémie en temps réel+ Ecran d'affichage des périphériques Bluetooth disponible

VI.5.3 Suivi des données de glycémie

Après la connexion avec le glucomètre, l'application « Diacontrol » affiche les niveaux de glucose mesurés de manière claire et accessible. L'utilisateur peut consulter son taux de glycémie actuel, l'historique des mesures et les variations de glucose au fil du temps. Ces informations sont cruciales pour aider l'utilisateur à prendre des décisions éclairées sur la gestion de son diabète.

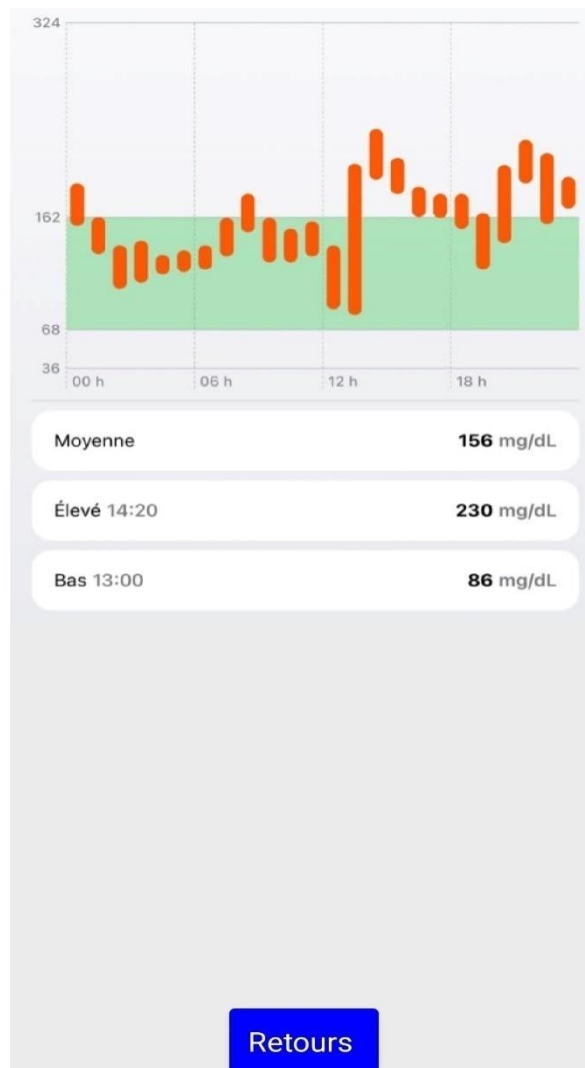


Figure IV. 59: Page de l'historiques du suivie de la glycémie

VI.5.4 Alertes et notifications

L'application envoie également des alertes en temps réel lorsque le taux de glycémie dépasse des seuils prédéfinis, signalant à l'utilisateur les situations critiques telles qu'une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Ces notifications permettent une réaction rapide, aidant à prévenir des complications potentiellement graves.

VI.5.5 Interface utilisateur intuitive

L'interface de « Diacontrol » a été conçue pour être intuitive et facile à utiliser, même pour les utilisateurs novices. La navigation est simple, avec des sections bien définies pour la connexion au glucomètre, l'affichage des données de glycémie et les alertes. Cette simplicité

assure une expérience fluide et agréable, sans surcharger l'utilisateur d'informations complexes.

VI.5.6 Test du fonctionnement de l'application

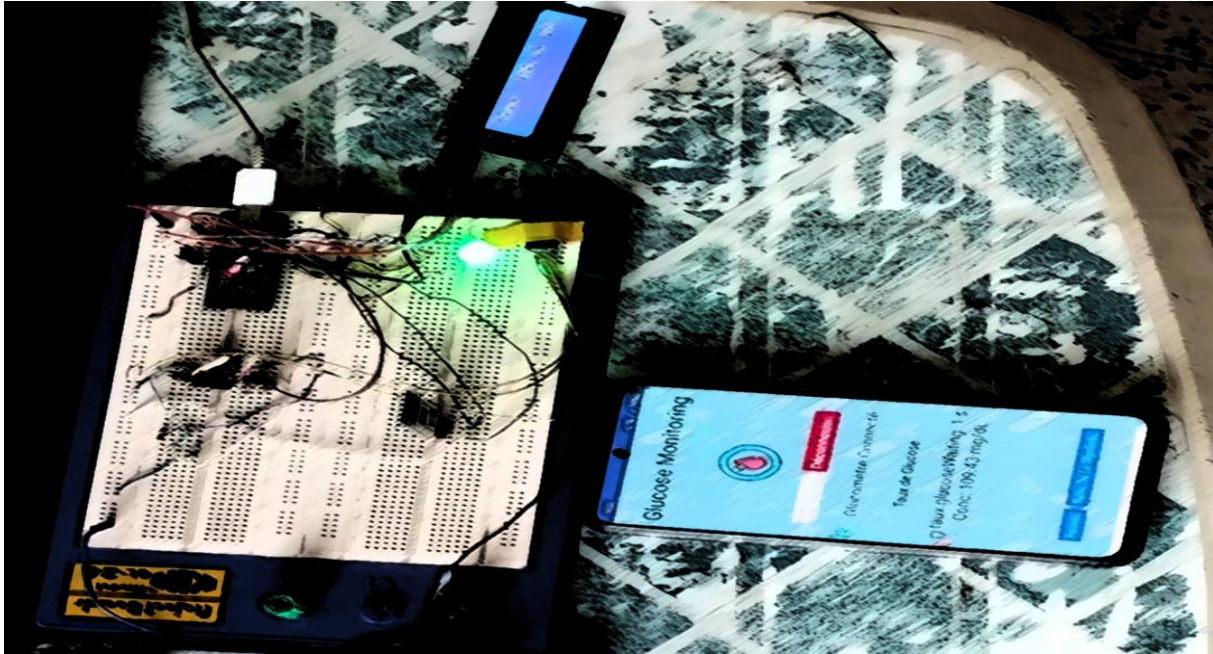


Figure IV. 60: Teste de fonctionnement de l'application

VII. Assemblage du système complet et phase de tests

Après avoir décrit individuellement chaque composant du système – à savoir le glucomètre connecté, l'application mobile et la pompe à insuline – nous avons procédé à l'intégration de ces différents éléments dans un système cohérent. L'assemblage de l'ensemble a permis de créer une solution complète capable de surveiller en temps réel la glycémie, de transmettre les données vers une application mobile, et de contrôler automatiquement l'administration d'insuline via une pompe.

VII.1. Tests d'intégration globale

L'intégration des différentes parties du projet a nécessité la mise en place de plusieurs séries de tests afin de valider la fonctionnalité et la fiabilité du système. Ces tests ont été réalisés selon les étapes suivantes :

- **Test de communication** : Une première série de tests a été effectuée pour s'assurer que les données mesurées par le glucomètre sont correctement transmises à la fois à

l'application mobile et à la pompe à insuline via les modules de communication (NRF24L01, Bluetooth, etc.). Nous avons évalué la stabilité de la connexion, la rapidité de transmission des données, et la capacité à gérer les pertes de signal.

- **Test de synchronisation** : Nous avons également testé la synchronisation entre les différents composants, en particulier l'horodatage des mesures et des injections d'insuline, en utilisant un module RTC. L'objectif était de garantir que les données de glycémie sont bien alignées temporellement avec les actions de la pompe et que l'application mobile enregistre les événements dans l'ordre.

VII.2. Tests fonctionnels

Une fois l'intégration validée, nous avons effectué des tests fonctionnels pour évaluer le comportement global du système dans différents scénarios réels :

- **Test de réponse de la pompe à insuline** : En simulant des variations de glycémie avec le glucomètre, nous avons mesuré la réactivité de la pompe à insuline. Nous avons vérifié que la dose d'insuline administrée correspond bien aux valeurs calculées par l'algorithme intégré au microcontrôleur et que l'injection se fait de manière fiable.
- **Test d'affichage des données** : Le bon affichage des données sur l'application mobile et l'OLED de la pompe a été vérifié. Nous avons veillé à ce que les informations affichées – telles que le taux de glycémie, les doses injectées, et les alertes – soient claires, précises et faciles à lire pour l'utilisateur.

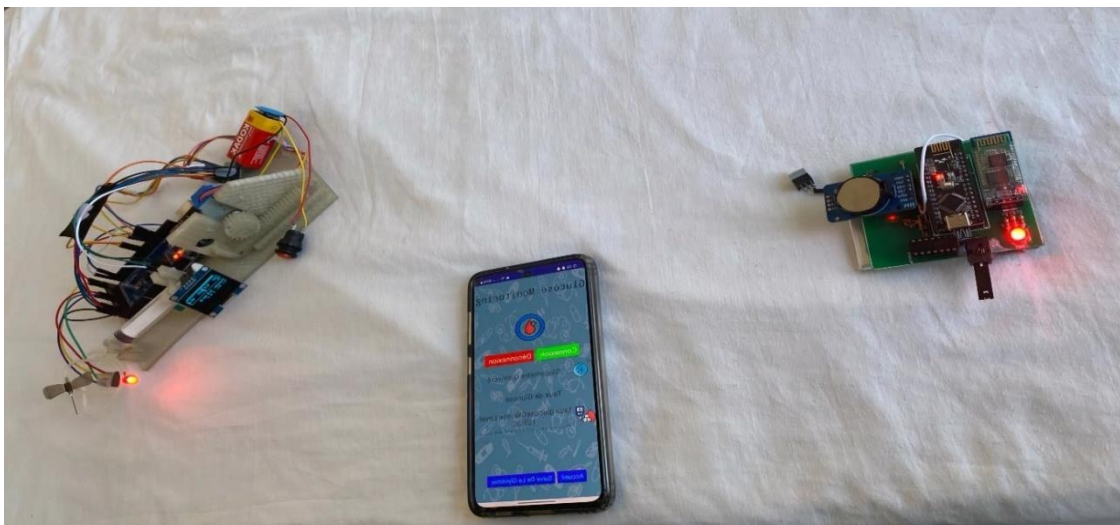


Figure IV. 61: Assemblage du système complet

Conclusion

Dans Ce chapitre nous avons abordé la phase pratique de la réalisation de notre pancréas artificiel en boucle fermée. Nous avons détaillé le processus de conception du glucomètre connecté et de la pompe à insuline, ainsi que leur intégration dans un système global capable de mesurer la glycémie et d'administrer de l'insuline de manière automatisée. L'Arduino Uno et l'Arduino Nano RF ont joué un rôle central dans le traitement des signaux et la communication entre les différents composants du système.

Le développement de l'application mobile a permis de créer une interface intuitive facilitant la gestion du dispositif. Cette application offre la possibilité de suivre les données en temps réel, d'ajuster les paramètres, et d'automatiser l'administration d'insuline en fonction des mesures de glucose.

Les tests effectués ont montré que notre glucomètre, bien qu'encore perfectible, fournit des résultats acceptables par rapport aux dispositifs homologués. Les écarts observés restent dans les marges tolérées pour un usage personnel. La pompe à insuline, quant à elle, a répondu aux exigences de dosage précis, démontrant la validité de l'intégration matérielle et logicielle.

En résumé, la conception et la réalisation de ce système ont permis de valider notre approche, tout en soulignant certains axes d'amélioration, notamment en ce qui concerne la précision des mesures et l'optimisation du traitement des données. Ces résultats offrent une base solide pour des développements futurs, en vue d'une validation clinique plus poussée et d'une éventuelle commercialisation du dispositif.

Bibliographie

- [1] Arduino France, "Carte Arduino UNO pinout, caractéristiques, brochage," [En ligne]. Disponible: <https://arduino-france.site/bluetooth-hc-06/>. [Accédé: 21- août-2024].
- [2] Texas Instruments, "TLC274 data sheet, product information and support," [En ligne]. Disponible: <https://www.ti.com>. [Accédé: 21- août -2024].
- [3] Orient Display, "Qu'est-ce qu'un écran LCD ? Technologie LCD et types d'affichage," [En ligne]. Disponible: <https://orientdisplay.com>. [Accédé: 21- août-2024].
- [4] Tiny Circuits, "Lithium Ion Polymer Battery 3.7V 1000mAh," [En ligne]. Disponible: <https://www.tinycircuits.com>. [Accédé: 21- août-2024].
- [5] HW Libre, "TP4056," [En ligne]. Disponible: <https://www.hwlibre.com/fr/tp4056/>. [Accès: 21- août-2024].
- [6] Idehack, "MT3608," [En ligne]. Disponible: <https://idehack.com/elever-une-tension-mt3608/>. [Accédé: 21- août-2024].
- [7] HW Libre, "DS3231: horloge et calendrier en temps réel pour votre Arduino," [En ligne]. Disponible: <https://www.hwlibre.com>. [Accédé: 21- août -2024].
- [8] HW Libre, "28BYJ-48: tout ce que vous devez savoir sur ce moteur pas à pas," [En ligne]. Disponible: <https://www.hwlibre.com>. [Accédé: 21- août -2024].
- [9] Elprocus, "NRF24L01," [En ligne]. Disponible: <https://www.elprocus.com/nrf24l01/>. [Accédé: 21- août -2024].
- [10] Electropeak, "SH1106 1.3 inch I2C OLED 128x64 display with Arduino," [En ligne]. Disponible: <https://electropeak.com/learn/interfacing-sh1106-1-3-inch-i2c-oled-128x64-display-with-arduino/>. [Accédé: 21- août -2024].
- [11] RS Online, "Piles 9V," [En ligne]. Disponible: <https://fr.rs-online.com/web/c/batteries-et-chargeurs/batteries-non-rechargeables/piles-9-v/>. [Accédé: 21- août -2024].

Conclusion Générale

Conclusion générale

Au terme de ce travail, nous avons pu explorer et concevoir un système de pancréas artificiel en boucle fermée, capable de réguler automatiquement la glycémie chez les patients diabétiques. Ce projet, qui s'inscrit dans un contexte de forte évolution technologique dans le domaine de la santé, a permis de réunir des connaissances théoriques et des applications pratiques issues de plusieurs disciplines, telles que l'électronique, la biomédecine et le développement logiciel.

Dans le **premier chapitre**, nous avons posé les bases scientifiques nécessaires pour comprendre la maladie du diabète, ses différents types, ainsi que les biocapteurs utilisés pour surveiller la glycémie. Cette introduction a souligné l'importance des technologies modernes pour améliorer le quotidien des patients diabétiques.

Le **deuxième chapitre** a approfondi l'étude des systèmes de surveillance de la glycémie, en mettant l'accent sur les glucomètres et les systèmes de monitoring continu. Nous avons comparé différentes technologies, et mis en évidence les avantages et les limitations de chaque solution en termes de précision, d'invasivité, et de confort pour l'utilisateur.

Dans le **troisième chapitre**, nous nous sommes penchés sur les pompes à insuline, leur évolution, leur fonctionnement, ainsi que leur rôle dans l'administration contrôlée d'insuline chez les patients diabétiques. Nous avons également présenté le concept de pancréas artificiel en boucle fermée, un système qui combine capteur de glucose et pompe à insuline pour réguler la glycémie de manière autonome.

Enfin, dans le **quatrième chapitre**, nous avons détaillé la conception et la réalisation d'un prototype fonctionnel de ce pancréas artificiel. L'intégration des capteurs de glucose, des modules de communication sans fil, de la pompe à insuline, ainsi que le développement d'une application Android permettant de contrôler le système, a permis de démontrer la faisabilité technique de ce projet. Nous avons également validé le bon fonctionnement du dispositif à travers une série de tests comparatifs avec des glucomètres certifiés.

En conclusion, ce projet démontre l'efficacité et l'avenir prometteur des dispositifs de gestion automatisée du diabète. Il ouvre la voie à de nombreuses améliorations et perspectives, notamment en termes de miniaturisation des composants, d'optimisation des algorithmes de contrôle, et d'intégration de nouvelles technologies comme l'intelligence artificielle. Le pancréas artificiel en boucle fermée constitue une avancée majeure pour

l'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques, et pourrait, à terme, devenir un outil standardisé dans le traitement du diabète.

Annexe A : Logiciels Utilisés

Dans ce projet de conception d'un pancréas artificiel, plusieurs logiciels ont été utilisés pour la simulation, la conception et le développement. Voici un aperçu des principaux outils logiciels utilisés :

1. ISIS PROTEUS

- **Utilisation :** Simulation et conception de circuits électroniques, test des connexions avant la réalisation finale sur PCB.
- **Rôle dans le projet :** Utilisé pour simuler le circuit du glucomètre et vérifier le fonctionnement des composants électroniques avant de procéder à la réalisation physique.

2. ARES PROTEUS

- **Utilisation :** Conception de circuits imprimés (PCB) à partir des schémas électroniques.
- **Rôle dans le projet :** Permet de concevoir et tester les PCB du glucomètre pour la réalisation finale, après simulation dans ISIS PROTEUS



Figure A. 1: LOGO Proteus

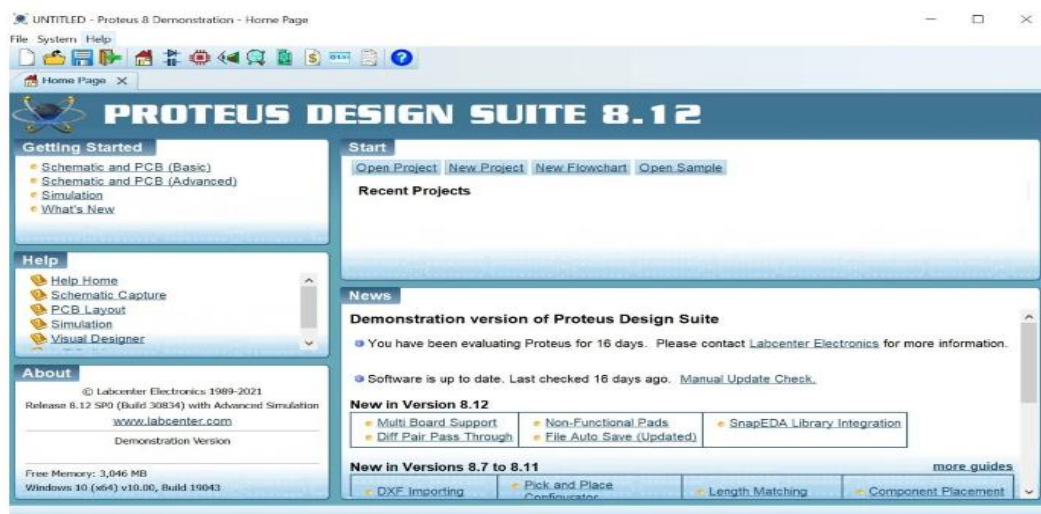


Figure A. 2 : Interface principale du logiciel Proteus Design Suite 8.12.

3. Arduino IDE

- **Utilisation :** Programmation des cartes Arduino (Uno, Nano, Nano RF) pour le glucomètre et la pompe à insuline.
 - **Rôle dans le projet :** Développement du code pour la lecture des capteurs, la communication sans fil et la commande de la pompe à insuline.



Figure A.3:LOGO Arduino

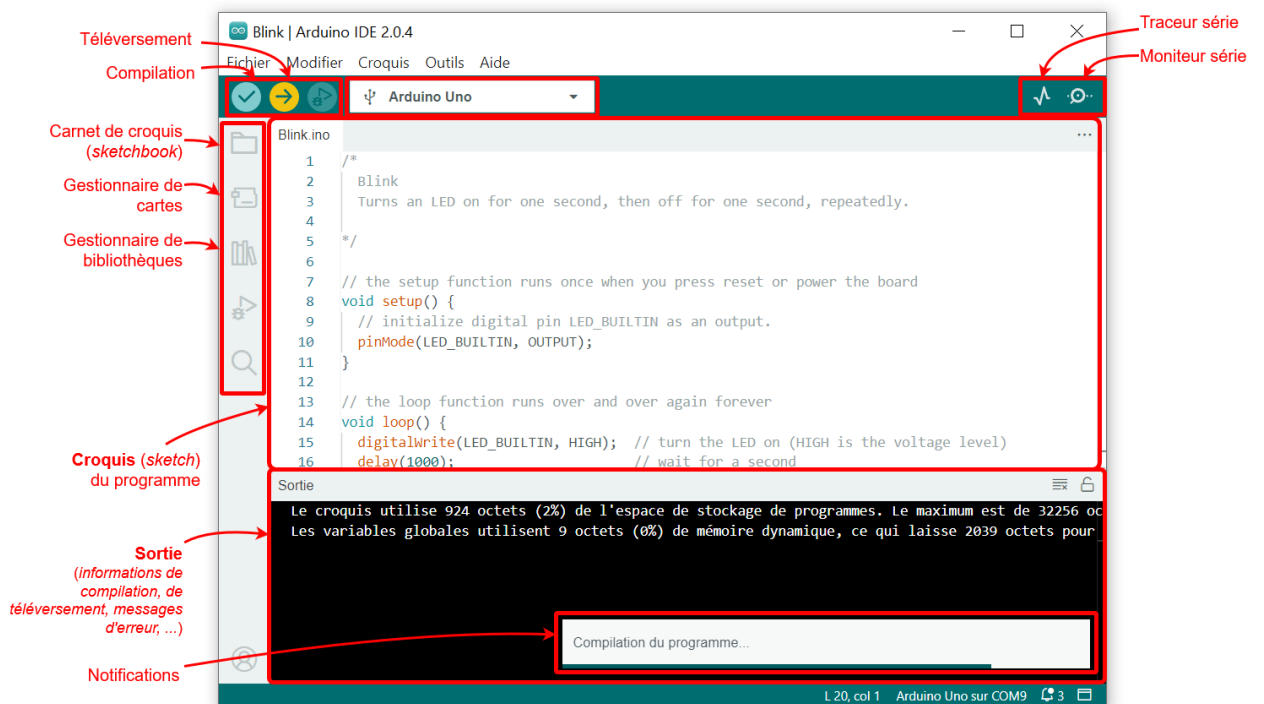


Figure A.4:Interface principale du logiciel Arduino IDE

4. Android Studio

- **Utilisation :** Développement de l'application Android « Diacontrol » pour le contrôle à distance du système via Bluetooth.
- **Rôle dans le projet :** Création d'une interface utilisateur permettant de surveiller et de contrôler la glycémie et les doses d'insuline.

5. Fusion 360

- **Utilisation :** Conception et modélisation 3D des composants mécaniques de la pompe à insuline, y compris le système de crémaillère-pignon.
- **Rôle dans le projet :** Création des rendus 3D et visualisations pour s'assurer de la faisabilité de la conception avant fabrication.



Figure A. 5:LOGO Fusion 360

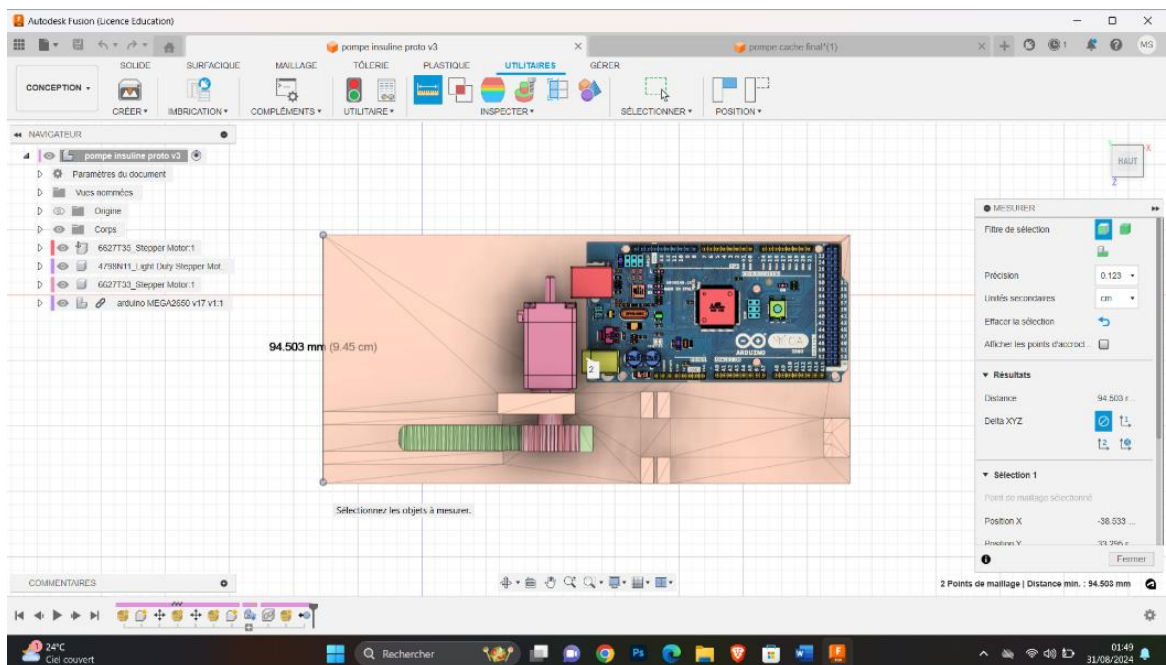


Figure A. 6:Interface principale du logiciel Fusion 360

6. Fritzing

- **Utilisation :** Création de schémas électroniques simples et documentation du montage.
- **Rôle dans le projet :** Réalisation des schémas électroniques pour documenter les connexions et faciliter le montage sur plaque d'essai et PCB.



Figure A. 7:LOGO Fritzing

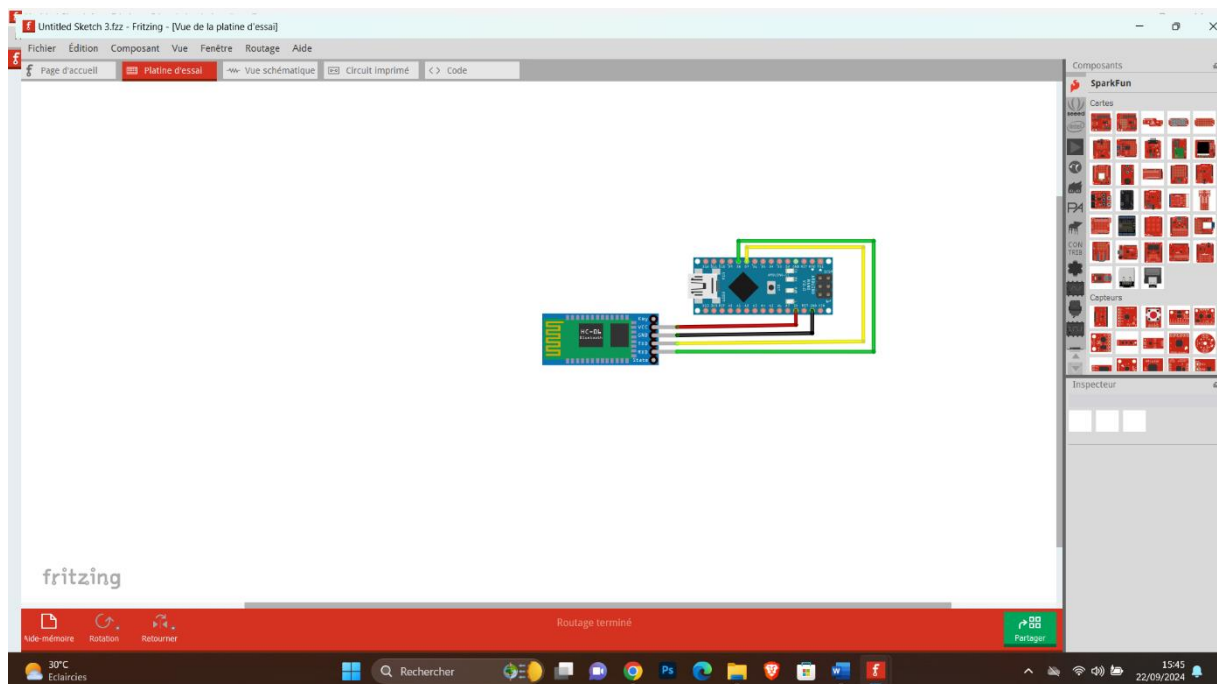


Figure A. 8:Interface principale du logiciel Fritzing

